



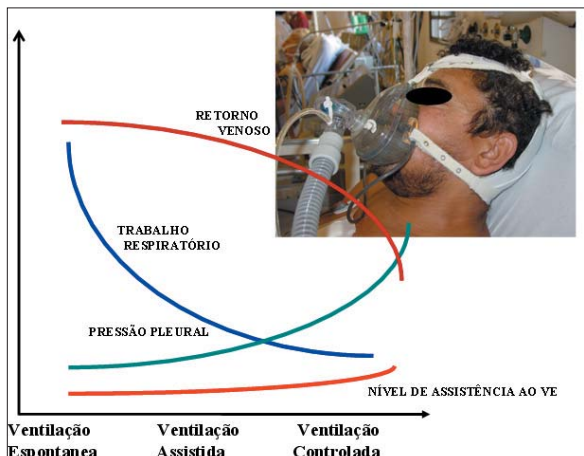
Página 119 - Figura 7

Exemplo de uma paciente com dissecção de aorta tipo A.



Página 239 - Figura 1

Horas decisivas para o diagnóstico de choque cardiogênico.



Página 246 - Figura 2

Diminuição do retorno venoso e do trabalho respiratório e aumento da assistência ao ventrículo esquerdo com a administração de pressão positiva nas vias aéreas no edema pulmonar cardiogênico.

CARDIOLOGIA NO PRONTO-SOCORRO

EDITORA CONVIDADA:

ELIZABETE SILVA DOS SANTOS

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA NO PACIENTE COM DOR TORÁCICA

PARTE 1: COMO CONCILIAR RAPIDEZ E EFICIÊNCIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

PARTE 2: DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DISPNEIA AGUDA

ABORDAGEM DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA SALA DE EMERGÊNCIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E TRATAMENTO DAS TAQUICARDIAS COM QRS LARGO

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST:

ABORDAGEM E TRATAMENTO NA SALA DE EMERGÊNCIA

PARTE 1: TERAPIA DE REPERFUSÃO

PARTE 2: TRATAMENTO ADJUVANTE

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO

PARTE 1: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

PARTE 2: TRATAMENTO

TERAPIA INTENSIVA EM CARDIOLOGIA

EDITOR CONVIDADO:

ELIAS KNOBEL

DISFUNÇÃO CARDÍACA NA SEPSE

CHOQUE CARDIOGÊNICO: DISFUNÇÃO MECÂNICA E INFLAMATÓRIA

SUORTE VENTILATÓRIO NÃO-INVASIVO NO CARDIOPATA GRAVE

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR

REPOSIÇÃO VOLÊMICA NO CARDIOPATA GRAVE

MONITORIZAÇÃO NÃO-INVASIVA DOS PARÂMETROS OXI-HEMODINÂMICOS NAS DISFUNÇÕES CARDÍACAS AGUDAS

**DIRETORIA DA
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
BIÊNIO 2008/2009**

Presidente:	Ari Timerman
Vice-Presidente:	Luiz Antonio Machado César
1º Secretário:	Antonio de Pádua Mansur
2ª Secretária:	Lilia Nigro Maia
1º Tesoureiro:	Jorge Eduardo Asséf
2º Tesoureiro:	João Nelson Rodrigues Branco
Diretora de Publicações:	Beatriz Bojikian Matsubara
Diretor de Regionais:	José Francisco Kerr Saraiva
Diretor Científico:	Edson Stefanini
Diretor de Relações Institucionais:	José Henrique Andrade Vila
Diretor de Informática:	Ibraim Masciarelli Pinto
Diretor de Qualidade Assistencial:	Max Grinberg

CONSELHO EDITORIAL

Arritmias e Eletrofisiologia

Angelo Amato V. de Paola
Maurício Ibrahim Scanavacca
Dalmo Antonio R. Moreira

Cardiomiopatia

Beatriz Bojikian Matsubara
Dirceu Rodrigues Almeida
Antonio Carlos Pereira Barretto
Felix José Alvarez Ramires

Cardiopatias Congênitas

Ieda Biscegli Jatene
Ulisses Alexandre Croti
Maria Virginia T. Santana

Circulação Pulmonar

Antonio Augusto B. Lopes
Nelson Kasinsky

Cirurgia Cardiovascular

Luiz Felipe P. Moreira
Paulo M. Pêgo Fernandes
João Nelson R. Branco
Fabio Jatene

Doença Arterial Coronária

Edson Stefanini
Carlos V. Serrano Jr.
Luiz Antonio Machado César
Otavio Rizzi Coelho
Leopoldo Soares Piegas
José Carlos Nicolau
Caio de Brito Vianna

Doença Valvar

Flavio Tarasoutchi
Valdir Ambrosio Moises
Auristela Isabel Ramos

Ecocardiograma

Benedito Carlos Maciel
Henry Abensur
José Lazaro de Andrade
Jorge Eduardo Asséf
Marcelo Luiz C. Vieira
Orlando Campos Filho

Emergências Cardiovasculares

Ari Timerman
Miguel Antonio Moretti
Lilia Nigro Maia

Epidemiologia

Paulo Andrade Lotufo
Álvaro Avezum
Antonio de Pádua Mansur

Ergometria e Reabilitação

Romeu Sérgio Meneghelo
William Azem Chalela
Luiz Eduardo Mastrocola

**Ciência Básica em
Cardiologia**

Alexandre da Costa
Kleber G. Franchini
Francisco Rafael M. Laurindo
Takashi Okoshi

Intervencionista

Amanda Guerra M. R. Sousa
Exedito E. Ribeiro da Silva
Valter Correia de Lima
Fausto Feres

Hipertensão Arterial

Dante Marcelo A. Giorgi
Fernando Nobre
Rui Manuel dos Santos Póvoa
Fernanda Consolin Colombo
Celso Amodeo

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Fernando Bacal
João Manoel Rossi Neto
Marcus Vinicius Simões
José Francisco Kerr Saraiva
José Henrique Andrade Vila

Medicina Nuclear

Paola Emanuela P. Smanio
José Soares Jr.
Carlos Alberto Buchpiguel

**Ressonância Magnética
e Tomografia Computadorizada**

Carlos Eduardo Rochitte
Ibraim Masciarelli Pinto

Qualidade Profissional e Bioética

Max Grinberg
Bráulio Luna Filho
Renato Azevedo

Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
Publicação Trimestral / Published Quarterly
Dados de Catalogação na Publicação Internacional (CIP)

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo - SP, Brasil. v. 1 - 1991 -
Inclui suplementos e números especiais.
Substitui Atualização Cardiológica, 1981 - 91.

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B)

ISSN 0103-8559
RSCESP 72594

CDD₁₆ 616.105
NLM W1
WG100
CDU 616.1(05)

Associação Paulista de Bibliotecários / Grupo de Bibliotecários Biomédicos
Normas para catalogação de publicações nas bibliotecas especializadas.
São Paulo, Ed. Polígono, 1972.
Indexada no INDEX MEDICUS Latino Americano
Impressa no Brasil
Tiragem: 6.200 exemplares

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** (ISSN 0103-8559) é editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP — Avenida Paulista, 2073 — Horsa I, 15º andar, Conjunto 1512 — Cerqueira César — São Paulo, SP — CEP 01311-940 / Tel.: (11) 3179-0044 / E-mail: socesp@socesp.org.br / Website: www.socesp.org.br
As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP. É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.
Para pedidos de reprints, por favor contate: SOCESP — Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo / Diretoria de Publicações / Tel.: (11) 3179-0044 / E-mail: socesp@socesp.org.br
Produção Gráfica: CEV - Casa Editorial Ventura / Impressão: Ipsis Gráfica e Editora S.A.

**DIRETORIA DAS REGIONAIS DA
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
BIÊNIO 2008/2009**

Regional ABCDM

Presidente: José Luiz Aziz
Diretor Científico: Silvio Cembranelli Neto
1º Secretário: Rogério Krakauer
2ª Secretária: Maria Cristina Ferrari

Regional Araçatuba

Presidente: Celso Biagi
Diretora Científica: Helena Cordeiro Barroso
1º Secretário: José Antonio de Queiroz
2º Secretário: Paulo Francisco de Mesquita Barros

Regional Araraquara

Presidente: Edson Akira Kusumoto
Diretor Científico: José Geraldo Bonfá
1º Secretário: José C. Monteiro da S. Machado
2º Secretário: José Antonio Caracciollo

Regional Araras

Presidente: Daniel Izzet Potério
Diretor Científico: Roberto Reis
1º Secretário: Carlos de Camargo
2º Secretário: Celso Luiz Scaravelli

Regional Bauru

Presidente: Christiano Roberto Barros
Diretor Científico: Julio César Vidotto
1º Secretário: Nilton César Apendino
2º Secretário: Fernando Rodrigues S. Cordaro

Regional Botucatu

Presidente: Katashi Okoshi
Diretora Científica: Ana Lucia Cogni
1ª Secretária: Elaine Farah Simões
2º Secretário: Ricardo Mattos Ferreira

Regional Campinas

Presidente: Daniel Lages Dias
Diretor Científico: Fernando Mello Porto
1º Secretário: Juliano de Lara Fernandes
2º Secretário: Fábio Rossi dos Santos

Regional Franca

Presidente: Luiz Alfredo H. Patti
Diretor Científico: Carlos Alves Pereira
1º Secretário: Ciro M. Camarota
2º Secretário: Nilson Ricardo Salomão

Regional Jundiá

Presidente: Wagner Tadeu Ligabó
Diretor Científico: Alberando Gennari Filho
1º Secretário: Agostinho B. de Castro
2º Secretário: Mário José Luiz S. Devittis

Regional Marília

Presidente: Paulo Celso dos S. Moreira
Diretor Científico: Ronaldo de Oliveira Júnior
1º Secretário: Karlo José Félix Capi
2º Secretário: José Eduardo Rabelo

Regional Piracicaba

Presidente: Celise A. Sobral Denardi
Diretor Científico: Humberto Magno Passos
1º Secretário: Luis Fernando Barone
2º Secretário: Luiz Antonio Bereta

Regional Presidente Prudente

Presidente: Nabil Farid Hassan
Diretor Científico: Antonio Cláudio Bongiovani
1º Secretário: Aloísio Muniz de Andrade
2º Secretário: Fernando Pierin Peres

Regional Ribeirão Preto

Presidente: Paulo José Freitas Ribeiro
Diretor Científico: Fernando Nobre
1º Secretário: Oswaldo César de Almeida Filho
2º Secretário: Marcus Vinicius Papa

Regional Santos

Presidente: Antonio Mendes Neto
Diretor Científico: Carlos Alberto Cyrillo Sellera
1º Secretário: Nelson Roberto Zecchin
2º Secretário: Edison Ribeiro da Cruz

Regional São Carlos

Presidente: José César Briganti
Diretor Científico: Sérgio Luis Berti
1ª Secretária: Fabiana Maria Ruas Darezzo
2ª Secretário: Hélio Araújo Cardoso

Regional São José do Rio Preto

Presidente: Paulo Roberto Pavarino
Diretor Científico: José Carlos Aidar Ayoub
1º Secretário: Paulo Roberto Nogueira
2º Secretário: José Fernando Vilela Martin

Regional Sorocaba

Presidente: José Augusto Rabello Jr.
Diretor Científico: Fernando Sampaio
1º Secretário: Marcelo Demarchi
2º Secretário: Luiz Miguel Gaspar Henriques

Regional Vale do Paraíba

Presidente: Carlos Expedito Bento Leitão
Diretor Científico: Pedro Augusto Pascoli
1º Secretário: Fábio Roberto da Silva Baptista
2º Secretário: José Eduardo B. de Araújo

SUMÁRIO

CARDIOLOGIA NO PRONTO-SOCORRO

EDITORA CONVIDADA:
ELIZABETE SILVA DOS SANTOS

93 Carta da Editora Convidada

ARTIGOS

94 Estratégia diagnóstica no paciente com dor torácica

Parte 1: Como conciliar rapidez e eficiência no diagnóstico diferencial?

Diagnostic techniques for patients with acute chest pain

Part 1: How to conciliate speed and efficiency in differential diagnosis?

Luiz Minuzzo

109 Estratégia diagnóstica no paciente com dor torácica

Parte 2: Diagnóstico de síndrome coronária aguda

Diagnostic techniques for patients with acute chest pain

Part 2: The diagnosis of acute coronary syndrome

Otávio R. Coelho-Filho,

Michael Jerosch-Herold,

Otávio R. Coelho

125 Avaliação e diagnóstico diferencial da dispneia aguda

Evaluation and differential diagnosis of acute dyspnea

Edson Stefanini,

Sílvio Reggi,

Leandro Santini Echenique

134 Abordagem da fibrilação atrial na sala de emergência

Management of atrial fibrillation in the emergency medical service

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira,

Ricardo Garbe Habib,

Elizabete Silva dos Santos

TERAPIA INTENSIVA EM CARDIOLOGIA

EDITOR CONVIDADO:
ELIAS KNOBEL

223 Carta do Editor Convidado

ARTIGOS

224 Disfunção cardíaca na sepse

Cardiac dysfunction in sepsis

Constantino José Fernandes Junior,

Marcos Knobel,

Nelson Akamine

237 Choque cardiogênico: disfunção mecânica e inflamatória

Cardiogenic shock: a mechanical and inflammatory dysfunction

Elias Knobel,

José Marconi Almeida de Sousa,

Carlos Gun

243 Suporte ventilatório não-invasivo no cardiopata grave

Noninvasive ventilation in pulmonary cardiogenic edema

Carmen Sílvia Valente Barbas,

Guilherme Schettino,

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

249 Estratificação de risco e tratamento da embolia pulmonar

Pulmonary embolism: risk stratification and treatment

Antônio Cláudio do Amaral Baruzzi,

Elias Knobel,

Paulo César Gobert Damasceno Campos

260 Reposição volêmica no cardiopata grave

Fluid responsiveness in critical patients

Manes Roberto Erlichman,

Jaime Freitas Bastos,

Luiz Francisco Cardoso

- 150** **Diagnóstico diferencial e tratamento das taquicardias com QRS largo**
Differential diagnosis and management of wide QRS complex tachycardias
João Pimenta,
Jefferson Curimbaba,
José Marcos Moreira
- 162** **Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: abordagem e tratamento na sala de emergência**
Parte 1: Terapia de reperfusão
ST-segment elevation acute myocardial infarction: approach and management in the emergency room
Part 1: Reperfusion therapy
Leopoldo Soares Piegas,
João Manoel Rossi Neto,
Luiz Alberto Mattos
- 175** **Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: abordagem e tratamento na sala de emergência**
Parte 2: Tratamento adjuvante
ST-segment elevation acute myocardial infarction: approach and management in the emergency room
Part 2: Adjuvant drug therapy
Luciano Moreira Baracioli,
Felipe Gallego Lima,
José Carlos Nicolau
- 187** **Síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST: estratificação de risco e tratamento**
Parte 1: Estratificação de risco
Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: risk stratification and management
Part 1: Risk stratification
Elizabete Silva dos Santos
- 202** **Síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST: estratificação de risco e tratamento**
Parte 2: Tratamento
Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: risk stratification and management
Part 2: Management
Ari Timerman,
Luiz Minuzzo,
João Fernando Monteiro Ferreira

- 265** **Monitorização não-invasiva dos parâmetros oxihemodinâmicos nas disfunções cardíacas agudas**
Non-invasive oxy-hemodynamic monitoring in acute cardiac dysfunction
Eliezer Silva,
Danilo Teixeira Noritomi,
Marcelo Park

Edição Anterior:

Cardiopatias da Doença de Chagas

Editor Convidado:

Félix José Álvares Ramires

Cardiomiopatias

Editor Convidado:

Katashi Okoshi

Próxima Edição:

Testes Não-Invasivos para o Diagnóstico em Cardiologia

Editor Convidado:

Métodos Gráficos
Luiz Eduardo Mastrocolla

Editor Convidado:

Métodos de Imagem
Carlos Eduardo Rochite

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS NA REVISTA

ATENÇÃO:

- A) Somente serão aceitos os artigos enviados em arquivos de texto (preferencialmente Word).
- B) A Revista tem periodicidade trimestral, **com no máximo 120 páginas**. Cada edição da Revista conterá dois temas, a critério do Diretor de Publicações. **Cada tema incluirá no máximo 6 artigos (cada artigo de autoria de um Autor Principal e até dois Coautores).**

Para todas as edições da Revista, serão convidados dois Editores, um para cada tema. **Os Editores Convidados e todos os Autores devem ficar atentos às Normas para Publicação e segui-las para não prejudicar as fases de produção da Revista.**

I - DADOS GERAIS PARA PREPARO DO ARTIGO

1. O artigo deverá ter aproximadamente 20 páginas, digitadas em fonte Times New Roman, tamanho 10, espaçamento entre linhas de 1,5, incluindo-se as referências bibliográficas. Poderá incluir até 4 ilustrações (figuras, fotografias, gráficos e/ou tabelas) e conter entre 25 e 30 referências (exceções serão analisadas pelos Editores).
2. Evitar ao máximo o uso de abreviaturas, mesmo as consagradas.
3. Evitar escrever palavras em letras maiúsculas, principalmente os nomes dos autores (no texto ou nas referências).
4. Não usar a tecla de espaços para abrir parágrafos.
5. Texto corrido, sem necessidade de formatação especial (paginação, recuos etc.).
6. Tabelas deverão ser digitadas de forma simples, com os dados de cada coluna separados apenas pela tecla "TAB", e no mesmo processador/editor de texto utilizado para o restante do texto.

II - SEQUÊNCIA DA DISPOSIÇÃO DO TEXTO

Os artigos deverão ser entregues na disposição a seguir e somente serão considerados completos se incluírem todos os itens:

PÁGINA INICIAL

1. Título em português.
2. Autor(es).
3. Instituição(ões).

4. Endereço para correspondência, incluindo CEP, telefone, fax, e-mail etc. (telefone, fax, e-mail ou outros meios de contato não serão publicados na Revista).

SEGUNDA PÁGINA

1. Resumo com aproximadamente 250 palavras.
2. Descritores: até cinco (obter os termos no "DeCS — Descritores em Ciências da Saúde", disponível no *website*: <http://decs.bvs.br>).

TERCEIRA PÁGINA

1. Título em inglês.
2. *Abstract* com aproximadamente 250 palavras.
3. *Key words*: até cinco (obter os termos no "Cumulated Index Medicus, Medical Subject Headings").

QUARTA PÁGINA EM DIANTE

1. Corpo do texto: Organizado em intertítulo, subtítulo etc. Procurar elaborar texto com abordagem ampla e atual do assunto, incluindo as referências bibliográficas mais relevantes.

PÁGINA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Referências numeradas de acordo com a ordem de entrada no texto, e nunca em ordem alfabética. Seguir as Normas de Vancouver ("Vancouver Style"), consultando o *website*: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
2. Incluir 25 a 30 referências relevantes.

Exemplos de referências bibliográficas:

Artigo de Revista com até 6 Autores

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Artigo de Revista com mais de 6 Autores

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Instituição como Autor

Diabetes Prevention Program Research Group.

Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002;40(5):679-86.

Sem indicação de autoria

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

Volume com Suplemento

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Livros

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Monografias / Dissertações / Teses

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Eventos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

TABELAS

Devem ser apresentadas apenas quando necessário para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já mencionadas no corpo do texto, e numeradas por ordem de citação. Devem ser apresentadas em páginas separadas e configuradas em espaço duplo, utilizando a tecla "TAB" para sua formatação. Devem ser

enumeradas em numeral arábico e conter título curto. Utilizar a mesma fonte do texto. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, #, **. Não usar linhas verticais entre as colunas. Utilizar linhas horizontais apenas nas partes superior e inferior do cabeçalho e na parte inferior da tabela. As abreviações utilizadas devem ser definidas no rodapé da tabela.

FIGURAS

As figuras devem ser submetidas em alta resolução, e serão avaliadas pelos Editores. Devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF, preferencialmente, ou também em PDF.

As legendas das figuras devem constar em páginas separadas e permitir sua perfeita compreensão, independentemente do texto. As abreviações usadas nas figuras devem ser explicitadas nas legendas.

III - ENVIO DO MATERIAL

Os artigos (textos, figuras, fotografias e gráficos) deverão ser enviados unicamente via Internet, para o e-mail abaixo:

cev@servicoseditoriais.com

IV – ATENÇÃO: Solicitamos aos Autores de cada artigo que elaborem um teste de múltipla escolha relativo ao assunto abordado no texto. Esse material será disponibilizado no *website* www.soces.org.br, para educação médica continuada dos leitores da Revista.

V - DIREITOS AUTORAIS

Os autores deverão encaminhar, previamente à publicação, a seguinte declaração escrita e assinada, inclusive pelos Coautores:

“O(s) Autor(es) abaixo assinado(s) transfere(m) todos os direitos autorais do artigo (título do artigo) à **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. O(s) signatário(s) garante(m) que o artigo não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros, e confirma(m) que sua versão final foi revisada e aprovada por ele(s).”

Todos os artigos publicados tornam-se propriedade permanente da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** e não podem ser publicados sem o consentimento por escrito de seus Editores.

Cardiologia no Pronto-Socorro

Na prática clínica, o atendimento de pacientes com doenças cardiovasculares em pronto-socorro constitui um grande desafio para o profissional médico, que, por um lado, está preocupado em oferecer atendimento adequado, evitando altas inadvertidas, e, por outro lado, se depara com a logística local, sobretudo nos serviços públicos de atendimento médico de emergência.

Em decorrência disso, os médicos que trabalham na emergência percebem o importante papel de atuar na triagem dos casos atendidos. Na realidade, esse é o grande desafio para esses profissionais e por que não dizer uma verdadeira arte, que não deve ser interpretada como o simples ato de “esvaziar” a unidade de emergência, mas o de ocupar os leitos existentes com casos que realmente denotam risco iminente de eventos graves a curto prazo.

Desse modo, para esta edição da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, foram selecionados artigos que mostram o dia-a-dia do pronto-socorro, nos quais as situações clínicas, geralmente, são as mais comuns. É improvável que o médico da emergência, dentro da rotina diária, não se depare com pacientes apresentando um dos diagnósticos escolhidos para compor esta edição, cujo tema é “Cardiologia no Pronto-Socorro”.

O primeiro capítulo inicia-se com a análise da dor torácica, um dos sintomas mais frequentes e que leva as pessoas a buscar atendimento médico em emergência, podendo refletir-se em diagnóstico que denote tanto risco iminente de morte como causas sem risco de fatalidade. O diagnóstico diferencial aqui abordado é explorado de forma minuciosa, bem como o diagnóstico da síndrome coronária aguda com o emprego de métodos mais recentes e inovadores.

O segundo capítulo trata da dispneia aguda, um dos sintomas mais frequentes, e muitas vezes subestimado, nas unidades de pronto atendimento, sendo descritos desde sua avaliação inicial até seu tratamento, conforme a doença de base.

Entre as arritmias cardíacas, foram abordadas a fibrilação atrial na sala de emergência e as taquiarritmias com QRS largo, descritas de modo simples e objetivo, para orientar o profissional da emergência tanto no diagnóstico diferencial como na conduta com rapidez e eficiência.

Os dois últimos capítulos abordam a síndrome coronária aguda, considerada um dos temas mais importantes e uma das maiores causas de morbidade e mortalidade no Brasil. Inicialmente, o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST é descrito, ressaltando-se a importância do pronto restabelecimento do fluxo sanguíneo coronário da artéria relacionada ao infarto para redução da mortalidade nessa população, abordando as diferentes formas de reperfusão. A terapêutica adjuvante, tão importante quanto as estratégias de reperfusão no sentido de aperfeiçoar a própria qualidade da reperfusão, é também abordada.

Já a síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST) apresenta grande variação de risco para ocorrência de resultados adversos e corresponde a grande número de internações no departamento de emergência. Nessa população, a estratificação de risco é considerada uma indicação com recomendação Classe I. As várias formas para realização dessa estratégia são apresentadas, desde a análise das variáveis independentes à aplicação dos modelos de estratificação de risco. Nos centros em que há grande demanda de pacientes, tem sido sugerido que suas populações sejam analisadas de forma independente, determinando-se as características clínicas, eletrocardiográficas e bioquímicas e os biomarcadores plasmáticos que denotam maior probabilidade de resultados desfavoráveis. Para isso, é apresentado o *Score de Risco Dante Pazzanese*, desenvolvido no pronto-socorro de um centro terciário em cardiologia. É um modelo simples, desenvolvido em uma população brasileira, com fácil aplicabilidade e que poderá facilitar a estratificação de risco e o tratamento desses pacientes. Por fim, é dada ênfase ao tratamento que se segue à estratificação de risco, que deve ser instituído com o objetivo de reduzir a ocorrência de eventos adversos, especialmente morte ou infarto (reinfarto).

Por tudo isso, espera-se que a experiência e o saber dos profissionais que se dedicaram a elaborar os capítulos que compõem esta edição contribuam para o segmento da saúde e para a área acadêmica, e que possam, de forma especial, ser usados pelos setores público e privado e por outros pesquisadores interessados na temática.

Com certeza, a leitura desta edição facilitará ao profissional da emergência o exercício de sua verdadeira e grande arte: atuar com rapidez e eficiência para salvar vidas.

Elizabeth Silva dos Santos
Editora Convidada

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA NO PACIENTE COM DOR TORÁCICA

PARTE 1: COMO CONCILIAR RAPIDEZ E EFICIÊNCIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

LUIZ MINUZZO¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):94-107
RSCESP (72594)-1770

A dor torácica é um dos sintomas mais temidos pelos médicos emergencistas, pois, muitas vezes, o diagnóstico diferencial é difícil e oneroso, e depende da experiência do profissional. Entre os possíveis diagnósticos podemos citar o infarto agudo do miocárdio, o aneurisma dissecante da aorta, o tromboembolismo pulmonar, o pneumotórax e a ruptura de esôfago como os de maior gravidade. Nesses casos, a abordagem tanto diagnóstica como terapêutica deverá ser a mais rápida possível, tendo implicação direta na sobrevida desses pacientes. Nesse sentido, a realização de exames de imagem torna-se crucial, como o ecocardiograma, a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética e a cineangiocoronariografia. Assim, se o diagnóstico for feito em tempo hábil e se houver profissionais qualificados para o tratamento clínico ou cirúrgico, a mortalidade e as complicações serão minimizadas.

Descritores: Dor no peito. Aneurisma dissecante. Embolia pulmonar. Pneumotórax. Diagnóstico diferencial.

DIAGNOSTIC TECHNIQUES FOR PATIENTS WITH ACUTE CHEST PAIN PART 1: HOW TO CONCILIATE SPEED AND EFFICIENCY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS?

Chest pain is one of the symptoms that emergency physicians fear the most, because the differential diagnosis is often difficult and expensive and depends on the doctor's experience. Among the possible diagnoses, acute myocardial infarction, dissecting aneurysm of the aorta, pulmonary thromboembolism, pneumothorax, and esophageal rupture are the most severe. In this scenario, diagnostic and therapeutic measures must be initiated as soon as possible, since they have a direct bearing on the survival of these patients. It is thus essential that imaging studies be performed, such as echocardiogram, computed tomography, magnetic resonance imaging, and coronary angiography. Therefore, when the correct diagnosis is made in a timely manner and qualified professionals in clinical or surgical management are available, mortality and complication rates will be minimized.

Key words: Chest pain. Dissecting aneurysm. Pulmonary embolism. Pneumothorax. Diagnosis, differential.

¹ Seção Médica de Emergência e Terapia Intensiva – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Luiz Minuzzo – Rua Domingo de Soto, 126 – ap. 51 – Jd. Vila Mariana – São Paulo, SP – CEP 04116-040

INTRODUÇÃO

A avaliação da dor torácica é um dilema para o médico emergencista. Embora a maioria (60%) das dores torácicas em serviços de atendimento geral não seja orgânica¹⁻³, deve-se estar atento ao diagnóstico diferencial que implica risco de morte iminente, como infarto agudo do miocárdio, aneurisma dissecante da aorta, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax e ruptura de esôfago. A Tabela 1 apresenta os principais diagnósticos diferenciais de dor torácica aguda.

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial de dor torácica

Causas com risco de morte iminente

Síndrome coronária aguda
Dissecção aórtica
Tromboembolismo pulmonar
Pneumotórax espontâneo
Ruptura de esôfago

Outras causas cardiovasculares e não-iskêmicas

Pericardite
Angina atípica
Cardiomiopatia hipertrófica
Costocondrite
Angina vasoespástica

Outras causas não-cardíacas

Espasmo e refluxo gastroesofágico
Pleurisia
Úlcera péptica
Ataque de pânico
Dor pancreática ou biliar
Dor neuropática ou hérnia de disco cervical
Dor psicogênica ou de somatização

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, dos Estados Unidos, entre 2001 e 2002 cerca de 3,5 a 5,4 milhões de atendimentos no departamento de emergência americano (3,4% a 5,3%) tinham como queixa principal a dor torácica⁴.

De outro modo, a prevalência da etiologia da dor torácica varia de acordo com a população estudada e com suas características culturais, o que pode prejudicar sua descrição, dificultando o diagnóstico. No entanto, quando levamos em conta a presença de fatores de risco para doença arterial coronária e a idade, aumenta-se a acurácia diagnóstica e, nesse ponto, em pacientes com mais de 40 anos de idade, a incidência de doença cardíaca excede 50%⁵⁻⁷.

Os pacientes que estão em risco de morte iminente, conforme descrito anteriormente, devem ser transportados para a sala de emergência, onde a estabilização deverá ser iniciada, o mais breve possível, com oxigenoterapia suplementar, acesso intravenoso, administração de ácido acetilsalicílico ou clopidogrel (se alérgico ao ácido acetilsalicílico) e monitorização cardíaca. Em seguida, devem ser realizados eletrocardiograma dentro de 10 minutos, seguindo as diretrizes nacionais e internacionais de cardiologia^{8,9}, coleta de enzimas cardíacas e radiografia de tórax.

O fluxograma apresentado na Figura 1 é utilizado na Seção de Emergência do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de São Paulo, na abordagem da dor torácica aguda.

Eletrocardiograma

É um instrumento de grande valia na avaliação inicial dos pacientes que chegam à emergência.

As alterações que evidenciam achados específicos de síndrome coronária aguda, como elevação do segmento ST, infradesnivelamento do segmento ST ou ondas Q, nos colocam diante de um paciente com alta mortalidade durante a hospitalização^{7,10-13}. No que tange ao diagnóstico diferencial, deve-se lembrar da possibilidade do diagnóstico de aneurisma dissecante da aorta associado a infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

Outros achados, como S1, Q3, T3, distúrbio de condução do ramo direito, e ondas T negativas de V1 a V4 podem auxiliar no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

Em uma amostragem geral de pacientes, há evidências de que cerca de dois terços dos eletrocardiogramas não têm alterações características de doença arterial coronária⁷.

Se o eletrocardiograma não apresenta alterações no segmento ST, ainda assim deve-se aprofundar nas características da dor torácica, com seus sintomas associados, tentando diferenciar as afecções de maior gravidade, como tromboembolismo pulmonar, aneurisma dissecante da aorta e pneumotórax, além de sinais clínicos de tamponamento cardíaco.

Radiografia de tórax

Há relatos de que até 20% das radiografias de tórax podem auxiliar no diagnóstico e, desse modo, influenciar a terapêutica^{14,15}.

Quanto ao diagnóstico diferencial, as radiografias de tórax nos revelam eventuais alterações na silhueta cardíaca, tanto na região mediastinal como nos arcos aórtico, pulmonar e “ponta” do coração, determinando aumentos ou sinais de congestão no hilo pulmonar.

Os pulmões também são avaliados quanto a: grau de penetração dos raios gama, com hipertransparência em casos

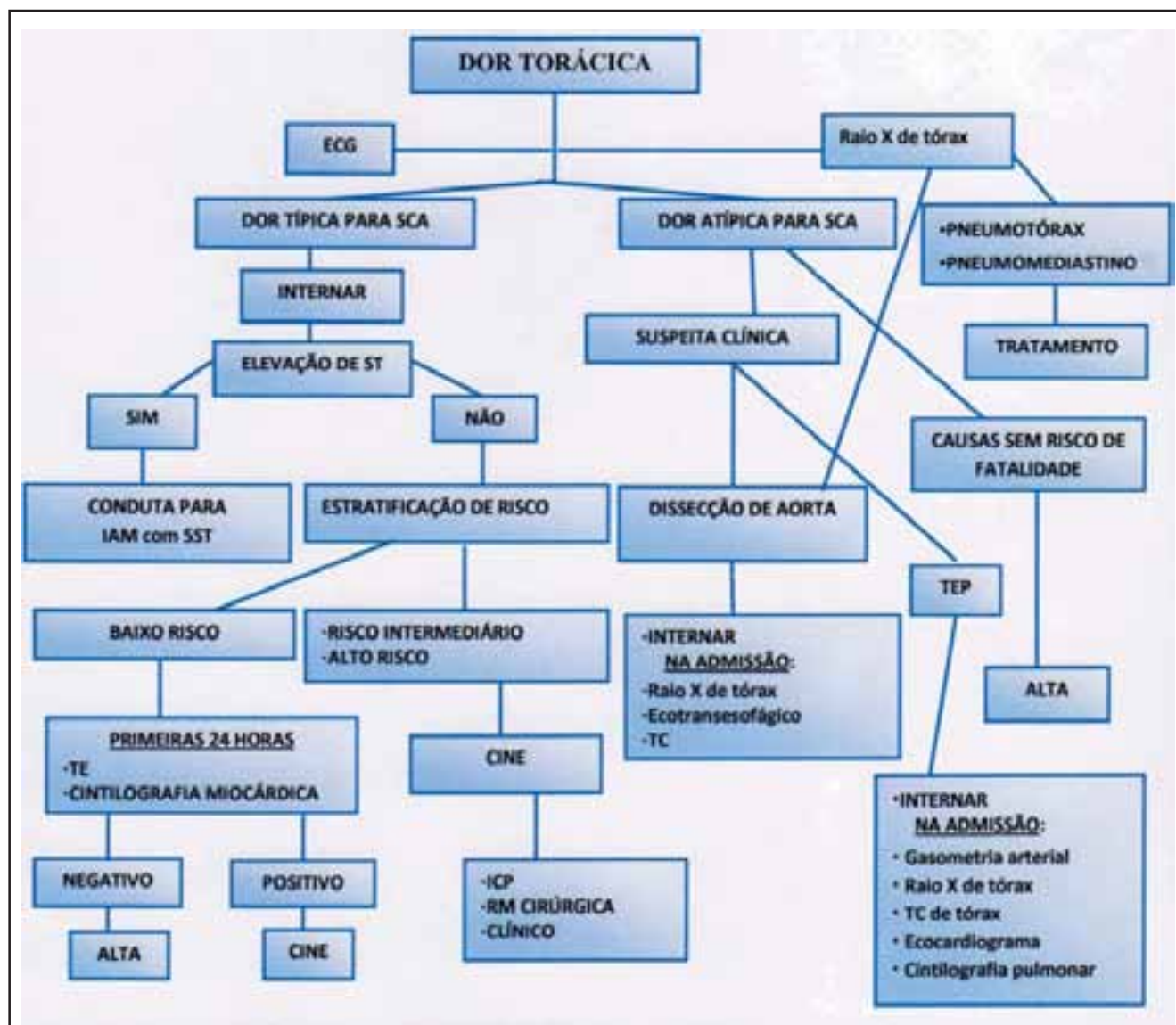


Figura 1. Fluxograma da abordagem na dor torácica aguda.

CINE = cineangiocoronariografia; ECG = eletrocardiograma; IAM com SST = infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; RM = revascularização miocárdica; SCA = síndrome coronária aguda; TC = tomografia computadorizada; TE = teste ergométrico; TEP = tromboembolismo pulmonar.

de doença pulmonar obstrutiva crônica; alterações da trama pulmonar (“cefalização”, por exemplo); presença de “massas” pulmonares extracardíacas, podendo direcionar o diagnóstico para neoplasias; sinais de congestão pulmonar, tanto em região hilar como em bases pulmonares (linhas de Kerley); presença de derrames pleurais; elevação das cúpulas diafragmáticas; presença de linha de pleura, denotando pneumotórax; pneumomediastino; além de outros menos específicos.

RUPTURA DE ESÔFAGO (SÍNDROME DE BOERHAAVE)

Resulta, mais comumente, do aumento súbito da pressão intraesofágica associada a pressão negativa intratorácica causada pelo esforço do ato de vomitar¹⁶. Em seguida ocorrem odinofagia, dispneia, cianose e febre, acompanhada de choque hipovolêmico. O paciente poderá morrer se o tratamento cirúrgico não for imediatamente instituído.

Outras causas de perfuração incluem ingesta de soda cáustica, úlcera de Barrett, e úlcera infecciosa em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e iatrogênica.

ANEURISMA DISSECANTE DA AORTA

Conceitualmente o aneurisma dissecante da aorta caracteriza-se pela delaminação das camadas íntima e média da parede arterial, com formação de hematoma entre elas. Em cerca de 75% das vezes a delaminação inicia-se na aorta ascendente e os outros 25% ocorrem após a origem da artéria subclávia esquerda. A Tabela 2 apresenta as duas classificações mais aceitas na comunidade científica.

Tabela 2 - Classificação do aneurisma dissecante da aorta, segundo De Bakey e Stanford

De Bakey

Tipo I: a dissecção se inicia na aorta ascendente e se estende distalmente, podendo atingir até as ilíacas.

Tipo II: a dissecção é limitada à aorta ascendente até a reflexão pericárdica.

Tipo III: a dissecção se inicia na aorta descendente e progride anterogradamente em extensões variáveis.

Stanford

Tipo A: a dissecção envolve a aorta ascendente.

Tipo B: a dissecção envolve a aorta descendente.

O aneurisma dissecante da aorta é considerado a mais comum e mais letal emergência aórtica¹⁷⁻¹⁹. A incidência varia de 5 a 20 casos por milhão de habitantes²⁰ e tem a mais alta mortalidade entre as causas de dor torácica, estimada em 1% a 2% por hora nas primeiras 48 horas²¹. O diagnóstico é corretamente feito na fase inicial em cerca de 15% a 43% dos casos e no dia seguinte à internação, em até 39% dos casos²².

O diagnóstico de aneurisma dissecante da aorta baseia-se na clínica, no exame físico geral e em exames subsidiários.

Quanto ao aspecto clínico, é sabido que a dor torácica se encontra em até 90% dos pacientes, com características peculiares como a localização (torácica anterior ou com irradiação para as costas) e sua grande intensidade, além de fatores acompanhantes, como sudorese e palidez cutaneomucosa. Nem sempre, porém, essas características estão presentes, o que dificulta o diagnóstico. É fato que a combinação de dor torácica interescapular, sopro diastólico no foco aórtico e alargamento do mediastino está presente em menos de

um terço dos pacientes²³⁻²⁵.

Tradicionalmente o aneurisma dissecante da aorta ocorre por volta da sétima década de vida, e entre os fatores de risco incluem-se hipertensão arterial sistêmica, sexo masculino (relação de 3:1), não brancos, doenças do tecido conectivo (síndrome de Marfan, Ehler-Danlos), valva aórtica bicúspide, coarctação da aorta e uso de cocaína.²³⁻²⁵ Menos frequentemente a apresentação clínica é de acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca (insuficiência valvar aórtica), síncope (tamponamento ou isquemia cerebral), dor em membros inferiores com ou sem fraqueza (oclusão da artéria femoral), dor em flancos e região posterior (oclusão de artéria renal) e dor abdominal (isquemia de artéria mesentérica ou tronco celíaco).

Ao exame físico, os achados estão em menos da metade dos casos²⁴, e o diferencial de pulsos entre a carótida, a radial e as artérias femorais é de 25% a 30%, apresentando, segundo Bossone et al., maior mortalidade hospitalar na presença desse sinal clínico²⁶. A insuficiência aórtica apresenta-se em até um terço dos casos.

No estudo *International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*, realizado em 2006, ficou claro que a história de aterosclerose e a cirurgia valvar prévia eram os dois fatores independentes de mortalidade, principalmente em mulheres e idosos²⁵.

Também foi idealizado um escore publicado em 2008, denominado ERAAD (*Emergency Room Acute Aortic Dissection*), em que se verificaram quatro parâmetros importantes para o diagnóstico de aneurisma dissecante da aorta. São eles: 1) dor torácica com irradiação para as costas, 2) aumento do índice mediastino torácico acima de 30%, 3) regurgitação aórtica moderada, e 4) dilatação aórtica acima de 30 mm, valendo um ponto cada um. Esse escore apresenta sensibilidade de 93,1% e especificidade de 77,6% para o diagnóstico de aneurisma dissecante da aorta, quando o escore é ≥ 3 , e, além disso, possui valor preditivo negativo de 97,6% quando o escore é ≤ 2 ²⁷.

Quanto aos biomarcadores, o D-dímero foi amplamente estudado e não pode ser recomendado isoladamente para avaliação em pacientes com suspeita de aneurisma dissecante da aorta. O maior problema é que uma parte dos pacientes que desenvolvem falsa luz trombosada não estimula a cascata de coagulação, tornando o exame negativo²⁸. No entanto, há estudos que demonstram que quando o valor do D-dímero é muito alto a probabilidade diagnóstica aumenta extraordinariamente. Segundo outros estudos, o D-dímero correlaciona-se com a extensão da dissecção e com o aumento da mortalidade intra-hospitalar^{29,30}.

Existem inúmeros outros biomarcadores sendo estudados, porém nenhum deles até o momento se mostrou promissor tanto no diagnóstico como no prognóstico.

Com relação ao eletrocardiograma, podemos verificar que ocorrem frequentemente sinais de sobrecarga ventricular esquerda, com alterações inespecíficas do segmento ST. No entanto, a ausência de sinais de isquemia miocárdica em um paciente com dor torácica de grande intensidade deve nos levar a pensar no diagnóstico de aneurisma dissecante da aorta. Além disso, a presença de elevação do segmento ST em derivações precordiais, mas principalmente em parede inferior, deve nos remeter à possibilidade diagnóstica de aneurisma dissecante da aorta, tornando o quadro mais dramático quando presente essa alteração, em vigência da confirmação de dissecação aórtica.

Para o correto diagnóstico, além da suspeita clínica e do exame físico descrito, é importante um exame de imagem que comprove a dissecação aórtica, cujo tratamento deve ser realizado o mais breve possível, a depender do tipo estabelecido e de eventuais complicações advindas do mesmo.

Entre os exames de imagem que temos à disposição no arsenal terapêutico estão o ecocardiograma transtorácico, o ecocardiograma transesofágico, a tomografia de tórax, a ressonância nuclear magnética e a angiografia. Todos apresentam características peculiares quanto à sensibilidade e à especificidade para o diagnóstico da afecção, e dependem de sua disponibilidade nos diversos serviços em que o paciente se apresenta, além dos antecedentes pessoais e das condições clínicas em que se encontra o paciente na sua chegada à emergência.

Os objetivos a serem atingidos deverão ser os seguintes:

- confirmar a hipótese diagnóstica;
- localizar a dissecação (tipo A ou tipo B); e
- identificar características anatômicas, como extensão da dissecação, entrada e reentrada, presença de trombo na falsa luz, de ramos da aorta envolvidos, ocorrência e gravidade da insuficiência aórtica, derrame pericárdico, e envolvimento ou não de artérias coronárias.

Ecocardiograma transesofágico

Exame que pode ser realizado à beira do leito e que, quando feito por profissionais experientes, traz informações essenciais para o diagnóstico e para eventuais complicações dessa afecção.

Com esse exame podemos identificar a fenda intimal (*flapping*), a presença de falsa luz, o refluxo aórtico, quantificando sua intensidade; e a presença de derrame pericárdico e de hematoma intramural e mediastinal.

Tomografia de tórax

Tornou-se um exame de maior disponibilidade nos últimos anos em vários hospitais públicos e privados, haja vista a gama enorme de informações que esse exame traz em diversas doenças. No entanto, não podemos nos esquecer de que a tomografia de tórax utiliza contraste iodado para sua realização, sendo contraindicada em pacientes alérgicos ou com insuficiência renal. Além disso, os pacientes precisam se deslocar para sua realização, o que dificulta àqueles com instabilidade clínica.

Com esse exame, pode-se identificar luzes verdadeira e falsa (imprescindível para a abordagem cirúrgica), derrame pericárdico, derrame pleural e hematoma periaórtico, além de outras afecções porventura existentes localizadas no tórax.

Ressonância nuclear magnética

Possui excelente definição de imagem, sendo de grande valia no diagnóstico de dissecação aórtica, com a vantagem de não utilizar contraste iodado. O alto custo, porém, torna esse exame proibitivo mesmo nos maiores centros do País.

Tem todas as vantagens da tomografia de tórax, além de avaliar os ramos da aorta com excelência. Também apresenta o inconveniente de o paciente ter de se deslocar até a sala onde será realizado o exame, o que dificulta sua realização em pacientes instáveis.

Angiografia

Exame realizado há muitos anos para o diagnóstico de dissecação aórtica, antes do aparecimento do ecocardiograma transesofágico e da tomografia de tórax, hoje os dois mais solicitados para a definição da doença, como descrito anteriormente. A angiografia permite localizar a fenda intimal e as luzes verdadeira e falsa, auxiliando sobremaneira a abordagem cirúrgica, além de avaliar a extensão da dissecação, a presença de reentrada e o acometimento de ramos da aorta, assim como avaliar a presença de úlcera aórtica. Em casos selecionados, como os pacientes que apresentam doença arterial coronária prévia ou fatores de risco para síndrome coronária aguda, possui a vantagem de estudar as artérias coronárias para seu eventual tratamento.

A Tabela 3 apresenta os dados sobre sensibilidade e especificidade dos métodos citados.

Tratamento

O tratamento inicial do paciente com aneurisma dissecante da aorta tem como objetivo impedir a progressão da dissecação, por meio do controle da pressão arterial, da frequência cardíaca e da velocidade de ejeção ventricular es-

Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade de vários métodos para o diagnóstico de aneurisma dissecante da aorta

Método	Sensibilidade	Especificidade
Ecotransesofágico	+++	++
Ressonância nuclear magnética	+++	+++
Tomografia computadorizada	++	+++
Aortografia	++	+++

querda, ou seja, por meio da diminuição da força de cisalhamento do sangue sobre a parede do vaso atingido, também conhecida como *shear stress*.

Inicialmente devemos ter em mente que o paciente chega muito ansioso, principalmente por causa da dor, que costuma ser de grande intensidade. Assim, em geral, devemos realizar analgesia potente à base de morfina e seus derivados o mais precocemente possível. A dose varia de 2 mg a 4 mg por via endovenosa, a cada 5 a 15 minutos, em várias doses, conforme a necessidade. Não esquecer que doses elevadas podem provocar náuseas, vômitos e depressão respiratória.

Outro item de fundamental importância nesses pacientes é o controle da pressão arterial, o qual inibe a progressão da dissecação. O objetivo é reduzir a pressão sistólica para 100 mmHg a 120 mmHg ou manter a pressão arterial média entre 60 mmHg e 75 mmHg. A droga de escolha é o nitroprusiato de sódio, na dose de 0,5 mcg/kg/minuto a 10 mcg/kg/minuto. Deve-se ter cuidado com doses altas, pois podem provocar náuseas, vômitos, hipotensão arterial e taquicardia reflexa.

O terceiro ponto a ser estabelecido é o controle da frequência cardíaca, que deverá se situar entre 60 e 80 batimentos por minuto, reduzindo, desse modo, a velocidade de ejeção ventricular esquerda. Para tanto, temos a opção do metoprolol na dose de 5 mg por via endovenosa a cada 5 minutos, em até três ou quatro doses. A seguir, utilizar a via oral até a dose máxima de 200 mg por dia. Outra alternativa é o propranolol na dose de 0,5 mg a 1,0 mg por via endovenosa a cada 15 minutos (máximo de duas doses), seguida da dose de 120 mg a 320 mg por dia por via oral. Temos ainda o atenolol na dose de 5 mg a 10 mg por via endovenosa, seguida da dose de 100 mg a 200 mg por dia por via oral. Não esquecer das contraindicações, como presença de insuficiência cardíaca, bradicardias sintomáticas, bloqueios de 2º e 3º graus e sinais de broncoespasmo.

Todo esse esquema terapêutico é realizado enquanto aguardamos a definição do tratamento: clínico ou cirúrgico.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico será realizado em pacientes com dissecação aórtica tipo A, em caráter de emergência, com o objetivo de prevenir a ruptura da aorta e o tamponamento cardíaco. É a única forma de intervenção com resultados positivos na história natural da dissecação tipo A.

Nos casos de dissecação aórtica tipo B, a recomendação cirúrgica será para pacientes que apresentem, agudamente ou em evolução crônica, alguma complicação da dissecação, como dor persistente, ruptura da aorta, aneurisma sacular, dilatação e expansão da aorta, isquemia de órgãos vitais e membros inferiores, além de dissecação retrógrada da aorta ascendente.

Tratamento percutâneo da dissecação aórtica tipo B

Trata-se de uma abordagem terapêutica que está em processo de ter seus resultados ainda corroborados pela comunidade médica internacional.

Segundo estudos realizados, com essa técnica o fluxo pode ser restaurado em até 90% dos casos (média de 70%-100%). Quando o paciente sobrevive à intervenção, a mortalidade pós-operatória em 30 dias é de 10%, sendo raramente necessárias reintervenções cirúrgicas³¹.

Em 2008, foi publicado um estudo por Schermerhorn et al.³², em que cerca de 46 mil pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico vs. endovascular percutâneo (quase 23 mil pacientes em cada braço) no período 2001 a 2004, sendo acompanhados até 2005. Foram avaliadas taxas de morte e de complicações perioperatórias, sobrevida a longo prazo, ruptura e novas reintervenções. A média de idade era de 76 anos e 20% eram mulheres. Os resultados mostraram que a mortalidade foi menor no grupo endovascular (1,2% vs. 4,8%; $p < 0,001$), e a redução da mortalidade aumentou com a idade (diferença de 2,1% para aqueles com 67-69 anos vs. 8,5% para aqueles com 85 anos ou mais; $p < 0,001$). A sobrevida tardia foi similar nos dois subgrupos. Aos 4 anos de seguimento, a ruptura foi maior no grupo endovascular que no cirúrgico (1,8% vs. 0,5%; $p < 0,001$), como também as rein-

tervenções relacionadas com aneurisma da aorta abdominal (9,0% vs. 1,7%; $p < 0,001$). Por outro lado, as complicações relacionadas à laparotomia foram mais frequentes entre pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico (9,7% vs. 4,1% entre aqueles sob tratamento endovascular; $p < 0,001$). A conclusão do estudo é que, comparativamente à cirurgia, o tratamento endovascular está associado a baixas taxas de morte e complicações. Há nítida vantagem da sobrevida entre os mais idosos. As reintervenções relacionadas ao aneurisma da aorta abdominal são mais comuns após tratamento endovascular, porém se contrapõem ao aumento de reintervenções cirúrgicas (laparotomias) e hospitalizações após o tratamento cirúrgico.

Futuros estudos deverão demonstrar qual é a melhor abordagem nesses pacientes.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Caracteriza-se pela impactação de material dentro dos ramos da artéria pulmonar, podendo ser constituído por coágulo de sangue, células neoplásicas, gordura, ar, líquido amniótico, medula óssea, cimento para artroplastia, sepsis e outros. A maioria dos coágulos origina-se dos membros inferiores, na região coxofemoral.

O diagnóstico é um verdadeiro dilema para os médicos, sendo considerada a maior causa de litígio na medicina emergencial³³, em que se estima em cerca de 400 mil o número de pacientes em quem o diagnóstico não é realizado, levando à perda de cerca de 100 mil mortes preveníveis³⁴. Há estudos demonstrando que somente cerca de 30% dos tromboembolismos pulmonares são diagnosticados antes da morte³⁵ e frequentemente na autópsia^{36,37}.

Neste artigo nos deteremos sobre os casos de tromboembolismo pulmonar secundário ao tromboembolismo venoso trombótico, que abrange as embolias pulmonares formadas por coágulos de sangue e a trombose venosa profunda, que formam o espectro de uma única doença. Nesse aspecto, salienta-se que até 79% dos tromboembolismos pulmonares têm evidências de trombose venosa profunda em membros inferiores. Quando não detectados, é porque já se deslocaram e embolizaram³⁶. Aproximadamente 50% das tromboembolias venosas profundas têm sinais de tromboembolismo pulmonar, na maioria assintomática.

Cerca de 600 mil pacientes são hospitalizados por ano nos Estados Unidos, levando a uma mortalidade de 300 mil óbitos^{38,39}. Estima-se que a mortalidade que na primeira hora é de 12% a 30% seja reduzida em torno de 8% com a instituição do tratamento por meio da heparinização plena. É a terceira maior causa de morte nos Estados Unidos, com re-

gistro de que 25% dos pacientes têm morte súbita.

Os sintomas variam muito entre os pacientes, sendo a dispnéia, geralmente de caráter súbito, a taquipneia e a dor pleurítica ou torácica os sinais e sintomas mais comuns. No entanto, em pacientes jovens, nos quais a reserva cardiopulmonar é preservada, os sintomas costumam ser transitórios ou leves⁴⁰. Outra questão relevante à dificuldade diagnóstica é aquela em que coexistem afecções cardiopulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia e insuficiência cardíaca, entre outras⁴¹. Assim, a probabilidade diagnóstica de um paciente ter tromboembolismo pulmonar é baseada na apresentação clínica, na história, no exame físico e nos fatores de risco. De grande importância é o acometimento do ventrículo direito, podendo ocorrer sobrecarga, levando a dilatação, disfunção e isquemia, e a mortalidade advinda dessas alterações é muito expressiva.

De outra forma, sistemas de escores clínicos foram desenvolvidos para melhorar a acurácia diagnóstica. Entre todos os conhecidos, o de Wells et al.⁴² categorizou os pacientes como de baixa, moderada e alta probabilidade para tromboembolismo pulmonar (Tabela 4).

Associados à história clínica, ao exame físico, que é pouco específico, e aos fatores de risco existentes, há os marcadores plasmáticos, com destaque para o D-dímero, que hoje faz parte da abordagem diagnóstica nesses pacientes. Tornou-se mais útil quando associado a métodos de imagem ou conjuntamente com escores de probabilidade. É importante assinalar que esse marcador possui alto valor preditivo negativo nos pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar, principalmente quando estamos diante de cintilografia pulmonar ventilação-perfusão normal ou de ultrassonografia duplex de membros inferiores negativa⁴³. Quando, porém, temos um D-dímero negativo diante de alta probabilidade clínica, deve-se continuar a investigação para tromboembolismo pulmonar⁴⁴.

Outros biomarcadores que oferecem informação útil são a troponina cardíaca e o BNP, a primeira estando elevada principalmente em pacientes com embolia pulmonar maciça⁴⁵ e o segundo denotando sobrecarga ventricular, podendo estar elevado em pacientes com insuficiência cardíaca e outras condições que causem hipertensão pulmonar⁴⁶.

Quanto à gasometria arterial, pode-se afirmar que pacientes com tromboembolismo pulmonar usualmente têm hipoxemia, mas a pressão parcial de oxigênio arterial normal não afasta o diagnóstico. Esses pacientes apresentam redução da pressão parcial de gás carbônico, que em muitos deles decorre de taquipneia. Entretanto, somente em raras ocasiões a diferença do gradiente alvéolo-arterial é normal⁴⁷.

Os achados eletrocardiográficos em pacientes com trom-

Tabela 4 - Escore de Wells

Critérios		Pontos
Suspeita de tromboembolismo venoso		3,0
Alternativa menos provável que embolia pulmonar		3,0
Frequência cardíaca > 100 bpm		1,5
Imobilização ou cirurgia nas quatro semanas anteriores		1,5
Tromboembolismo venoso ou embolia pulmonar prévia		1,5
Hemoptise		1,0
Malignidade		1,0
Escore	Probabilidade de embolia pulmonar (%)	Interpretação do risco
< 2 pontos	3,6	Baixo
2 a 6 pontos	20,5	Moderado
> 6 pontos	66,7	Alto

boembolismo pulmonar são inespecíficos⁴⁷, tais como taquicardia sinusal, bloqueio incompleto ou completo de ramo direito, inversão de ondas T em derivações D3 e AVF ou de V1 a V4 (diferencial com síndrome coronária aguda), onda S em D1 e ondas Q e T invertidas em D3 (S1Q3T3), e eixo desviado para a direita.

Do ponto de vista radiológico, é preciso elucidar por que a maioria das radiografias de tórax não apresenta sinais específicos de tromboembolismo pulmonar, porém alguns sinais, quando presentes, aumentam a probabilidade diagnóstica, como sinal de Westermark (oligoemia em segmentos pulmonares), sinal de Pallas (ingurgitamento do hilo pulmonar direito), sinal de Hampton (presença de imagem triangular com ápice voltado para o hilo), atelectasias pulmonares e derrame pleural.

Ecocardiograma

Os achados ecocardiográficos podem auxiliar no diagnóstico, mas têm o potencial de revelar aspectos que suportam fortemente alterações hemodinâmicas significativas no tromboembolismo pulmonar, servindo como guia para o tratamento⁴⁸. Entre os achados cita-se a dilatação e a hipocinesia ventricular direita, o rechaçamento do septo atrial direito para a esquerda, a regurgitação tricúspide, a presença de hipertensão pulmonar, a perda do colapso respiratório na veia cava inferior durante a inspiração, o forame oval patente, além da presença de trombo propriamente dito na árvore arterial.

Desse modo, durante ou após o tratamento do paciente, o exame poderá ser repetido para a verificação da melhora dos achados anteriormente descritos.

Cintilografia pulmonar

Os investigadores do *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) utilizaram a cintilografia pulmonar para avaliar pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar⁴⁹. Esse método mostrou-se mais útil quando seu resultado era normal, afastando, portanto, o diagnóstico, ou quando apresentava alta probabilidade. Houve, porém, falhas em um número não desprezível de pacientes, tornando o método de pouca utilidade hoje em dia⁴⁰. Deve-se registrar que, na época em que foram feitos esses estudos, a tomografia de tórax era pouco utilizada. Hoje, grande parte dos serviços públicos e privados já dispõe do método para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, com a vantagem de realizar diagnóstico diferencial com outras afecções do tórax.

Tomografia de tórax

Método que veio substituir com vantagens a cintilografia ventilação-perfusão, nos aspectos de rapidez, caracterização de estruturas vasculares ou não⁵⁰, e detecção do trombo propriamente dito, seja em segmentos principais, lobares ou segmentares. Com a introdução de novos multidetectores, houve melhora da visualização de segmentos e subsegmentos⁵¹. Apresenta, porém, a desvantagem de necessitar de

contraste iodado, podendo levar a nefropatia por contraste em alguns pacientes.

Ressonância nuclear magnética

Em um estudo recente incluindo mais de 200 pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar, a ressonância nuclear magnética de tórax seguida da ressonância nuclear magnética venosa de membros inferiores foi realizada com sucesso para avaliar tanto a trombose venosa profunda como a embolia pulmonar⁵². No entanto, o custo do método é elevado e poucos serviços hoje em dia podem utilizá-lo, porém tem a grande vantagem de não utilizar contraste iodado.

Arteriografia pulmonar

É considerado o exame padrão para o diagnóstico de embolia pulmonar, em que a visualização do trombo, após a injeção do contraste iodado, é definitiva para o diagnóstico e tratamento⁵³. Relaciona-se com baixas taxas de mortalidade e complicações de até 5%, entre elas anafilaxia e nefrotoxicidade induzida pelo contraste. Atualmente esse exame é realizado em raras ocasiões, em decorrência da introdução da tomografia de tórax no arsenal terapêutico.

Tratamento

O tratamento tem o objetivo de promover a lise do trombo instalado, impedindo sua propagação, melhorar o desempenho do ventrículo direito, evitar a recorrência do quadro e diminuir o risco para hipertensão pulmonar.

Medidas gerais

Os suportes respiratório e cardiovascular nos pacientes com embolia pulmonar são obrigatórios, com a utilização, se necessário, de agentes inotrópicos e vasoconstritores, além de oxigenoterapia não-invasiva ou mesmo invasiva com suporte ventilatório mecânico nos casos mais graves. A monitorização hemodinâmica com o cateter de Swan-Ganz permite definir o grau de hipertensão arterial pulmonar, além de monitorizar o tratamento trombolítico e o controle de drogas vasoativas.

Anticoagulação

Na suspeita diagnóstica, deve ser instituído tratamento anticoagulante com heparina nas formas não-fracionada ou de baixo peso molecular, como a enoxaparina ou o fondaparinux. Esse tratamento mostra evidências claras de melhora da sobrevida, porém o risco de recorrência é estimado em 5% a 10% durante o primeiro ano após o diagnóstico⁵⁴.

A heparina não-fracionada deverá ser iniciada por via endovenosa na dose de ataque de 80 U/kg, seguida da dose de manutenção de 18 U/kg por hora, que deverá ser ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

entre 1,5 e 2,5 o valor basal do paciente^{55,56}. Essa forma de infusão é a que garante maior estabilidade dos níveis séricos de heparina, comparativamente a outras formas de administração.

As heparinas de baixo peso molecular apresentam algumas vantagens sobre as heparinas não-fracionadas, como maior biodisponibilidade, atuação mais previsível e administração subcutânea, não necessitando controle laboratorial e com menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina⁵⁷. A dose recomendada da enoxaparina é de 1 mg/kg a cada 12 horas por via subcutânea.

Há estudos clínicos demonstrando que o uso de inibidor do fator Xa, como fondaparinux, é tão seguro e efetivo quanto a heparina não-fracionada em pacientes estáveis⁵⁸, além de ser útil como profilático da embolia pulmonar e da trombose venosa profunda.

O tratamento com warfarina deve ser iniciado no primeiro dia da confirmação do diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, devendo-se aguardar o RNI atingir a faixa entre 2,0 e 3,0 por dois dias consecutivos para a suspensão da heparina utilizada. A manutenção da terapia anticoagulante deve ser por um período que varia de três a seis meses na presença de causas de tromboembolismo pulmonar reversíveis ou indefinidamente em casos selecionados (recorrência, idiopáticos, neoplasias)^{54,59}. Há estudos demonstrando que níveis de D-dímero aumentados podem estar associados a aumento da taxa de recorrência⁶⁰.

Trombolíticos

O uso de terapia trombolítica na embolia pulmonar, ao contrário do tratamento do infarto agudo do miocárdio, ainda apresenta discussões na literatura médica que suscitam dúvidas quanto a sua real eficácia na redução de mortalidade e recorrências de novos episódios. O que temos de consensual é que devemos utilizá-la em embolia pulmonar maciça, mas torna-se controversa sua utilização em pacientes com pressão arterial sistêmica preservada associada a sinais clínicos de instabilidade clínica, como disfunção moderada a grave de ventrículo direito, hipoxemia, taquipneia e taquicardia^{54,61-63}. Há estudos demonstrando que em pacientes com embolia pulmonar maciça houve redução da pressão da artéria pulmonar média e aumento do índice cardíaco,^{64,65} verificados após arteriografia pulmonar,^{66,67} sendo duas vezes maior que com heparinização apenas.⁶⁸ Recente meta-análise demonstrou que a fibrinólise em pacientes com embolia pulmonar maciça reduziu o risco de morte ou recorrência em cerca de 55%. Uma questão de relevância no tratamento dos pacientes com trombólise química é o risco de sangramento, que em todos os estudos é maior que quando da utilização de heparinização isolada. Os trombolíticos utilizados e atual-

mente preconizados pelo Food and Drug Administration (FDA) são o alteplase e a estreptoquinase⁶⁹. O primeiro deve ser utilizado na dose de 100 mg infundidos em duas horas por via endovenosa; ao término desse período, deve-se aguardar TTPa inferior a 80 segundos para dar início à infusão de heparina endovenosa. O segundo deve ser utilizado na dose de 250.000 U infundidas por via endovenosa em uma hora, seguidas da infusão de 100.000 U/h por 24 a 72 horas.

Se ocorrer complicação hemorrágica pós-trombólise, principalmente hemorragia intracraniana, que ocorre em menos de 1% dos pacientes de ensaios clínicos e atinge 3% de grandes registros⁷⁰, deve-se administrar crioprecipitado, plasma fresco congelado, plaquetas e concentrado de hemácias, além de ácido aminocapróico (épsilon) se as medidas anteriores não surtirem efeito.

Tratamento cirúrgico

Pacientes com embolia pulmonar maciça que apresentem contraindicação ao uso de trombolíticos ou ainda em casos extremos em que os pacientes permanecem instáveis a despeito do tratamento otimizado podem se beneficiar da embolectomia cirúrgica ou por cateter⁷¹. Na embolectomia cirúrgica, o que desencoraja o procedimento é o alto índice de complicações e a baixa taxa de sobrevivência. Os melhores resultados da embolectomia a céu aberto relatados na literatura ocorreram no Brigham and Women's Hospital, com taxa de sobrevivência de 89%, em que o procedimento foi realizado com o coração batendo, sem clampamento da aorta, cardioplegia ou parada por fibrilação⁷². Outro fato importante é que os melhores resultados ocorreram quando o tronco da artéria pulmonar e seus principais ramos foram abordados⁷³. A mortalidade ainda permanece alta, até porque esses pacientes são considerados os de maior gravidade.

A embolectomia por cateter torna-se a única alternativa à fibrinólise ou à embolectomia cirúrgica para pacientes com falência de ventrículo direito e choque cardiogênico⁷⁴. Também deve-se lembrar que cerca de um terço dos pacientes com embolia pulmonar maciça não recebe trombolíticos, em decorrência das contraindicações⁷⁵. As complicações desse procedimento são, em sua maioria, muito graves, correspondendo a perfuração ou dissecação de estruturas cardiovasculares, tamponamento cardíaco, hemorragia pulmonar, embolização distal, hematoma no local da punção, arritmias, pseudoaneurisma e nefropatia induzida pelos meios de contraste⁷⁶.

Filtro de veia cava inferior

A colocação de filtro de veia cava inferior apresenta três principais indicações: contraindicação para o tratamento com anticoagulantes e fibrinolíticos; sangramento na vigência de

anticoagulação, impedindo sua continuidade; e embolia pulmonar recorrente, independentemente da anticoagulação adequada³. Inclusive, o filtro de veia cava inferior associado ao uso de anticoagulantes pode se associar à redução de eventos tromboembólicos. Há também indicação nos pacientes com disfunção cardíaca ou pulmonar grave⁷⁶, em pacientes idosos com cirurgia ortopédica como medida profilática⁷⁷, além daqueles submetidos a embolectomia⁷⁸.

Recentemente, está sendo preconizada a utilização de filtros temporários para pacientes de alto risco, por um curto período, com bons resultados^{76,79,80}.

Prognóstico

A maioria dos pacientes que recebem adequada terapia anticoagulante sobrevive. A mortalidade aos três meses tem sido relatada entre 15% e 18%⁷⁰, aumentando sobremaneira quando o paciente apresenta choque cardiogênico nas primeiras horas⁸¹.

Um fato a ser considerado é a chamada síndrome pós-trombótica, composta por dor e inchaço em membros inferiores, assim como o quadro conhecido por hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, considerados sequelas a longo prazo do tromboembolismo pulmonar agudo^{82,83}.

Profilaxia

Deve-se realizar profilaxia em pacientes de alto risco para embolia pulmonar e TVP. Entre os principais fatores de risco estão idade acima de 40 anos, imobilização prolongada, obesidade, neoplasias ou doenças que não permitam a deambulação precoce, além de cirurgias ortopédicas, urológicas e ginecológicas.

Deverá ser utilizada heparina por via subcutânea na dose de 5.000 UI, duas a três vezes ao dia, enoxaparina na dose de 40 mg ao dia, fraxiparina na dose de 0,3 ml a 0,6 ml por via subcutânea ao dia (uma vez ao dia) ou dalteparina na dose de 2.500 a 5.000 UI por via subcutânea ao dia. No caso de cirurgias, deve ser mantida até o retorno das atividades habituais do paciente.

PNEUMOTÓRAX

Diagnóstico

Nesta afecção o paciente apresenta dor torácica ipsilateral e dispneia, de início súbito, que piora com a respiração. Ao exame físico, nota-se redução do murmúrio vesicular no lado acometido.

Pode ser espontâneo, traumático ou iatrogênico, como após biópsia pleural, colocação de cateter em subclávia, durante ventilação mecânica com pressão positiva e outros. No

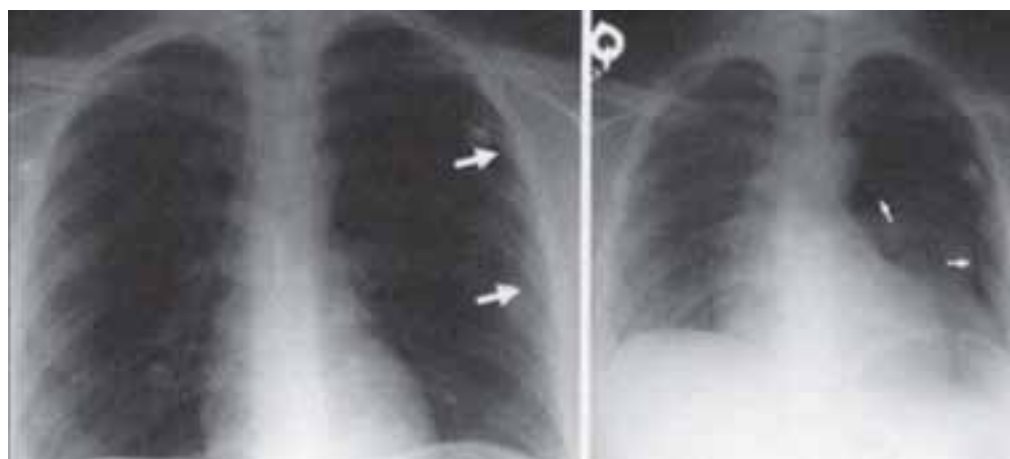


Figura 2. Radiografia de tórax evidenciando pneumotórax no pulmão esquerdo (setas).

tipo espontâneo há uma relação entre prolapso de valva mitral e síndrome de Marfan sem doença pulmonar subjacente.

Do ponto de vista fisiopatológico, a pressão do ar do espaço pleural excede a pressão ambiental durante o ciclo respiratório, criando um mecanismo valvular em que o ar penetra no espaço pleural na inspiração e não sai na expiração. Um mecanismo aventado é a ruptura de bolhas apicais subpleurais em resposta a pressões negativas intrapleurais elevadas. A tomografia de tórax identifica até 90% desses casos.

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e com exposição ao fumo podem desenvolver bolhas enfisematosas com risco de ruptura. Pacientes com pneumonia por estafilococo, *Klebsiella* e *Pneumocystis carinii* podem formar bolhas ou cistos. Nestes últimos há tendência à recorrência do quadro e a melhor abordagem ainda está por ser definida.

Na gasometria comumente encontra-se hipoxemia, que em geral é desnecessária para o diagnóstico.

O diagnóstico radiológico é feito sob expiração forçada, notando-se a linha de pleura visceral, e em raros casos cursa também com derrame pleural (hidro ou hemopneumotórax). Nos casos de pneumotórax hipertensivo, o volume de ar é maior e pode haver desvio contralateral das estruturas do mediastino. Ao quadro clínico desse tipo soma-se estase jugular, desvio da traqueia na fúrcula esternal para o hemitórax contralateral, choque e cianose. Como complicações, podem ocorrer ainda pneumomediastino e enfisema subcutâneo.

Tratamento

O tratamento visa a reexpandir o pulmão acometido e prevenir a recidiva, e depende da gravidade (extensão do quadro clínico), do volume do pneumotórax e da presença de doença pulmonar subjacente. Se for pequeno, ou seja, menor que 20%, e o paciente estiver estável, pode-se apenas observar. A administração de oxigênio a 100% acelera em quatro vezes a absorção do ar na cavidade pleural. Deve-se repetir a radiografia de tórax em 12 a 24 horas. Nos casos em que a proporção de ar na cavidade está acima de 20%, porém ainda estável, deve-se realizar toracotomia com colocação de drenagem torácica, com o sistema fechado com selo d'água até a expansão pulmonar. Uma alternativa à drenagem é a colocação de cateter de *pigtail* conectado à válvula de Heimlich. A resolução geralmente ocorre em até 72 horas. No entanto, em pacientes com pneumotórax maior que 20% e clinicamente instáveis a drenagem torácica com selo d'água é obrigatória. São pacientes com maior risco de fístula aérea e necessidade de assistência ventilatória mecânica. A aspiração contínua será utilizada se não ocorrer reexpansão adequada.

A recidiva pode ocorrer em até 50% dos casos. Em casos de recidiva frequente, deve ser realizada intervenção cirúrgica (pleurodese). Se o paciente apresentar bolha subpleural, deve-se recorrer à ressecção cirúrgica da bolha e pleurodese. Vias de acesso como a videotoracoscopia, que são minimamente invasivas, são as preferidas. O prognóstico em geral é muito bom. A Figura 2 mostra um exemplo de pneumotórax.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martina B, Bucheli B, Stotz M, Battegay E, Gyr N. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. *J Gen Intern Med.* 1997;12:459-65.
2. Svavarsdottir AE, Jonasson MR, Gudmundsson GH, Fjeldsted K. Chest pain in family practice. Diagnosis and long-term outcome in a community setting. *Can Fam Physician.* 1996;42:1122-8.
3. An exploratory report of chest pain in primary care. A report from ASPN. *J Am Board Fam Pract.* 1990;3:143-50.
4. McCaig LF, Burt CW. National hospital ambulatory medical care survey: 2002 emergency department summary. *Adv Data.* 2004;(340):1-34.
5. Pryor DB, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med.* 1983;75:771-80.
6. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, Olshen R, Cook EF, Sargent RK, et al. A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain. *N Engl J Med.* 1982;307:588-96.
7. Lee TH, Cook F, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L, et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med.* 1985;145:65-9.
8. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1-e157.
9. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supra-desnível do segmento ST (II Edição, 2007). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):e89-e131.
10. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA.* 1998;280:1256-63.
11. Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3,697 patients. *Am J Cardiol.* 1983;52:936-42.
12. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med.* 1996;334:1498-504.
13. Brush JE Jr, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Walkers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;312:1137-41.
14. Templeton PA, McCallion WA, McKinney LA, Wilson HK. Chest pain in the accident and emergency department: Is chest radiography worthwhile? *Arch Emerg Med.* 1991;8:97-101.
15. Russell NJ, Pantin CF, Emerson PA, Crichton NJ. The role of chest radiography in patients presenting with anterior chest pain to the Accident & Emergency Department. *J R Soc Med.* 1988;81:626-8.
16. Pate JW, Walker WA, Cole FH Jr, Owen EW, Johnson WH. Spontaneous rupture of the esophagus: A 30-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:689-92.
17. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérout P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major clinical randomized trials. *Lancet.* 2002;359:189-98.
18. Salkin MS. Thoracic aortic dissection: avoiding failure to diagnose. *ED Legal Letter.* 1997;8(11):107-18.
19. Tintinalli JE, Krome RL. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Emergency medicine: a comprehensive study guide.* 3rd ed. New York: McGraw Hill; 1992. p. 1384.
20. Pate JW, Richardson RL, Eastridge CE. Acute aortic dissection. *Am J Surg.* 1976;42:395-404.
21. Hals G. Acute thoracic aortic dissection: Current evaluation and management. *Emerg Med Rep.* 2000;21:1-10.
22. Viljanen T. Diagnostic difficulties in aortic dissection: retrospective study of 89 surgically treated patients. *Ann Chir Gynaecol.* 1986;75:328-32.
23. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980-1990). *Mayo Clin Proc.* 1993;68:642-51.
24. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA.* 2002;287(17):2262-72.
25. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA. On behalf of the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Long-Term Survival in Patients Presenting With Type A Acute Aortic Dissection Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2006;114 Suppl I:I-350-I-356.
26. Bossone E, Rampoldi V, Nienaber CA, Trimarchi S, Ballotta A, Cooper JV, et al. Usefulness of pulse deficit to predict in-hospital complications and mortality in patients with type A aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2002;89:851-5.
27. Shirakabe A, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Suzuki Y, Kobayashi N, et al. Diagnostic Score to Differentiate Acute Aortic Dissection in the Emergency Room. *Circ J.* 2008;72:986-90.
28. Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the Sole

- Screening Test for acute aortic dissection: a review of the literature. *Ann Emerg Med.* 2008;52:339-43.
29. Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, et al. Predicting death in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation.* 2002;105:200-6.
 30. Chiappini B, Schepens M, Tan E, Dell'Amore A, Morshuis W, Dossche K, et al. Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: Analysis of risk factors in 487 consecutive patients. *Eur Heart J.* 2005;26:180-6.
 31. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in the diagnosis and management. Part II: therapeutic management and follow-up. *Circulation.* 2003;108:772-8.
 32. Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Jhaveri A, Cotterill P, Pomposelli F, Landon BE. Endovascular vs. Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms in the Medicare Population. *N Engl J Med.* 2008;358:464-74.
 33. Laack TA, Goyal DG. Pulmonary embolism: an unsuspected killer. *Emerg Med Clin North Am.* 2004;22(4):961-83.
 34. Feied C. Pulmonary embolism. In: Rosen P, Barkin R, Daniel DF, editors. *Emergency medicine: concepts and clinical practice.* St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1998. p. 1770-2.
 35. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:417-24.
 36. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82:203-5.
 37. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1,274 surgical patients. *Br J Surg.* 1985;72:105-8.
 38. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93.
 39. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the U. S. [abstract]. *Blood.* 2005;106:267.
 40. Sadosty AT, Boie ET, Stead LG. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21(2):363-84.
 41. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet.* 2004;363(7417):1295-305.
 42. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.
 43. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589-602.
 44. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1240-5.
 45. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyńska M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies a high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003;123:1947-52.
 46. Melanson SE, Laposata M, Camargo CA Jr, Chen AA, Tung R, Krauser D, et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1326-9.
 47. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991;100:598-603.
 48. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Tolzisz R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341:507-11.
 49. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
 50. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):88-97.
 51. Schoepf UJ, Holzknicht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology.* 2002;222:483-90.
 52. Kluge A, Mueller C, Strunk J, Lange U, Bachmann G. Experience in 207 combined MRI examinations for acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Am J Roentgenol.* 2006;186:1686-96.
 53. Guidelines on diagnosis and management of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2000;21:101-36.
 54. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126 Suppl:S401-28. Erratum in: *Chest.* 2005;27:416.
 55. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. A randomized con-

- trolled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-81.
56. Hirsch J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324:1565-74.
 57. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106:2710-5.
 58. Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism. The Matisse Investigators. *N Engl J Med.* 2003;349:1695-702.
 59. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Br Med J.* 2007;334:674-80.
 60. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006;355:2797.
 61. Witty LA, Krichman A, Tapson VF. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism: utilization by practicing pulmonologists. *Arch Intern Med.* 1994;154:1601-4.
 62. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med.* 2005;165:2197-9.
 63. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143-50.
 64. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:520-6.
 65. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J.* 1974;1:343-7.
 66. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1994;121:313-7.
 67. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J.* 1997;134:69-72.
 68. Charbonnier B, Meyer G, Stern M, Sors H, Brochier ML. Thrombolysis in acute pulmonary embolism. In: Julian DG, Kubler W, Norris RM, eds. *Thrombolysis in Cardiovascular Disease.* New-York: Marcel Dekker; 1989. p. 337-60.
 69. Agnelli G, Goldhaber SZ. Thrombolysis for treatment of venous thromboembolism. In: Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW, editors. *Pulmonary embolism.* Berlin: Blackwell Science; 1999. p. 364-77.
 70. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386-9.
 71. Beall AC. Pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:179-86.
 72. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation.* 2002;105:1416-9.
 73. Guidelines on diagnosis and management of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2000;21:101-36.
 74. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Interv Radiol.* 2001;12:147-64.
 75. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1165-71.
 76. Thery C, Asseman P, Amrouni N, Becquart J, Pruvost P, Lesenne M, et al. Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. *Eur Heart J.* 1990;11:334-41.
 77. Golueke PJ, Garrett WV, Thompson JE, Smith BL, Talkington CM. Interruption of vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. *Surgery.* 1988;103:111-7.
 78. Haire WD. Vena cava filters for the prevention for pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998;338:463-9.
 79. Bovyn G, Gory P, Reynaud P, Ricco JB. The tempofilter: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for to six weeks. *Ann Vasc Surg.* 1997;11:520-8.
 80. Vos LD, Tielbeek AV, Bom EP, Gooszen HC, Vroegindeweij D. The Gunther temporary inferior vena cava filter for short term protection against pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1997;20:91-7.
 81. Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA.* 1976;236:1477-80.
 82. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 2006;4:734-42.
 83. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA NO PACIENTE COM DOR TORÁCICA

PARTE 2: DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

OTÁVIO R. COELHO-FILHO¹, MICHAEL JEROSCH-HEROLD¹, OTÁVIO R. COELHO²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):109-24
RSCESP (72594)-1771

A abordagem diagnóstica da dor torácica no departamento de emergência permanece um grande desafio. A avaliação inicial, com história clínica, exame clínico, eletrocardiograma e marcadores bioquímicos de dano miocárdico, infelizmente, apresenta limitações, sobretudo nos pacientes que apresentam eletrocardiograma e marcadores bioquímicos normais. Novas modalidades diagnósticas, como a ressonância cardiovascular e a tomografia computadorizada com múltiplos detectores, melhoraram a estratificação de pacientes com dor torácica. As recentes inovações tecnológicas da ressonância cardiovascular e, sobretudo, da tomografia computadorizada com múltiplos detectores facilitaram seu uso e melhoraram sua acurácia. Neste artigo revisamos as estratégias disponíveis para conciliar rapidez e eficiência na abordagem de pacientes com dor torácica.

Descritores: Dor torácica. Doença arterial coronária. Diagnóstico.

DIAGNOSTIC TECHNIQUES FOR PATIENTS WITH ACUTE CHEST PAIN PART 2: THE DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Evaluation of patients presenting with chest pain to the emergency department remains a challenging task because of a variety of etiologies that range from benign to potentially fatal. Although a great number of patients do not have myocardial ischemia as the cause of their presentation, the clinical work up can be time consuming, costly and inconclusive. Recent technical advances in cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging have led to better diagnostic accuracy in evaluating patients with chest pain. We review available strategies to evaluate patients with chest pain in the emergency department.

Key words: Chest pain, acute. Coronary artery disease. Diagnostic techniques.

¹ Cardiovascular Division – Department of Medicine – Brigham and Women’s Hospital – Boston, Estados Unidos.

² Disciplina de Cardiologia – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas, SP.

Endereço para correspondência:

Otávio Rizzi Coelho – Disciplina de Cardiologia – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Av. Benjamin Constant, 2050 – Campinas, SP – CEP 13025-005

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica são atualmente uma das principais causas de morte e invalidez no Brasil e no mundo, com destaque para a doença coronária. Na Europa, estima-se que existam por volta de 8 milhões de indivíduos com angina do peito; nos Estados Unidos, esse número está em torno de 12 milhões, com incidência anual de 150 mil novos casos. Os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstram que, no Brasil, houve 140 mil óbitos por doença coronária, o que nos permite inferir que aconteceram pelo menos 250 mil infartos no ano. Considerando as proporções com outros países, temos pelo menos um milhão e meio de pacientes com angina e no mínimo 50 mil novos casos por ano. Compreende-se a importância do entendimento da aterosclerose e suas apresentações, sua identificação e tratamento¹.

A avaliação de pacientes com dor torácica aguda é atividade comum de grande parte dos serviços de emergência médica do Brasil e de todo o mundo. Estima-se que nos Estados Unidos a avaliação de pacientes com dor torácica compreenda cerca de 10% de todos os atendimentos médicos em emergência². As estatísticas disponíveis desse país demonstram que a cada ano cerca de 5 a 8 milhões de pacientes são atendidos com dor torácica aguda² e em cerca de pouco mais de 3 milhões de pacientes não é confirmado nenhum tipo de doença cardiovascular. Apesar de a triagem precoce desses pacientes ter claras implicações terapêuticas e prognósticas, muitas são as dificuldades de se delinear a melhor estratégia a ser seguida. Em pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares adversos, impõe-se uma estratégia de tratamento clínico agressivo, com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa associados a estratégias de revascularização precoce³. Por outro lado, os pacientes de baixo risco poderiam receber alta, dispensando internação desnecessária e continuando seu seguimento sem serem admitidos no hospital⁴. Variáveis clínicas, como idade, sexo, fatores de risco e marcadores bioquímicos, quando analisadas isoladamente, têm demonstrado valor limitado para prever eventos adversos⁴⁻⁹. Atualmente as diversas estratégias de estratificação propostas baseiam-se eminentemente em fatores clínicos, que podem não ser úteis em especial nos casos em que os marcadores bioquímicos iniciais são normais e o eletrocardiograma não revela novas alterações isquêmicas significativas¹⁰.

Historicamente, cerca de 2% a 10% dos pacientes com síndrome coronária aguda são equivocadamente liberados do pronto-socorro¹¹. Esses pacientes, inadequadamente dispensados, apresentam evolução clínica desfavorável,

chegando a duplicar o risco de morte e eventos cardiovasculares¹¹⁻¹⁵. Como resultado dessa inabilidade de se triar adequadamente pacientes com dor torácica e decidir quem deve ou não ser admitido, têm sido cada vez mais frequentes as ações legais de má prática médica por esse motivo, totalizando, nos Estados Unidos, 20% de todas as ações legais contra serviços médicos¹¹. Além disso, cerca de 60% de todos os pacientes com dor torácica com condições de serem encaminhados para casa infelizmente acabam sendo inadequadamente hospitalizados^{13,14}, aumentando desnecessariamente os custos operacionais dos serviços de saúde em todo o mundo. Com o objetivo de estabelecer um método rápido e eficaz de triar pacientes com dor torácica, diversos algoritmos já foram propostos conforme a apresentação de variáveis como sexo, idade, sintomas, fatores de risco para doença arterial coronária, uso prévio de aspirina, além da presença ou não de marcadores bioquímicos e alterações do eletrocardiograma de admissão. Apesar de esses modelos de estratificação serem úteis na identificação de pacientes de alto risco, que, conseqüentemente, necessitam de terapia agressiva imediata, um número considerável de pacientes acaba sendo classificado como de risco intermediário ou baixo, sendo muitas vezes admitido ou liberado inadequadamente dos serviços de emergência. Métodos diagnósticos não-invasivos já vêm sendo aplicados na avaliação de pacientes com dor torácica aguda no pronto-socorro, tais como a ecocardiografia com e sem contraste^{16,17} e a cintilografia miocárdica de repouso¹⁸⁻²⁰. Essas modalidades diagnósticas são primariamente úteis na exclusão de síndrome coronária aguda, demonstrando, em diversos estudos, valores preditivos negativos aceitáveis. Infelizmente as estratégias citadas apresentam valores preditivos positivos reduzidos, tendo capacidade limitada em identificar pacientes que realmente apresentam síndrome coronária aguda, além de não refinar a seleção dos que mais se beneficiariam de uma estratégia invasiva precoce associada à terapia farmacológica mais agressiva. Dessa forma, muitas vezes os métodos atuais de triagem de dor torácica nos mais diversos serviços de emergência são pouco efetivos, sobretudo naquelas situações em que os marcadores bioquímicos iniciais são normais e exame eletrocardiográfico, mesmo quando monitorizado de forma contínua, não revela alterações evidentes. Até pouco tempo atrás não existiam ferramentas diagnósticas capazes de fornecer, de forma rápida, segura, não-invasiva e facilmente reproduzível, informações anatômicas e fisiológicas sobre a circulação coronária, que proporcionassem ao médico (emergencistas e cardiologistas) inferir informações acerca do prognóstico, podendo indicar a melhor estratégia terapêutica inicial.

HISTÓRIA CLÍNICA

Apesar de a história clínica detalhada ser fortemente recomendada por fornecer dados importantes para elucidar o diagnóstico, sabemos que cerca de metade dos pacientes com angina instável e um terço dos pacientes com infarto do miocárdio reportam sintomas atípicos^{21, 22}. Outro dado interessante é que até um terço dos pacientes com síndrome coronária aguda não apresenta nenhum sintoma na apresentação ao serviço de emergência^{22, 23}. Dessa forma, devemos estar atentos para sintomas atípicos como dispneia, síncope, e dor em membros superiores, dorso e mandíbula.

Algumas características da apresentação do desconforto torácico são também úteis para o estabelecimento do prognóstico. Apresentação de angina nas últimas duas semanas sem dor em repouso prolongada configura baixo risco na sala de emergência. Já dor precordial acima de 20 minutos com resolução espontânea ou abaixo de 20 minutos com resolução pelo uso de nitroglicerina sublingual representa risco intermediário. O alto risco é representado por dor maior que 20 minutos em repouso sem alívio ou piora progressiva do número de episódios, duração e limite para início da dor nas últimas 48 horas. Outros fatores da história também auxiliam a determinação de risco para doença coronária. A presença de história pregressa de doença coronária manifestada por angina estável ou infarto prévio, uso de medicamentos para doença coronária, especialmente ácido acetilsalicílico, ou procedimentos prévios de intervenção coronária, além de doença vascular periférica, indicam risco intermediário nas síndromes coronárias agudas. A idade acima de 70 anos também indica pelo menos risco intermediário, enquanto acima de 75 anos o risco passa para alto. Embora não estabeleçam valor prognóstico claro isoladamente, a definição da presença de fatores de risco como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, história familiar e tabagismo ajudam a traçar o risco para a presença de doença coronária. A presença de três ou mais desses fatores juntos marca pior prognóstico nesses pacientes²⁴. O diabetes melito isoladamente estabelece pelo menos probabilidade intermediária de os achados clínicos serem decorrentes de síndrome coronária aguda.

Apesar de suas inúmeras limitações, uma história clínica detalhada e obtida no menor tempo possível continua sendo importante ferramenta para o médico emergencista ou cardiologista que atende pacientes com dor torácica. Apesar de nenhuma combinação de sintomas ser capaz de excluir o diagnóstico de síndrome coronária aguda, sintomas típicos ou atípicos podem aumentar ou diminuir a probabilidade do diagnóstico^{25, 26}.

ELETROCARDIOGRAMA

As sociedades americana e europeia de Cardiologia (AHA e ESC, respectivamente) recomendam a realização de um eletrocardiograma de 12 derivações em todo paciente com dor torácica em até 10 minutos após sua admissão^{27, 28}. Essa recomendação é baseada na evidência de que um atraso maior na realização do eletrocardiograma está relacionado a pior prognóstico²⁹. Por causa de sua elevada especificidade (de pelo menos 94%), o eletrocardiograma deve ser o primeiro teste a ser empregado para identificar os pacientes com síndrome coronária aguda com supradesnívelamento do segmento ST e assim permitir a instituição de terapia de revascularização miocárdica o mais precocemente possível³⁰.

Em pacientes que não apresentam supradesnívelamento do segmento ST, mas cujo diagnóstico de síndrome coronária aguda ainda é investigado, o eletrocardiograma continua sendo uma importante ferramenta diagnóstica. Assim, 32% dos pacientes que apresentam inversão da onda T e 48% dos pacientes que apresentam depressão do segmento ST vão apresentar infarto do miocárdio confirmado com marcadores bioquímicos. Independentemente do diagnóstico de infarto, achados com inversão da onda T e alterações do segmento ST são fortes marcadores de prognóstico (Figura 1).

O infradesnívelamento do segmento ST também está fortemente associado a pior prognóstico³¹⁻³⁴. Arritmias como fibrilação atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, embora não sejam diagnósticas, podem fornecer elementos para suspeita de evento isquêmico agudo e estão associadas a pior prognóstico. Pacientes que se apresentam com alterações de segmento ST transitórias maiores que 0,05 mV, com angina em repouso ou mesmo sem dor ou com inversões da onda T que se resolvem com o desaparecimento dos sintomas configuram pacientes com alto risco³⁵. Da mesma forma, o aparecimento de novo bloqueio de ramo esquerdo ou de taquicardia ventricular sustentada também indica alto risco. O bloqueio de ramo esquerdo assim como os desvios de segmento ST maiores que 0,5 mm foram identificados como os principais fatores prognósticos de morte ou infarto agudo do miocárdio em um ano em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST^{31, 36}.

Infelizmente o eletrocardiograma é relativamente ineficaz para excluir o diagnóstico de infarto do miocárdio. Sabemos que cerca de 6% dos pacientes que procuram serviços de emergência com eletrocardiograma normal irão apresentar infarto do miocárdio³⁷. Na realidade, a sensibilidade do eletrocardiograma no estabelecimento do diagnóstico de infarto do miocárdio chega a ser tão baixa quanto 20%-50%,



Figura 1. Valor prognóstico do eletrocardiograma de admissão³¹. ECG = eletrocardiograma; IAM = infarto agudo do miocárdio.

dependendo da literatura utilizada^{38, 39}. Além disso, no diagnóstico de isquemia aguda, mesmo utilizando eletrocardiogramas seriados, sua sensibilidade é ainda menor (21%-25%)⁴⁰. Estudos que comprovaram isquemia por meio de métodos mais sensíveis, como cintilografia com tâlio, demonstraram que mesmo em vigência de isquemia comprovada o eletrocardiograma pode ainda ser normal⁴¹.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Os marcadores bioquímicos de lesão miocárdica e isquemia são elementos fundamentais na diferenciação entre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST, pois, além de oferecer dados diagnósticos, podem fornecer informações sobre o prognóstico para ambas as situações. O tempo entre a chegada ao pronto-socorro e a disponibilidade dos valores desses marcadores não deve exceder 60 minutos. O diagnóstico pela creatina quinase (CK) total isoladamente e desidrogenase láctica (LDH) não deve ser utilizado nas síndromes coronárias agudas. Os dois marcadores de escolha utilizados predominantemente são a CK-MB (isoforma MB da creatinafosfoquinase) e as troponinas T e I. É importante frisar que nenhum marcador bioquímico isoladamente confere o diagnóstico de síndrome coronária aguda, devendo sempre seu valor ser analisado dentro do contexto clínico. A CK-MB usualmente

é medida pela sua atividade, mas a utilização de método por imunoensaio com a determinação da CK-MB massa mostrou melhor sensibilidade e melhor especificidade. Ambas, porém, são detectadas a partir de 4 a 6 horas do evento isquêmico. Seus níveis se correlacionam com a extensão do infarto agudo do miocárdio, podendo também ser usadas como marcadores de reinfarto. O principal problema com a CK-MB é sua possível elevação com lesões em outros músculos esqueléticos e lisos. O nível de corte para a CK-MB deve ser duas vezes o valor normal para o kit utilizado e sua sensibilidade é aumentada se dosada de forma seriada.

As troponinas são subunidades de um fino filamento do complexo troponina-tropomiosina, o qual participa do processo de contração muscular. Diferenças genéticas entre o músculo esquelético e o músculo cardíaco permitiram o desenvolvimento de anticorpos específicos para a identificação das troponinas cardíacas no sangue periférico^{42, 43}. Atualmente diversos são os kits disponíveis para quantificação das troponinas T e I que apresentam equivalência clínica⁴⁴. Assim, a troponina representa o marcador de dano miocárdio mais sensível e específico existente⁴⁵⁻⁴⁷, fornecendo também importante informação prognóstica, sendo comprovadamente superior a outros marcadores^{44, 48}. Além de ser extremamente sensível e específica como marcador de lesão miocárdica, a troponina também é um eficiente marcador de prognóstico^{44, 49}. Existe clara associação entre elevações de

troponina e risco de morte; de tal forma que mesmo uma pequena elevação da troponina é um forte marcador de pior prognóstico em pacientes com síndrome coronária aguda^{50, 51}. No estudo *c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina* (CAPTURE), 14,7% dos pacientes com troponina T entre 0,05 ng/ml e 0,12 ng/ml evoluíram para morte ou infarto do miocárdio em 6 meses, comparativamente a 10,1% dos pacientes com troponina T entre 0,02 ng/ml e 0,04 ng/ml e a 6,5% dos pacientes com troponina T menor que 0,01 ng/ml⁵². A troponina, como todos os outros marcadores bioquímicos já citados, também apresenta certas limitações, sendo uma das mais importantes o tempo necessário para ser detectada no sangue periférico após o início dos sintomas do evento isquêmico. As elevações não são normalmente detectadas até pelo menos 6 horas. Uma meta-análise com cerca de 10 estudos envolvendo um total de cerca de 2.500 pacientes demonstrou que a troponina mensurada na chegada do paciente tem sensibilidade menor que 40% para o diagnóstico de infarto do miocárdio⁵². Mesmo quando utilizamos medidas seriadas, vemos que a sensibilidade e a especificidade permanecem subótimas até 6 a 12 horas do início dos sintomas⁵³ (Figura 2).

A desvantagem em relação ao tempo, portanto, é muito clara, e uma grande parcela dos pacientes acaba sendo admitida no hospital ou no serviço de emergência para aguardar o resultado diagnóstico da troponina. Isso sem dúvida alguma eleva consideravelmente os custos tanto para os serviços de

saúde privados como para o Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, em um subgrupo de pacientes não é possível fazer o diagnóstico de síndrome coronária aguda com o eletrocardiograma de admissão, retardando, assim, o início de um tratamento mais agressivo por conta da baixa sensibilidade da troponina medida nas primeiras 6 horas após o início dos sintomas. Por outro lado, muitos pacientes que apresentam dor torácica não-cardíaca e eletrocardiograma normal acabam permanecendo mais tempo no hospital e, muitas vezes, recebendo até tratamento desnecessário⁵⁵⁻⁵⁷. Sabemos também que uma medida negativa da troponina não necessariamente exclui a ocorrência de um prognóstico ruim. Uma grande meta-análise com mais de 11 mil pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda demonstrou que mesmo entre aqueles com troponina negativa, 1,6% e 5,9% apresentaram morte ou infarto do miocárdio em 12 meses, respectivamente⁴⁴. Pelo menos um terço dos pacientes que evoluem com morte ou infarto do miocárdio apresenta troponina normal na admissão. Dessa forma, uma medida de troponina negativa não exclui o diagnóstico de síndrome coronária aguda, enquanto uma medida positiva pode também não estar necessariamente relacionada a doença arterial coronária ou a prognóstico reservado. Mesmo com os atuais métodos de mensuração extremamente sensíveis e específicos, ainda existem causas não-coronárias para elevações desse marcador que podem confundir o diagnóstico do paciente com dor torácica (Tabela 1).

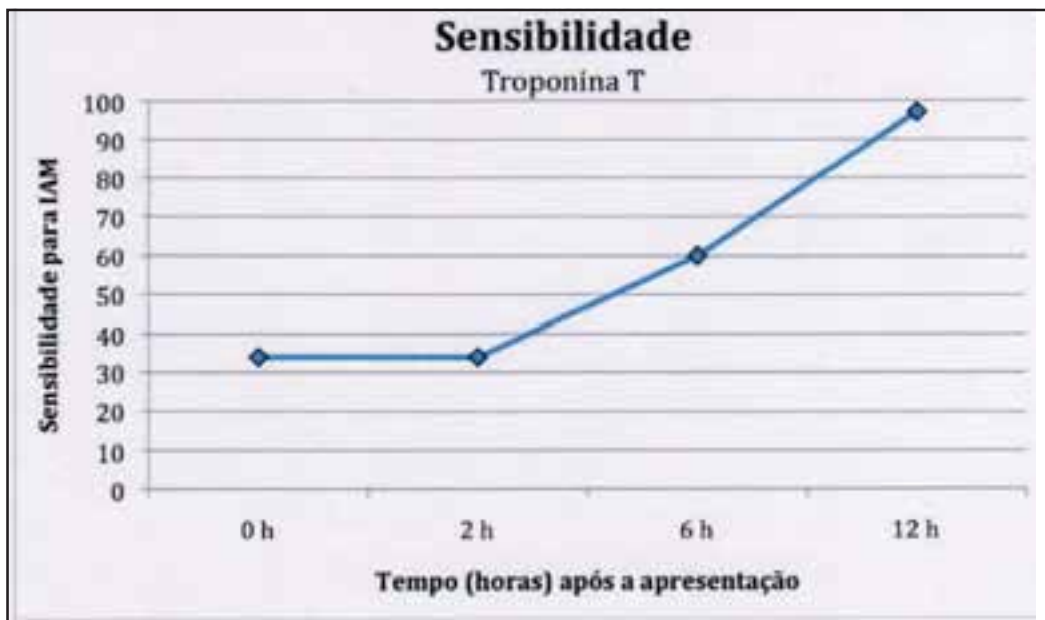


Figura 2. Sensibilidade da troponina T em relação ao tempo de apresentação⁵⁴. IAM = infarto agudo do miocárdio.

Tabela 1 - Causas não-coronárias de elevação da troponina

Insuficiência cardíaca
Dissecção de aorta
Cardiomiopatia
Trauma torácico
Miocardite
Emergência hipertensiva
Tromboembolismo pulmonar
Insuficiência renal
Acidente vascular cerebral hemorrágico
Doenças infiltrativas (amiloidose, hemocromatose, sarcoidose)
Queimadura de pele extensa (> 30% da superfície corpórea)
Pacientes críticos (sepse, insuficiência respiratória)

Devemos também salientar que elevações da troponina são frequentemente encontradas em pacientes com insuficiência renal crônica na ausência de isquemia miocárdica manifesta. Nesse contexto, devemos dar preferência ao emprego da troponina I, que apresenta menor proporção de falsos positivos⁵⁸. A medida seriada é especialmente útil nessa população, uma vez que pode indicar a ocorrência de lesão miocárdica²⁷.

Assim, o uso de marcadores bioquímicos é uma ferramenta extremamente útil em pacientes com dor torácica; entretanto, fica claro que nenhum marcador bioquímico deve ser usado isoladamente para diagnóstico ou exclusão de síndrome coronária aguda.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Como previamente demonstrado, a avaliação clínica associada aos achados do eletrocardiograma e aos marcadores bioquímicos são, infelizmente, bastante insensíveis para excluir o diagnóstico de síndrome coronária aguda. Uma estratificação ideal tem basicamente três objetivos principais: 1) identificar os pacientes de alto risco que devem ser admitidos e que se beneficiam de uma estratégia agressiva de tratamento; 2) identificar pacientes de baixo risco que podem ser liberados, evitando gastos desnecessários e possíveis complicações relacionadas a uma terapia agressiva desnecessária; e 3) identificar pacientes de risco moderado que podem ser liberados sem uma investigação mais detalhada, além de identificar, nesse mesmo subgrupo, aqueles que devem ser admitidos e submetidos a investigação mais pormenorizada^{59, 60}.

Um dos algoritmos de estratificação de risco mais utilizados é o escore *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) (Tabela 2), originalmente validado com dados provenientes de cerca de 7.100 pacientes recrutados em estudos que compararam heparina convencional com heparina de baixo peso molecular^{61, 62}. Vários estudos subsequentes comprovaram a utilidade e o poder do escore TIMI em avaliar pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda⁶³⁻⁶⁵. Apesar de o escore TIMI ser capaz de revelar a incidência de eventos cardíacos adversos, não consegue fornecer informações suficientes para ser utilizado isoladamente como critério para alta hospitalar. Pacientes que apresentam escore TIMI de baixo risco ainda apresentam 5% de risco de desenvolver eventos cardíacos adversos em 30 dias^{64, 65}. Além disso, o escore TIMI incorpora dados do eletrocardiograma e de marcadores bioquímicos que são sabidamente fatores que identificam independentemente pacientes de alto risco. Apesar de todas essas limitações, o escore TIMI é extremamente popular e amplamente utilizado.

Diversos outros modelos de estratificação de risco já foram propostos, todos eles apresentando razoável acurácia. O *Global Registry of Acute Events* (GRACE) incorpora nove variáveis independentes, tendo sido validado para prever prognóstico em pacientes com síndrome coronária aguda e em pacientes com dor torácica na sala de emergência⁶⁶⁻⁶⁸. Sua acurácia é semelhante à do escore TIMI, entretanto é necessário o uso de modelos matemáticos relativamente complexos para calcular o risco, o que limita sua aplicabilidade clínica na sala de emergência. Outro interessante algoritmo proposto por Goldman (Figura 3) antes do advento de marcadores bioquímicos sensíveis, como a troponina, mostrou-se capaz de excluir infarto do miocárdio com sensibilidade de 88% e valor preditivo negativo de 85%⁶⁹. Embora seu desempenho seja claramente insuficiente para justificar a alta precoce de pacientes da sala de emergência, esse simples modelo de estratificação é capaz de melhorar consideravelmente a triagem de pacientes a serem admitidos em unidades de terapia intensiva e unidades coronárias. Esse modelo consegue categorizar adequadamente os pacientes em quatro diferentes grupos, de acordo com a probabilidade de ocorrência de eventos cardíacos adversos em 72 horas.

NOVAS ESTRATÉGIAS DE ESTRATIFICAÇÃO

Tomografia computadorizada com múltiplos detectores

A tomografia computadorizada com múltiplos detectores já vem sendo utilizada com sucesso na triagem de pacientes com dor torácica na sala de emergência, proporcionando informações tanto de causas cardíacas como de causas

Tabela 2 - Escore de risco TIMI para síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST

Idade \geq 65 anos	1 ponto
Três ou mais fatores de risco para doença arterial coronária	1 ponto
Lesão coronária significativa (estenose coronária \geq 50%)*	1 ponto
Uso prévio de aspirina nos últimos 7 dias	1 ponto
Sintomas anginosos (mais de 2 episódios nas últimas 24 horas)	1 ponto
Desvio do segmento ST	1 ponto
Elevação de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica	1 ponto

* Para aplicação em unidades de emergência, este critério pode ser modificado para estenose coronária \geq 50%, história de infarto do miocárdio ou intervenção coronária.

não-cardíacas, como pneumonias, pneumotórax, dissecação de aorta e tromboembolismo pulmonar. Nos últimos tempos, a tomografia computadorizada com múltiplos detectores apresentou rápida evolução, tendo atualmente definição temporal e espacial necessárias para a avaliação coronária. Diversos estudos, sendo a maioria realizada em tomógrafos com 64 detectores, demonstraram ótima capacidade diagnóstica, com sensibilidade variando de 88% a 100% e especificidade variando de 85% a 97%⁷⁰⁻⁷³. O valor preditivo para detecção de lesão coronária significativa é uniformemente alto (98%-99%), quando são utilizados tomógrafos com pelo menos 64 detectores e são adquiridas imagens com qualida-

de adequada. Alguns estudos avaliaram a aplicação da tomografia com múltiplos detectores em pacientes com dor torácica na sala de emergência (Tabela 3).

White et al.⁷⁴ estudaram cerca 69 pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda que apresentavam eletrocardiograma e marcadores bioquímicos normais. Os achados da tomografia, realizada em tomógrafo com 16 detectores, falhou em sugerir o diagnóstico em apenas 2 pacientes (3%), mostrando sensibilidade e especificidade muito boas (83% e 96%, respectivamente). Gallagher et al. compararam o desempenho da tomografia de 64 detectores com a cintilografia miocárdica em 85 pacientes com dor torácica na sala de emergência inicialmente estratificados como tendo baixo risco⁷⁷. Nesse estudo, a tomografia obteve sensibilidade e especificidade um pouco mais elevadas que a cintilografia (86% e 92% para a tomografia vs. 71% e 90% para a cintilografia, respectivamente). Um importante estudo publicado por Hoffmann et al.⁷⁵ estudou prospectivamente 103 pacientes com dor torácica aguda que apresentavam eletrocardiograma e marcadores bioquímicos negativos. A tomografia foi realizada em média 3,7 horas após a apresentação, com média de 12 minutos para sua realização. Os pacientes foram seguidos por cerca de 6 meses. A acurácia para detecção de doença coronária significativa foi muito elevada, com sensibilidade de 100% e especificidade de 82%. O elevado valor preditivo negativo desse estudo bem fundamentado

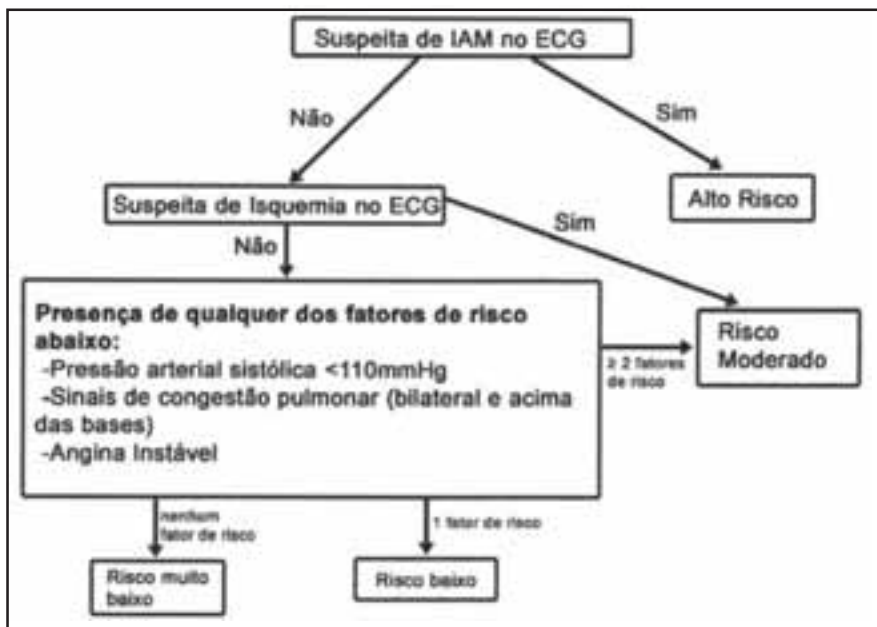


Figura 3. Algoritmo de estratificação de risco proposto por Goldman¹⁴. ECG = eletrocardiograma; IAM = infarto agudo do miocárdio.

de emergência inicialmente estratificados como tendo baixo risco⁷⁷. Nesse estudo, a tomografia obteve sensibilidade e especificidade um pouco mais elevadas que a cintilografia (86% e 92% para a tomografia vs. 71% e 90% para a cintilografia, respectivamente). Um importante estudo publicado por Hoffmann et al.⁷⁵ estudou prospectivamente 103 pacientes com dor torácica aguda que apresentavam eletrocardiograma e marcadores bioquímicos negativos. A tomografia foi realizada em média 3,7 horas após a apresentação, com média de 12 minutos para sua realização. Os pacientes foram seguidos por cerca de 6 meses. A acurácia para detecção de doença coronária significativa foi muito elevada, com sensibilidade de 100% e especificidade de 82%. O elevado valor preditivo negativo desse estudo bem fundamentado

Tabela 3 - Estudos que avaliaram a tomografia com múltiplos detectores em pacientes com dor torácica

Estudo	Ano	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Seguimento (meses)
White et al. ⁷⁴	2005	69	83	96	83	96	1
Hoffmann et al. ⁷⁵	2006	103	100	82	47	100	5
Goldstein et al. ⁷⁶	2007	197	100	97	73	100	6
Gallagher et al. ⁷⁷	2007	85	86	92	99	50	1
Rubinshtein et al. ⁷⁸	2007	58	92	76	52	97	15

n = número de pacientes; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

demonstrou que a tomografia com múltiplos detectores pode ser útil na avaliação de pacientes com dor torácica, especialmente se o eletrocardiograma e os marcadores bioquímicos são normais. Da mesma forma, outro recente estudo publicado por Rubinshtein et al.⁷⁸ comprovou a capacidade da tomografia em avaliar pacientes com dor torácica sem sinais de isquemia no eletrocardiograma e marcadores normais. Nesse estudo, a sensibilidade e a especificidade foram bem elevadas, demonstrando a utilidade do método, sobretudo para excluir a presença da doença em pacientes com riscos baixo e intermediário com rapidez (Figura 4). Vale a pena salientar que, com a aplicação de protocolos específicos, a tomografia é também capaz de diagnosticar, de maneira extremamente acurada, outras condições clínicas comuns em pacientes com dor torácica, como dissecação aguda de aorta e tromboembolismo pulmonar.

Existem várias questões em aberto com relação à aplicação da tomografia como ferramenta diagnóstica para paci-

entes com dor torácica. Em primeiro lugar, os estudos publicados, em sua maioria, são oriundos de estudos unicêntricos e apresentam a experiência acumulada com um número relativamente pequeno de pacientes. Muitos dos estudos também utilizaram leitores extremamente experientes e que estão envolvidos com o desenvolvimento dessa nova tecnologia. Apesar disso, a tomografia é útil por nos fornecer informação sobre a anatomia coronária e atualmente não consegue avaliar funcionalmente a presença de isquemia. Apesar de os novos protocolos de aquisição com modulação de dose de radiação terem reduzido bastante a dose irradiada ao paciente, ainda não sabemos completamente a repercussão clínica que isso pode gerar. Devemos, portanto, ser muito criteriosos ao indicar um método que expõe pacientes a radiação, sobretudo mulheres jovens. Devemos também lembrar que a tomografia tem dificuldade em avaliar artérias com muita calcificação, não sendo incomum encontrarmos segmentos não avaliáveis

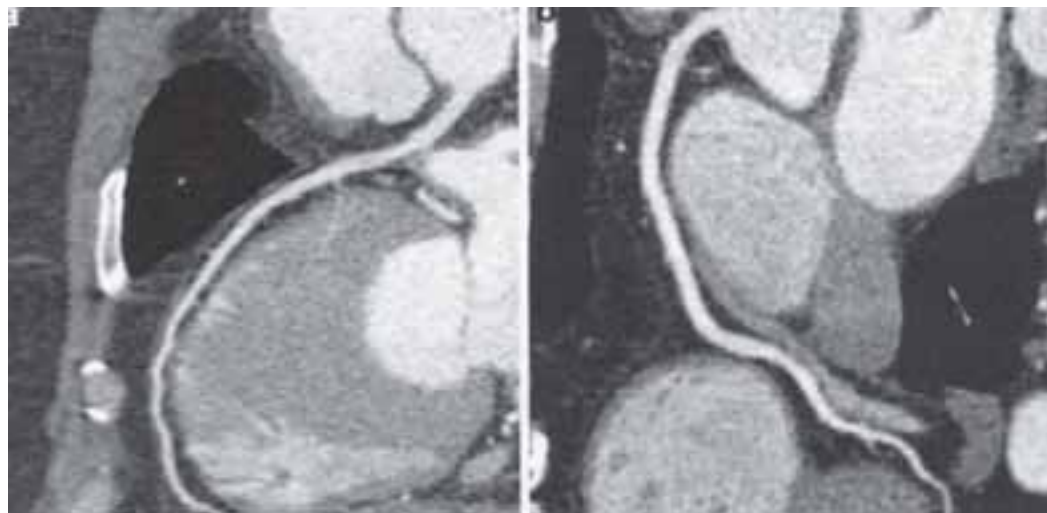


Figura 4. Exemplo da aplicação da tomografia com múltiplos detectores em um paciente com dor torácica que procurou atendimento de emergência. A tomografia realizada em cerca de 30 minutos foi capaz de descartar o diagnóstico de síndrome coronária aguda, demonstrando a ausência de qualquer lesão coronária significativa.

em pacientes com calcificações extensas.

Ressonância magnética cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular emergiu recentemente como uma poderosa ferramenta a ser aplicada na avaliação de diversas afecções cardiovasculares. É clinicamente disponível para avaliação funcional, morfológica e fisiológica, sendo também o método mais acurado para avaliação da função e volumes ventriculares. A ressonância magnética cardiovascular é uma das melhores técnicas para avaliação tecidual do miocárdio, podendo evidenciar não só áreas de fibrose e infarto, por meio do realce tardio pós-administração de contraste paramagnético, como também áreas de edema miocárdico, por meio da aquisição de imagens ponderadas em T2. Outra vantagem da ressonância magnética cardiovascular é a possibilidade de integrar o estudo da perfusão miocárdica não somente em repouso como também durante estresse farmacológico. Comparada a outros métodos como a tomografia e a cintilografia, a ressonância magnética cardiovascular não utiliza radiação ionizante, porém para a aquisição das imagens é preciso obter um bom traçado de eletrocardiograma e conseguir a cooperação do paciente, pois, em algumas sequências, é necessária a realização de pausa respiratória.

Diversos estudos avaliaram a aplicação da ressonância magnética cardiovascular na abordagem de pacientes com dor torácica com e sem história progressiva de doença arterial coronária. Diferentemente da tomografia e da cintilografia, poucos estudos foram realizados com pacientes na sala de emergência. A indisponibilidade em serviços de emergência assim como a ausência de pessoal com treinamento adequado dificultam sua aplicação em larga escala. Kwong et al. publicaram um clássico estudo que avaliou a capacidade diagnóstica da ressonância magnética cardiovascular em 161 pacientes com angina na sala de emergência, mas com eletrocardiograma não-diagnóstico⁷⁹. Nesse interessante trabalho, a ressonância magnética cardiovascular foi adquirida o mais precocemente possível e os pacientes foram seguidos por cerca de 8 semanas após a hospitalização. O protocolo empregado incluiu avaliação da função ventricular regional e segmentar, perfusão de repouso, e realce tardio após administração de gadolínio. Dos 161 pacientes incluídos, 25 (16%) tiveram o diagnóstico final de síndrome coronária aguda, incluindo 10 com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST e 15 com angina instável. A ressonância magnética cardiovascular proporcionou sensibilidade de 84% e especificidade de 85%. Nesse estudo, a troponina não foi tão sensível como a ressonância magnética cardiovascular, mas mostrou especificidade comparável. A análise

se utilizando regressão logística multivariada demonstrou que a ressonância magnética cardiovascular foi o melhor preditor para síndrome coronária aguda, comparado a todas as outras variáveis do estudo que também incluiu o escore de risco TIMI. Esse estudo demonstrou claramente que essa técnica é viável e que pode ser aplicada em pacientes com dor torácica na sala de emergência, sendo rápida e útil quando bem aplicada. Em outro interessante estudo, publicado por Ingkanisorn et al.⁸⁰, avaliou-se o valor diagnóstico da perfusão de estresse da ressonância magnética cardiovascular em 135 pacientes com dor torácica, em que os marcadores iniciais e o eletrocardiograma foram normais. O protocolo de imagens incluiu avaliação da função ventricular, perfusão após a administração de gadolínio, além da avaliação de fibrose e infarto pelo realce tardio. Os pacientes foram seguidos por um ano, e a perfusão com adenosina foi capaz de prever 100% dos eventos adversos (infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda, doença arterial coronária significativa e morte). Nesse estudo, a ressonância magnética cardiovascular de estresse revelou sensibilidade de 100% e especificidade de 93%; além disso, nenhum paciente com estudo negativo apresentou evento adverso (Figura 5).

Recente estudo publicado por Cury et al.⁸¹, em 2008, demonstrou a utilidade das imagens ponderadas em T2 para avaliar edema miocárdico em prever o risco de síndrome coronária aguda em pacientes com dor torácica na sala de emergência com eletrocardiograma e marcadores negativos. A acurácia do protocolo aplicado, que incluiu apenas ressonância magnética cardiovascular de repouso com a investigação de edema miocárdico com imagens ponderadas em T2, demonstrou sensibilidade e especificidade excelentes para a detecção de síndrome coronária aguda (96% e 93%, respectivamente). Além disso, com a aplicação de protocolos adequados, a ressonância magnética cardiovascular é capaz de interrogar outros diagnósticos diferenciais da dor torácica, como dissecação de aorta e tromboembolismo pulmonar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: PAPEL DOS NOVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Contribuição da tomografia computadorizada com múltiplos detectores

A tomografia computadorizada com múltiplos detectores vem se firmando nos últimos anos como um método robusto e clinicamente cada vez mais disponível para avaliação de doença arterial coronária, o que possibilitou sua aplicação em pacientes com dor torácica aguda nos serviços de emergência. Diversas outras entidades, tais como a dissecação aguda de aorta e o tromboembolismo pulmonar, podem

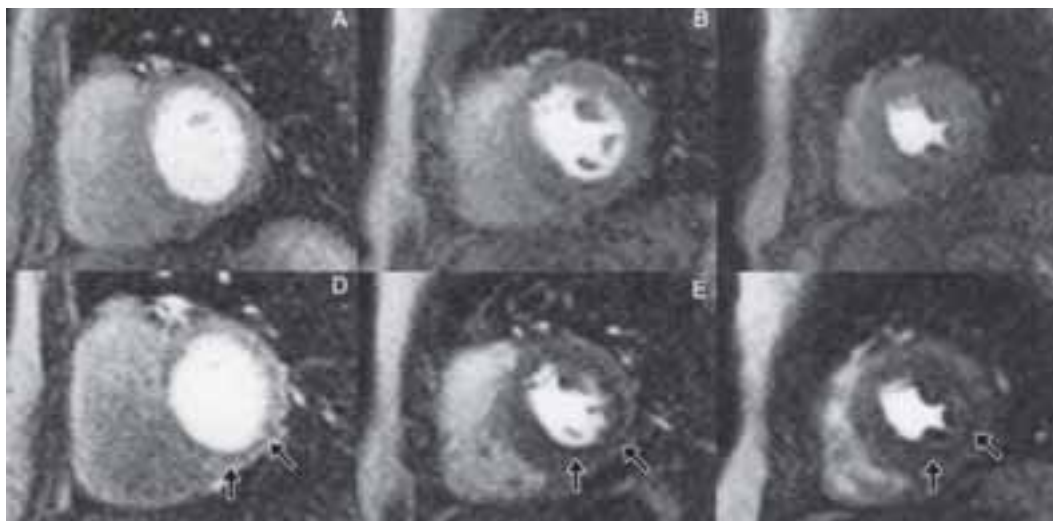


Figura 5. Exemplo da aplicação da ressonância magnética cardiovascular de estresse em um paciente de 48 anos com dor torácica atípica em que tanto o eletrocardiograma como os marcadores bioquímicos foram negativos. A-C: Perfusão de primeira passagem em repouso, demonstrando ausência de defeitos de perfusão. Note que o miocárdio apresenta padrão de perfusão homogêneo. D-F: Perfusão de primeira passagem sob estresse (adenosina), demonstrando clara região de hipoperfusão na parede ínfero-lateral do ventrículo esquerdo (setas).

apresentar sintomas de dor torácica semelhantes aos que encontramos nas síndromes coronárias agudas. A tomografia é atualmente a modalidade de escolha para o diagnóstico do tromboembolismo pulmonar (Figura 6), tendo substituído a cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão e a angiografia pulmonar invasiva, não apenas por apresentar melhor acurácia, mas também porque consegue oferecer informações úteis para diversas outras doenças torácicas e pulmonares^{82, 83}.

Apesar de a dissecação aguda de aorta ser uma doença relativamente incomum, pode ser extremamente grave. O diagnóstico precoce é fundamental para o advento do tratamento adequado, e a tomografia representa um dos métodos mais ágeis e acurados disponíveis, sobretudo quando o estudo é adquirido nos tomógrafos com múltiplos detectores⁸⁴⁻⁸⁶ (Figura 7).

Um método capaz de avaliar essas três entidades, o tromboembolismo pulmonar, a dissecação de aorta e a síndrome coronária aguda, apresenta grande potencial, uma vez que possibilita a redução do tempo para o diagnóstico, além de diminuir a necessidade de realização de outros testes diagnósticos muitas vezes dispendiosos. Recentes avanços não apenas na velocidade de aquisição das imagens dos tomógrafos com múltiplos detectores mas também na otimização dos protocolos de infusão do contraste iodado possibilitaram a realização do chamado descarte triplo, que em um único exame consegue interrogar a presença de tromboembolismo pulmonar, dissecação de aorta e síndrome coronária aguda⁸⁷.

Vale salientar que a implementação do chamado descarte triplo está necessariamente associada a uma quantidade maior de contraste e radiação, além de poder comprometer parcialmente a qualidade das imagens para avaliação de lesões coronárias. Sendo assim, deve ser empregado preferencialmente quando existe alguma suspeita clínica.



Figura 6. Paciente de 64 anos que procurou o serviço de emergência com dor torácica atípica. O descarte triplo realizado com a tomografia com múltiplos detectores evidenciou a presença de um grande trombo na artéria pulmonar direita (seta branca).



Figura 7. Exemplo de uma paciente com dissecção de aorta tipo A.

Contribuição da ressonância magnética cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular representa uma outra alternativa na abordagem dos possíveis diagnósticos diferenciais da dor torácica aguda e da síndrome coronária aguda, sobretudo na ausência de lesões coronárias obstrutivas. Em um estudo com 27 pacientes com troponina positiva e angiografia coronária normal, cerca de metade apresentava realce miocárdico tardio atípico após a administração de gadolínio para doença arterial coronária, localizado no epicárdio, sugerindo fortemente a presença de miocardite⁸⁸ (Figura 8).

Laissy et al.⁸⁹ também encontraram resultados semelhantes em pacientes com dor torácica e angiografia coronária normal, demonstrando que a ressonância magnética cardiovascular é um dos métodos mais robustos para o diagnóstico de miocardite em pacientes com dor torácica^{89, 90}. A ressonância magnética cardiovascular também é o método de es-

colha para avaliação de pacientes com suspeita da chamada cardiopatia induzida por estresse ou também mais conhecida como cardiopatia de Takotsubo. Normalmente essa entidade tem apresentação clínica muito semelhante à do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, e frequentemente a suspeita diagnóstica é firmada durante a realização da angiografia coronária invasiva, que tipicamente é normal associada à presença de movimento discinético transitório da parede anterior do ventrículo esquerdo, com acentuação da cinética da base ventricular. A ressonância magnética cardiovascular consegue caracterizar extremamente bem essa entidade, não apenas demonstrando a disfunção segmentar transitória, mas também por meio de imagens do realce tardio, evidenciando claramente a ausência de infarto do miocárdio⁹¹⁻⁹³.

CONCLUSÃO

A abordagem atual da dor torácica na sala de emergência apresenta limitações que independem do algoritmo ou do escore de risco utilizado. Compete ao médico emergencista, antes de mais nada, obter a maior quantidade de informações por meio de entrevista clínica detalhada e de exame físico pormenorizado. O reconhecimento das limitações da estratificação de risco do paciente com dor torácica propiciou o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas, com o intuito de melhorar a estratificação sobretudo dos pacientes com eletrocardiograma e marcadores bioquímicos negativos. O valor de modalidades como a tomografia com múltiplos detectores e a ressonância magnética cardiovascular vem crescendo exponencialmente, e cada vez mais temos evidências para usá-las na triagem de pacientes com dor torácica. Ressaltamos que futuros estudos multicêntricos e randomizados devem ser realizados para comprovar a utilidade dessas novas modalidades como mais uma ferramenta a serviço do médico da sala de emergência.

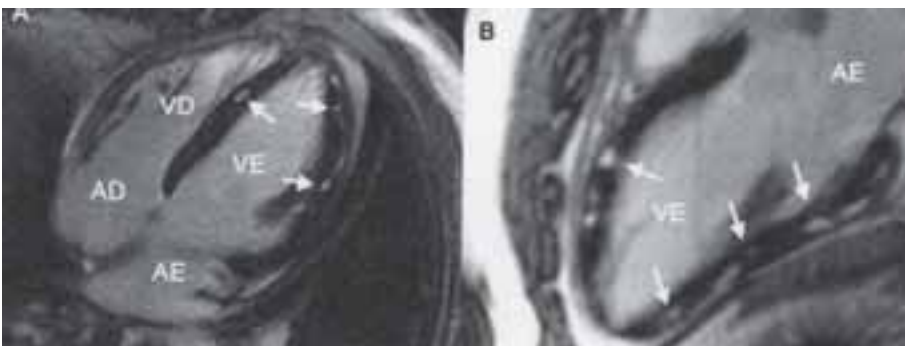


Figura 8. Paciente de 32 anos com dor torácica típica, eletrocardiograma normal e troponina positiva. A ressonância magnética cardiovascular definiu claramente o diagnóstico de miocardite pela presença de realce tardio atípico para doença arterial coronária intramiocárdico e epicárdico (setas). AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
2. McCaig LF, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2002 emergency department summary. *Adv Data*. 2004(340):1-34.
3. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
4. Prina LD, Decker WW, Weaver AL, High WA, Smars PA, Locke GR 3rd, et al. Outcome of patients with a final diagnosis of chest pain of undetermined origin admitted under the suspicion of acute coronary syndrome: a report from the Rochester Epidemiology Project. *Ann Emerg Med*. 2004;43(1):59-67.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: 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). *Circulation*. 2002;106(14):1893-900.
6. Ornato JP. Management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: update ACC/AHA guidelines. *Am J Emerg Med*. 2003;21(4):346-51.
7. Spinler SA, Hilleman DE, Cheng JW, Howard PA, Mauro VF, Lopez LM, et al. New recommendations from the 1999 American College of Cardiology/American Heart Association acute myocardial infarction guidelines. *Ann Pharmacother*. 2001;35(5):589-617.
8. Limkakeng A Jr, Gibler WB, Pollack C, Hoekstra JW, Sites F, Shofer FS, et al. Combination of Goldman risk and initial cardiac troponin I for emergency department chest pain patient risk stratification. *Acad Emerg Med*. 2001;8(7):696-702.
9. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med*. 2002;9(11):1146-55.
10. Hoffmann U, Pena AJ, Cury RC, Abbara S, Ferencik M, Moselewski F, et al. Cardiac CT in emergency department patients with acute chest pain. *Radiographics*. 2006;26(4):963-78; discussion 979-80.
11. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-70.
12. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol*. 1987;60(4):219-24.
13. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1187-95.
14. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med*. 1996;334(23):1498-504.
15. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Mark DB, Califf RM, Topol EJ, et al. International differences in evolution of early discharge after acute myocardial infarction. *Lancet*. 2004;363(9408):511-7.
16. Kaul S, Senior R, Firschke C, Wang XQ, Lindner J, Villanueva FS, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J*. 2004;148(1):129-36.
17. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, et al. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis In Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):920-7.
18. Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR, Farkouh ME, Evans RW, Allison TG, et al. Effect of exercise treadmill testing and stress imaging on the triage of patients with chest pain: CHEER substudy. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(3):322-9.
19. Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP, Ruthazer R, Beshansky JR, Feldman JA, et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(5):570-7.
20. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation*.

- 1999;99(16):2073-8.
21. Summers RL, Cooper GJ, Carlton FB, Andrews ME, Kolb JC. Prevalence of atypical chest pain descriptions in a population from the southern United States. *Am J Med Sci.* 1999;318(3):142-5.
 22. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med.* 1984;311(18):1144-7.
 23. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik Study. *Ann Intern Med.* 1995;122(2):96-102.
 24. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
 25. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest.* 1980;65(5):1210-21.
 26. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300(24):1350-8.
 27. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116(7):e148-304.
 28. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28(13):1598-660.
 29. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* 2006;97(4):437-42.
 30. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(4):275-83.
 31. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281(8):707-13.
 32. Norgaard BL, Andersen K, Thygesen K, Ravkilde J, Abrahamsson P, Grip L, et al. Long term risk stratification of patients with acute coronary syndromes: characteristics of troponin T testing and continuous ST segment monitoring. *Heart.* 2004;90(7):739-44.
 33. Jernberg T, Lindahl B. A combination of troponin T and 12-lead electrocardiography: a valuable tool for early prediction of long-term mortality in patients with chest pain without ST-segment elevation. *Am Heart J.* 2002;144(5):804-10.
 34. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Risk prediction in patients with chest pain: early assessment by the combination of troponin I results and electrocardiographic findings. *Coron Artery Dis.* 2005;16(3):181-9.
 35. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia.* *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):133-40.
 36. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicki IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol.* 1999;84(4):379-85.
 37. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA.* 1998;280(14):1256-63.
 38. Speake D, Terry P. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. First ECG in chest pain. *Emerg Med J.* 2001;18(1):61-2.
 39. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115(3):173-7.
 40. Lau J, Ioannidis JP, Balk EM, Milch C, Terrin N, Chew PW, et al. Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review of the accuracy

- and clinical effect of current technologies. *Ann Emerg Med.* 2001;37(5):453-60.
41. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):825-32.
 42. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem.* 1992;38(3):386-93.
 43. Larue C, Ferrieres G, Laprade M, Calzolari C, Granier C. Antigenic definition of cardiac troponin I. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(6):361-5.
 44. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):478-85.
 45. Balk EM, Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001;37(5):478-94.
 46. 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.
 47. Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart.* 2003;89(3):280-6.
 48. Srivathsan K, Showalter J, Wilkens J, Hurley B, Abbas A, Loutfi H. Cardiovascular outcome in hospitalized patients with minimal troponin I elevation and normal creatine phosphokinase. *Int J Cardiol.* 2004;97(2):221-4.
 49. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998;82(7):845-50.
 50. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1342-9.
 51. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1333-41.
 52. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340(21):1623-9.
 53. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 1997;337(23):1648-53.
 54. Richell-Herren K, Maurice S. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Troponin T to rule out myocardial damage in chest pain. *J Accid Emerg Med.* 2000;17(3):213-4.
 55. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Unemori EN, Lark MW, et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res.* 1994;75(1):181-9.
 56. 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.
 57. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *BMJ.* 1998;316(7137):1065-70.
 58. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2065-71.
 59. Gidwani S, Body R. Best evidence topic report. Clopidogrel plus aspirin or aspirin alone in unstable angina. *Emerg Med J.* 2006;23(2):140-2.
 60. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
 61. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999;100(15):1593-601.
 62. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcuta-

- neous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(7):447-52.
63. Karounos M, Chang AM, Robey JL, Sease KL, Shofer FS, Follansbee C, et al. TIMI risk score: does it work equally well in both males and females? *Emerg Med J*. 2007;24(7):471-4.
 64. Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med*. 2006;48(3):252-9.
 65. Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med*. 2006;13(1):13-8.
 66. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.
 67. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
 68. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
 69. Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med*. 1988;318(13):797-803.
 70. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1482-7.
 71. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):147-54.
 72. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):552-7.
 73. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*. 2005;112(15):2318-23.
 74. White CS, Kuo D, Kelemen M, Jain V, Musk A, Zaidi E, et al. Chest pain evaluation in the emergency department: can MDCT provide a comprehensive evaluation? *Am J Roentgenol*. 2005;185(2):533-40.
 75. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, Pena A, Ferencik M, Chae CU, et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation*. 2006;114(21):2251-60.
 76. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71.
 77. Gallagher MJ, Ross MA, Raff GL, Goldstein JA, O'Neill WW, O'Neil B. The diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography compared with stress nuclear imaging in emergency department low-risk chest pain patients. *Ann Emerg Med*. 2007;49(2):125-36.
 78. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115(13):1762-8.
 79. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(4):531-7.
 80. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1427-32.
 81. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*. 2008;118(8):837-44.
 82. Cross JJ, Kemp PM, Walsh CG, Flower CD, Dixon AK. A randomized trial of spiral CT and ventilation perfusion scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Radiol*. 1998;53(3):177-82.
 83. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*.

- 2003;349(13):1247-56.
84. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283(7):897-903.
85. Roos JE, Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Marincek B, Hilfiker PR. Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT. *Radiology*. 2002;222(1):271-7.
86. Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Knez A, Boekstegers P, Reiser MF, et al. ECG-gated 64-MDCT angiography in the differential diagnosis of acute chest pain. *Am J Roentgenol*. 2007;188(1):76-82.
87. Vrachliotis TG, Bis KG, Haidary A, Kosuri R, Balasubramaniam M, Gallagher M, et al. Atypical chest pain: coronary, aortic, and pulmonary vasculature enhancement at biphasic single-injection 64-section CT angiography. *Radiology*. 2007;243(2):368-76.
88. Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, Ethevenot G, Moulin F, Felblinger J, et al. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(5):957-64.
89. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard JM, Schouman-Claeys E, Steg PG, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology*. 2005;237(1):75-82.
90. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1242-9.
91. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):296-301.
92. Hagh D, Fluechter S, Suselbeck T, Kaden JJ, Borggreffe M, Papavassiliu T. Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol*. 2007;120(2):205-11.
93. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2651-9.
-

AValiação e Diagnóstico Diferencial da Dispneia Aguda

EDSON STEFANINI¹, SÍLVIO REGGI¹, LEANDRO SANTINI ECHENIQUE¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):125-33
RSCESP (72594)-1772

A dispneia é um dos sintomas mais comuns nas unidades de pronto atendimento. Contudo, definir sua etiologia e propor tratamento adequado nem sempre é simples, pois muitas são as causas.

A fisiopatologia da dispneia é complexa. Diversos são os mecanismos que atuam no organismo, como a mecânica respiratória, a troca e o transporte dos gases, e qualquer mudança no sistema que possa levar ao aparecimento do sintoma. Além disso, fatores sociais e psíquicos também interferem.

A avaliação inicial do paciente dispneico no serviço de emergência deve, de imediato, ter como objetivo estabelecer a manutenção da vida, mesmo que isso demande medidas mais complexas. Sempre que possível, devem ser realizados anamnese e acurado exame físico, ainda que dirigidos, pois a definição da etiologia é imperativa para o tratamento adequado.

Exames subsidiários simples à beira do leito, como oximetria, eletrocardiograma e radiografia do tórax, auxiliam a determinação de uma hipótese diagnóstica inicial. O diagnóstico diferencial é hoje facilitado por exames laboratoriais, alguns mais específicos como o peptídeo natriurético do tipo B, os marcadores de necrose miocárdica e o D-dímero, e outros recursos de imagem, como a ecocardiografia Doppler, a tomografia computadorizada do tórax e a cintilografia pulmonar.

O tratamento varia de acordo com a doença de base. Nem sempre isso é possível desde o início e, muitas vezes, apenas medidas de suporte são utilizadas, ofertando maior quantidade de oxigênio e diminuindo o trabalho respiratório.

Descritores: Dispneia aguda. Desconforto respiratório. Peptídeo natriurético do tipo B. D-dímero. Diagnóstico diferencial.

EVALUATION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE DYSPNEA

Dyspnea is one of the most common symptoms among patients who come to the emergency room. However, establishment of the etiology and treatment is not always easy because there is a broad differential diagnosis.

Derangements in oxygenation as well as acidemia can lead to breathing discomfort. Its pathophysiology is complex, involving stimulation of a variety of airways mechanoreceptors and chemoreceptors at the carotid sinus and the medulla. Stimulus processing and its perception may be modulated by anxiety, pain and depression.

The initial management must optimize arterial oxygenation and identify the need for emergent airway and ventilation support. As long as possible history and accurate physical examination should be performed, as the correct diagnosis is crucial for treatment in a timely manner.

Simple ancillary testing as chest X-ray, electrocardiogram and oximetry can elucidate the initial diagnosis. Nowadays, the differential diagnosis is easily done with the use of BNP, cardiac biomarkers and other tests such as echocardiogram, computed tomography and ventilation-perfusion scanning.

Although each disease has its specific treatment, in some instances the cause of dyspnea is not immediately apparent and only support treatment is offered to improve oxygenation and reduce respiratory effort.

Key words: Acute dyspnea. Respiratory distress. Natriuretic peptide, B-type. D-dimer. Diagnosis, differential.

¹ *Disciplina de Cardiologia – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo, SP.*

Endereço para correspondência:

Edson Stefanini – Rua Pintassilgo, 155 – ap. 61 – São Paulo, SP – CEP 04514-030

INTRODUÇÃO

De todas as funções vitais de nosso organismo, a respiração, o ato de respirar, ventilar o ar para dentro dos pulmões, é a única que não é somente regulada por centros autonômicos, mas também por sinais voluntários que surgem do córtex cerebral. Assim, até certo ponto, as pessoas possuem controle sobre como respiram.

A dispneia, ou ainda o desconforto para respirar, atinge milhões de pessoas em todo o mundo. Grande parte dessas pessoas apresenta os sintomas de maneira repentina, fazendo-as, muitas vezes, procurar atendimento imediato em uma unidade de emergência.¹

Os quadros agudos de dispneia estão relacionados principalmente ao sistema cardiovascular (como no infarto agudo do miocárdio, na insuficiência cardíaca congestiva ou mesmo episódio de taquiarritmia) e ao sistema respiratório (broncoespasmo secundário à exacerbação de um quadro de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, tromboembolismo pulmonar, infecção ou obstrução das vias aéreas superiores).² Outras situações clínicas podem ter a dispneia como manifestação clínica principal: distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio ácido-básico, sepse e ansiedade. Não necessariamente a intensidade dos sintomas revela a gravidade da doença. Doenças graves podem causar sintomas leves, assim como o inverso também é verdadeiro.

Assim, é evidente que o paciente que se apresenta com dispneia aguda necessita de avaliação criteriosa, caracterizada por anamnese e exame físico cuidadosos, além de suporte de exames complementares, tanto laboratoriais como de imagem, para que o diagnóstico e a terapia adequados sejam alcançados de modo rápido e seguro.

DEFINIÇÃO

Segundo a American Thoracic Society, a dispneia pode ser definida da seguinte maneira: “Dispneia é um termo usado para caracterizar uma experiência subjetiva de desconforto ao respirar, que compreende sensações qualitativamente distintas que podem variar em intensidade. A experiência deriva da interação entre múltiplos fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais, e pode induzir a respostas secundárias fisiológicas e comportamentais”.¹

Assim, essa manifestação clínica pode se apresentar de maneira distinta em cada pessoa, uma vez que não só a fisiopatologia da doença é que determina sua apresentação, mas também fatores comportamentais. Isso explica o fato de alguns pacientes se apresentarem muito mais sintomáticos que outros.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da dispneia é complexa, uma vez que sua origem pode ter múltiplas causas, podendo ainda haver mais de uma. Independentemente do evento determinante, a dispneia surgirá em virtude de uma ou mais das respostas descritas a seguir.

Aumento da resposta pelos centros respiratórios

Centros respiratórios localizados no sistema nervoso central, no arco aórtico e nas carótidas são sensíveis a diversos estímulos químicos e capazes de responder prontamente, seja com aumento da frequência ou com mudança do padrão respiratório. Esses quimiorreceptores são sensíveis às variações das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico, assim como do pH. A hipercapnia aguda normalmente é um estímulo muito mais intenso que a hipoxemia para o desconforto respiratório.

Em diversos modelos experimentais, pessoas normais referiram maior dispneia quando numa condição de elevada pCO₂.³ A hipoxemia aguda também está relacionada com o desconforto respiratório; no entanto, sua capacidade de atuar com os quimiorreceptores é menos clara que a hipercapnia. Por outro lado, em diversas situações clínicas é possível demonstrar a relação entre as duas alterações. Por exemplo, pessoas saudáveis relatam menos dispneia quanto maior for a oferta de oxigênio durante o esforço; o mesmo foi encontrado quando comparados o ar ambiente a altas concentrações de oxigênio.⁴

Estimulação de mecanorreceptores

Receptores localizados nas vias aéreas superiores, na parede torácica e nos pulmões são capazes de monitorar toda a mecânica respiratória, identificando qualquer mudança na pressão, no fluxo e no volume de ar no sistema. Integrados ao sistema nervoso central, esses receptores também modulam a dispneia.

O nervo trigêmeo é a principal fonte de inervação para os receptores da via aérea alta. Intimamente relacionados à temperatura e à umidade do ar, são capazes de diminuir a frequência respiratória e a sensação de dispneia. O inverso é observado quando pessoas saudáveis inalam ar quente e úmido, aumentando a sensação de desconforto torácico.⁵

Os receptores pulmonares transmitem informações ao sistema nervoso central através do vago. Dividem-se em três categorias principais: a) receptores de adaptação lenta, sensíveis ao aumento na tensão da parede do tórax; b) receptores de adaptação rápida, que respondem a mudanças do volume pulmonar, a estímulos mecânicos diretos ou à inalação

de partículas irritantes; e c) fibras C, desmielinizadas, localizadas nas pequenas vias aéreas e nos alvéolos, sensíveis aos estímulos tanto mecânicos como químicos. A interação entre esses receptores é tal que qualquer limitação aos movimentos respiratórios aumenta a sensação de dispneia.

Os músculos e as estruturas tendíneas da parede torácica também exercem papel importante na percepção do desconforto respiratório. Em pessoas saudáveis, a estimulação dos músculos durante a aplicação de uma resistência externa à parede associada à hipercapnia diminui sensivelmente os sintomas indesejáveis.⁶

Dissociação neuromecânica

Os músculos ventilatórios localizados na parede torácica recebem estímulos eferentes provenientes do sistema nervoso central, determinando o início de uma nova contração, portanto a geração de pressão negativa e consequente inspiração. Estímulos externos ou ainda provenientes de doenças, como os que ocorrem na hiperinsuflação característica de algumas doenças pulmonares, impedem que esse processo ocorra como previsto, aumentando a sensação de dispneia.

Diminuição da oferta de oxigênio

A sensação de dispneia é um queixa comum entre os pacientes com anemia, principalmente quando realizam atividades físicas. A queixa persiste mesmo na ausência de mudanças nas características do gás inalado e quando mantidas as condições mecânicas ideais. Uma das explicações seria o aumento, ainda que pequeno, da pressão do capilar pulmonar motivado pela taquicardia e o consequente incremento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, promovendo estímulo das fibras C no interstício pulmonar. Outras explicações incluem a hipercapnia e a hipóxia da musculatura da parede torácica, já que normalmente está presente hipoventilação.

O condicionamento físico de uma pessoa é geralmente determinado pela capacidade de seu coração em ejetar o sangue, associado à capacidade da musculatura periférica em utilizar o oxigênio através da via aeróbica. Indivíduos não treinados apresentam deficiência em ambos os mecanismos, promovendo maior acidose metabólica e determinando aumento do estímulo dos centros respiratórios e piora da sensação de dispneia.

AValiação INICIAL E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A criteriosa avaliação clínica do paciente que apresenta

desconforto respiratório agudo, assim como a utilização de exames subsidiários de rápida e fácil realização à beira do leito, e de baixo custo, propiciam orientação diagnóstica segura na maioria dos pacientes. A identificação do principal mecanismo desencadeante da dispneia facilita a adequada intervenção terapêutica no atendimento inicial e estabelece a prioridade para a indicação de métodos propeidêuticos mais complexos, buscando um diagnóstico definitivo.⁷

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Tanto a anamnese como o exame físico são ferramentas que ajudam muito na avaliação do paciente dispneico na sala de emergência. Contudo, habitualmente, os pacientes encontram-se bastante graves e a demora na determinação do tratamento pode trazer prejuízos bastante significativos. Assim, em casos mais graves, ao mesmo tempo em que se obtêm as informações, atitudes terapêuticas imediatas devem ser tomadas, como oxigenação e ventilação.

Queixa e duração

O objetivo maior nesse momento, diante do paciente com desconforto respiratório, é determinar se a dispneia é a queixa principal, se é consequência de outro sintoma e há quanto tempo esse quadro se instalou. Sintomas súbitos remetem a doenças como tromboembolismo pulmonar e infarto agudo do miocárdio com insuficiência ventricular esquerda ou edema agudo de pulmão de outra etiologia, ao passo que um quadro mais progressivo, que vem se manifestando ao longo de dias, pode corresponder a uma afecção pulmonar ou a descompensação de uma insuficiência cardíaca.

História progressiva

Estabelecer a sequência de eventos até o atendimento, de maneira clara e objetiva, pode muitas vezes definir o diagnóstico. Por exemplo, uma puérpera com dispneia súbita pode nos remeter ao diagnóstico de tromboembolismo pulmonar; contudo, se a mesma dispneia vem acompanhada de dor abdominal e febre há um dia, a etiologia pode ser infecciosa. Diante disso, apesar da sensação de desconforto do paciente e da ansiedade que se instala na equipe multiprofissional no momento do atendimento, é importante que perguntas breves sejam respondidas pelo próprio paciente ou acompanhante, de modo a garantir o melhor tratamento. É claro que sempre a manutenção da vida é o maior objetivo. Caso a gravidade demande intervenção imediata, assim deve ser feito, porém, muitas vezes, não sem consequências.

Antecedentes

Esse é um dos pontos mais importantes na avaliação do paciente dispneico. Determinar se o sintoma que o paciente apresenta é agudo ou reflete a exacerbação de uma afecção prévia pode não só ajudar no tratamento como reduzir os custos do atendimento. No entanto, é preciso tomar cuidado. Um idoso com doença pulmonar obstrutiva pode estar dispneico em decorrência da exacerbação de um quadro infeccioso, mas também pode estar ocorrendo isquemia miocárdica aguda. Assim, os antecedentes devem compor o raciocínio clínico, mas não devem ser vistos como únicos determinantes. A informação do uso prévio de medicamentos é muitas vezes crucial para estabelecer a relação causa-efeito. Um paciente que se apresenta com broncoespasmo, mesmo sem antecedentes pulmonares, pode ter esse quadro decorrente de alergia a determinado agente farmacológico ou mesmo por efeito colateral de um betabloqueador.

Exame físico

O exame físico do paciente com dispneia pode trazer grande número de informações, mesmo quando totalmente normal, e é de fundamental importância no estabelecimento do diagnóstico, da conduta terapêutica e do diagnóstico diferencial. A ausculta pulmonar pode mostrar-se normal, com sibilos, com estertores ou com roncos. Cada um desses achados se associa a um determinado grupo de doenças. Nas doenças respiratórias, como a asma, a sibilância, associada ao aumento do tempo expiratório, é o principal achado. Já o paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica, além de sibilos, pode apresentar estertores, sugerindo a presença de processo infeccioso associado, o mesmo sinal propedêutico das pneumonias, uma das causas de descompensação. O tromboembolismo pulmonar poucas vezes leva a alterações da ausculta pulmonar; sendo mais frequentes a taquicardia e a taquipneia, e, eventualmente, pode estar presente cianose. Os pacientes com edema pulmonar agudo, resultante, na maioria das vezes, da descompensação de doenças cardíacas, apresentam-se com crepitações bilaterais, podendo estender-se até os ápices pulmonares. Uma acurada ausculta cardíaca pode mostrar: terceira bulha ou ritmo de galope, diagnosticando insuficiência miocárdica; abafamento de bulhas, sugerindo tamponamento cardíaco; presença de sopros, que podem revelar valvopatia crônica ou complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio, sugerindo insuficiência mitral aguda por ruptura ou disfunção de músculo papilar ou uma comunicação interventricular por ruptura do septo. Outros achados do exame físico direcionam o raciocínio, como a presença de estase jugular, importante sinal de insuficiência cardíaca congestiva, ou *cor pulmonale* agudo

no tromboembolismo pulmonar.⁷

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares contribuem muito para o atendimento do paciente dispneico. Muitos são os exames disponíveis, alguns de fácil realização e de baixo custo, como a oximetria de pulso, a radiografia do tórax, o eletrocardiograma e a ecocardiografia Doppler; outros são de maior complexidade tecnológica, muitas vezes disponíveis somente em centros de atendimento terciários, como a cintilografia pulmonar e a tomografia computadorizada do tórax.

A obtenção de informações por meio de exames subsidiários realizados à beira do leito e de algumas dosagens laboratoriais enquanto se tomam as primeiras atitudes terapêuticas contribui muito para o diagnóstico e para a orientação do tratamento. Assim, com esses instrumentos e o raciocínio clínico desenvolvido pela anamnese e pelo exame físico, o médico emergencista pode prescindir, na maioria das vezes, de métodos mais complexos e de mais alto custo.

Oximetria de pulso

Trata-se da mensuração da quantidade de oxi-hemoglobina, realizada de forma não-invasiva, apenas com a colocação do dispositivo em um dos dedos do paciente ou em qualquer parte translúcida, como os lobos das orelhas. Por meio da emissão de ondas luminosas, calcula-se a quantidade de hemoglobina em sua forma ligada ao oxigênio, saturação da oxi-hemoglobina (SaO₂), em cada batimento cardíaco, sendo admitidos como normais os valores acima de 92%. Seus pontos positivos são o baixo custo, a facilidade e a rapidez de realização. A oximetria de pulso compõe o arsenal para monitorização não-invasiva e obtenção dos sinais vitais do paciente atendido no serviço de emergência. Se, por um lado, podemos confiar quando os resultados são normais, por outro lado os resultados muito alterados precisam ser confirmados. Habitualmente, valores abaixo de 88% perdem a correlação com os valores verdadeiros, tendo a medição, nesses casos, caráter qualitativo, sendo útil no acompanhamento terapêutico. Pacientes que se encontram em choque, com hipoperfusão de extremidades, que apresentam arritmia cardíaca ou hipotermia central ou local podem apresentar valores irrealistas e necessitam de confirmação adicional.⁸

Exames laboratoriais

Amostras sanguíneas obtidas no atendimento inicial vão permitir a realização de exames bioquímicos gerais, como hemograma, eletrólitos, glicemia, função renal e hepática, úteis para complementação diagnóstica e avaliação das con-

dições clínicas gerais do paciente. Outros, como gasometria arterial, marcadores de necrose miocárdica, D-dímero e peptídeo natriurético do tipo B, vão contribuir para o diagnóstico diferencial e para condutas terapêuticas mais específicas. Estes últimos serão aqui discutidos com mais detalhes.

Gasometria arterial

A análise dos gases arteriais, assim como a medida do pH sanguíneo, trazem informações preciosas. Pela correlação entre a pO₂, a pCO₂ e o pH, podemos inferir qual o distúrbio metabólico apresentado pelo paciente, algumas vezes permitindo diferenciar os quadros pulmonares dos sistêmicos. No entanto, a coleta de material para análise requer alguma habilidade, pois se faz necessária a punção arterial. Além disso, apesar de pequeno, existe o risco de complicações, principalmente naqueles pacientes com distúrbios da coagulação.

Marcadores de necrose miocárdica

Os marcadores de necrose miocárdica, como a troponina e a CK-MB massa, contribuem para o diagnóstico e o prognóstico de uma síndrome coronária aguda, particularmente o infarto agudo do miocárdio, determinando o desconforto respiratório. Apresentam alta sensibilidade e especificidade nas 10 horas subsequentes ao quadro clínico;⁹ no entanto, devem ser analisados com cautela. Apesar de ajudarem muito no diagnóstico dos quadros isquêmicos miocárdicos, vale lembrar que a elevação desses marcadores revela morte celular, mas não necessariamente por mecanismos isquêmicos secundários a aterosclerose coronária. Em qualquer situação em que haja sofrimento do músculo cardíaco poderá ocorrer liberação de marcadores de necrose, como no tromboembolismo pulmonar, na insuficiência cardíaca descompensada ou até mesmo na sepse, em que há hipoperfusão pelo choque e consequente morte celular.

D-dímeros

Os D-dímeros são peptídeos formados a partir da ação da plasmina, que promove lise da malha de fibrina no trombo. Quando os níveis séricos desses peptídeos alcançam valores acima de 500 ng/ml, a sensibilidade para esse teste é de 97% para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, com especificidade de 42%. Algumas situações clínicas podem determinar elevações do D-dímero: idade avançada, gravidez, trauma com hematomas, pós-operatório, câncer e estados inflamatórios.^{10,11} Apesar de sua baixa especificidade, principalmente em pacientes hospitalizados e com muitas comorbidades, deve-se destacar o alto valor preditivo negativo desse exame (97% a 100%), quando obtido por métodos laboratoriais acurados.¹² Em pacientes com alta probabilidade de tromboembolismo pulmonar, a elevação dos níveis do D-dímero orienta para a realização de exames que

vão confirmar o diagnóstico e avaliar o prognóstico dessa afecção. Quando a probabilidade clínica é baixa ou intermediária, níveis normais desse marcador podem dispensar outros exames mais complexos, como a cintilografia, o ultrassom Doppler de membros inferiores ou a angiotomografia pulmonar.¹³

Peptídeo natriurético do tipo B

O sistema peptídico natriurético é composto por três peptídeos: tipo A (ANP, liberado principalmente pelos átrios), tipo B (BNP, liberado pelos ventrículos) e tipo C (CNP, liberado pelo endotélio e pelos rins). O peptídeo natriurético do tipo B foi isolado primeiramente no cérebro de macacos e por isso é também denominado peptídeo natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*). É um hormônio de 32 aminoácidos e produzido predominantemente pelos ventrículos, o que faz com que seja o marcador mais sensível e específico das alterações ventriculares, sendo o mais pesquisado e o mais utilizado na prática médica.¹⁴

O peptídeo natriurético do tipo B é liberado de forma precoce e contínua na circulação em resposta ao aumento das pressões de enchimento, e seus níveis sanguíneos aumentam em relação direta com a expansão de volume e com a sobrecarga de pressão nos ventrículos cardíacos. Esse é o mecanismo fisiopatológico que explica sua utilidade no diagnóstico, no prognóstico e na avaliação da resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Assim como o peptídeo natriurético do tipo A, o peptídeo natriurético do tipo B promove natriurese, vasodilatação periférica e inibição da endotelina, da atividade simpática e do sistema renina-angiotensina, gerando efeitos hemodinâmicos benéficos para os pacientes com disfunção ventricular.

Todo paciente com dispneia aguda deve ter, o mais precocemente possível, estabelecida a etiologia dos sintomas. Como já descrito, diversas são as doenças que podem determinar o surgimento de um desconforto respiratório agudo. O peptídeo natriurético do tipo B foi extensamente estudado, e mostrou ser uma ferramenta útil na diferenciação das causas de dispneia, distinguindo as cardiológicas das demais. Num estudo publicado em 2002, Maisel et al.¹⁵ utilizaram o peptídeo natriurético do tipo B como teste diagnóstico em 1.586 pacientes que chegaram ao hospital com queixa principal de dispneia. O diagnóstico final de insuficiência cardíaca congestiva foi estabelecido em 47% dos pacientes (baseado na história clínica, na radiografia do tórax e no ecocardiograma), 49% não tinha insuficiência cardíaca congestiva e 5% apresentava disfunção ventricular, porém a causa da dispneia não era cardíaca. Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B foram muito superiores nos pacientes com insuficiência cardíaca, quando comparados aos que não tinham

essa síndrome (675 pg/ml x 110 pg/ml). Com valor de corte de 100 pg/ml, o peptídeo natriurético do tipo B apresentou sensibilidade de 90%, especificidade de 76%, valor preditivo negativo de 89% e acurácia de 83%, valor superior à radiografia de tórax, aos achados do exame físico e aos critérios de Framingham utilizados para o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva. Em outro estudo, a adição do peptídeo natriurético do tipo B ao julgamento clínico elevou a acurácia diagnóstica de 74% para 81%.

O valor preditivo negativo é o ponto mais forte desse marcador, sendo, portanto, capaz de excluir as causas de origem cardíaca nos quadros de dispneia aguda, pelo menos as que cursam com hipervolemia e aumento das pressões de enchimento ventricular. Nos testes rápidos, em que os resultados podem ser obtidos em 10 a 20 minutos, valores acima de 400 pg/ml tornam muito provável a causa cardíaca da dispneia, ao passo que valores abaixo de 100 pg/ml praticamente a excluem. Valores intermediários requerem avaliação adicional.¹⁶ Outro aspecto positivo do peptídeo natriurético do tipo B está no fato de se correlacionar muito bem com a classificação da New York Heart Association de insuficiência cardíaca e com o grau de disfunção ventricular avaliado pelo ecocardiograma.

A inclusão do peptídeo natriurético do tipo B no processo de decisão clínica tem-se mostrado economicamente vantajosa e capaz de melhorar a qualidade dos cuidados hospitalares. O estudo BASEL¹⁷ avaliou o custo e os benefícios do uso do teste de peptídeo natriurético do tipo B como auxiliar das ferramentas clínicas padrão. Os pacientes admitidos no estudo foram randomizados em um de dois grupos, um com dosagem de nível de peptídeo natriurético do tipo B sanguíneo à chegada no Departamento de Emergência e durante a internação e outro submetido aos cuidados habituais, sem usar os níveis de peptídeo natriurético do tipo B. Os pacientes submetidos ao teste de peptídeo natriurético do tipo B à chegada apresentaram 10% menos internações (75% vs. 85%), menor tempo de permanência hospitalar (8 dias vs. 11 dias), menor necessidade de Unidade de Terapia Intensiva (15% x 24%) e custo total médio do tratamento 26% mais baixo. Isso sugere que o uso de peptídeo natriurético do tipo B na avaliação de dispneia aguda melhora o custo e a qualidade do atendimento.

Contudo, o peptídeo natriurético do tipo B possui algumas limitações e deve ser utilizado com cautela, considerando todo o conjunto de informações sobre o quadro clínico do paciente.¹⁸ Apesar de confirmar a presença da hipervolemia, não exclui a presença de outras afecções que podem ocorrer simultaneamente, o que acontece fre-

quentemente nos pacientes com dispneia aguda, em especial os idosos. Entre as situações clínicas que podem limitar a utilidade diagnóstica do peptídeo natriurético do tipo B incluem-se:

- Um quadro de pneumonia pode descompensar uma insuficiência cardíaca. Assim, um nível de peptídeo natriurético do tipo B elevado não exclui a concomitância de outras doenças associadas.
- Na insuficiência renal crônica, os níveis de peptídeo natriurético do tipo B estão elevados mesmo sem a presença de disfunção ventricular, e, assim, o valor de corte de 100 pg/ml não apresenta a mesma acurácia diagnóstica. Nesses pacientes, a maior utilidade estaria em seu elevado valor preditivo negativo, tornando o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva pouco provável se o peptídeo natriurético do tipo B for inferior a 100 pg/ml.
- Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B aumentam com a idade e são maiores nas mulheres que nos homens. A faixa de normalidade provavelmente é diferente, porém esses valores ainda não estão determinados.
- Pacientes com fibrilação atrial permanente ou paroxística apresentam níveis de peptídeo natriurético do tipo B elevados, mesmo sem a presença de insuficiência cardíaca congestiva (119 pg/ml vs. 25 pg/ml nos pacientes sem fibrilação atrial); se utilizarmos como valor de normalidade peptídeo natriurético do tipo B inferior a 100 pg/ml, a especificidade do teste cai para 40%; e se o valor de corte for de 200 pg/ml, a especificidade aumenta para 73%, com pequena redução da sensibilidade.
- Doenças pulmonares avançadas podem levar a disfunção ventricular direita e elevar de forma significativa o peptídeo natriurético do tipo B. Esses pacientes podem chegar ao hospital com níveis muito elevados de peptídeo natriurético do tipo B, e o médico precisa estar atento, pois a dispneia pode ser apenas resultado da pneumopatia.

Um painel que inclui as dosagens de troponina e CK-MB, o D-dímero e o peptídeo natriurético do tipo B, em que pesem as limitações reconhecidas, contribui de forma muito importante para o diagnóstico etiológico dos quadros de dispneia aguda de difícil esclarecimento.¹³

Radiografia do tórax

As imagens do tórax captadas por raios X são fundamentais para o diagnóstico e o seguimento do paciente com dispneia. Os achados variam desde a completa nor-

malidade, o que pode ocorrer no tromboembolismo pulmonar, até alterações grosseiras da arquitetura pulmonar, dependendo da doença de base. A análise do parênquima pulmonar pode mostrar presença de edema, de infecção, de nódulos e massas, de pneumotórax ou, ainda, de derrames pleurais. A silhueta cardíaca pode contribuir para a definição etiológica, sugerindo uma cardiopatia como causa da dispneia, principalmente quando associada à presença de sinais de congestão pulmonar. A avaliação dos grandes vasos, da aorta e da artéria pulmonar permite, muitas vezes, melhor definição da cardiopatia de base.⁷

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma, assim como a radiografia do tórax, é um exame que, realizado rapidamente à beira do leito, pode trazer informações importantes mesmo quando normal, afastando muitas doenças cardiológicas cuja principal manifestação é a dispneia. Quando avaliamos o traçado eletrocardiográfico, vários são os pontos a serem analisados. Alterações do segmento ST e da onda T podem sugerir ou confirmar a presença de síndrome isquêmica miocárdica aguda. Alterações crônicas, sugestivas de sobrecargas de câmaras, arritmias, podem revelar a presença de doença estrutural. Taquicardia, desvio do eixo para a direita e, particularmente, ondas S em D1, Q em D3 e T em D3, assim como distúrbio de condução em ramo direito e fibrilação atrial, contribuem para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.^{7,10} Eletrocardiograma normal ou apenas taquicardia sinusal sugerem etiologias não-cardiológicas. Assim, em virtude do grande número de informações oferecidas, do baixo custo e do fácil manejo, torna-se obrigatória a realização do eletrocardiograma no paciente que vem ao pronto-socorro com dispneia.

Tomografia e angiogramografia do tórax

A análise do parênquima pulmonar, pela tomografia de alta resolução, e a angiogramografia para a avaliação da perfusão são exames que, eventualmente, se fazem necessários para a definição do diagnóstico. No caso da tomografia sem contraste, seu valor está em esclarecer possíveis alterações encontradas na radiografia, assim como identificar outras não mostradas por ela. É um exame que tem valor consideravelmente maior no ambiente ambulatorial, principalmente no acompanhamento de pacientes com pneumopatias. A angiogramografia, por sua vez, tem espaço maior num contexto emergencial, já que sua aplicação está na definição da presença ou não de tromboembolismo pulmonar. Apresenta alta sensibilidade, identificando a maioria dos pacientes que apresentam a doença.

A tomografia helicoidal após infusão endovenosa de contraste iodado, realizada com cortes finos, permite a visualização de falhas de enchimento na luz arterial pulmonar e seus ramos. Cortes mais finos permitem a detecção de trombos em artérias distais. Esse exame tem sensibilidade de 80% e especificidade de 95%.¹⁹ Inclui-se no protocolo a pesquisa de trombos em veias profundas de membros inferiores. A principal limitação do método está relacionada à impossibilidade de ser realizado em pacientes com insuficiência renal.

Cintilografia pulmonar

É um método que pode ser utilizado para o diagnóstico de embolia pulmonar. Embora diversas doenças pulmonares possam determinar alterações no exame, aquelas sugestivas de tromboembolismo pulmonar são características. O exame é realizado com material radioativo e em duas fases, uma de ventilação (DTPA-Tc99m) e outra de perfusão (MAA-Tc99m). A comparação entre as imagens obtidas em cada uma das fases permite inferir a probabilidade de um indivíduo apresentar ou não embolia. O diagnóstico tem como base a presença de áreas de hipoperfusão com ventilação normal, sendo útil particularmente quando a radiografia é normal.¹⁰

Ecocardiografia Doppler

A ecocardiografia Doppler pode, eventualmente, ser um exame de grande importância no contexto clínico de dispneia aguda. Por meio da análise da estrutura e dos fluxos cardíacos, podemos, muitas vezes, confirmar ou até mesmo excluir determinada doença. Nas síndromes isquêmicas miocárdicas agudas, as alterações segmentares da contratilidade do ventrículo esquerdo são os achados mais característicos. No caso da insuficiência cardíaca, alterações estruturais, aumento de câmaras e alterações do fluxo são os achados mais comuns. Apesar de não confirmar ou excluir o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, nos casos em que há aumento isolado do ventrículo direito, hipertensão pulmonar ou abaulamento do septo interventricular o diagnóstico torna-se mais provável. O exame traz informações relevantes mesmo quando normal, pois nesses casos as doenças cardiológicas tornam-se menos prováveis.⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Imediatamente após a admissão de um paciente com dispneia aguda, devemos iniciar as medidas de suporte para a manutenção dos sinais vitais, ao mesmo tempo em que colhemos informações para a definição do diagnóstico. Diversas são as causas de dispneia e muitas vezes o

diagnóstico de certeza pode demorar a vir. Não raramente somente com a ajuda de exames complementares, muitas vezes mais de um, é que poderemos definir a provável etiologia. A seguir são descritas as doenças de maior prevalência cuja manifestação pode ser a dispneia.

Causas pulmonares

Asma

O estreitamento da luz brônquica, o edema da mucosa e o excesso de secreção presentes na asma exacerbam o aumento do trabalho respiratório, eventualmente com necessidade do uso da musculatura acessória.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Hipoxemia e hipercapnia são os mecanismos mais importantes, associados a alterações da arquitetura alveolar, normalmente irreversíveis, estreitamento da luz brônquica e excesso de secreção.

Pneumonia

A presença da secreção no parênquima pulmonar estabelece o surgimento de áreas de *shunt*, determinando, nos casos mais graves, o aparecimento de hipóxia. Pelo mesmo motivo, a complacência e a elasticidade pulmonares também se alteram.

Tromboembolismo pulmonar

A presença de trombos ocluindo os vasos pulmonares aumenta a área de *shunt*, podendo levar à hipoxemia. O aumento da pressão da artéria pulmonar eleva a pressão no átrio direito.

Doenças intersticiais

A mudança na arquitetura pulmonar promove modificações sensíveis na complacência, na estrutura dos alvéolos e na quantidade de secreção.

Causas cardiológicas

Síndromes isquêmicas miocárdicas agudas

A diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio prejudica a função ventricular e promove aumento da pressão no átrio esquerdo e, por consequência, no capilar pulmonar. Nos casos mais graves a congestão pulmonar provoca a dispneia.

Insuficiência cardíaca

A presença de líquido no espaço intersticial e nos alvéolos aumenta a área de *shunt*. Pelo mesmo motivo, a complacência pulmonar se modifica, tornando-se menor e determinando aumento do trabalho respiratório.

Causas psicogênicas

Ansiedade e estresse, associados ou não a doenças como depressão e síndrome do pânico, podem determinar modifi-

cações ventilatórias normalmente relatadas pelos pacientes, como dispneia. Habitualmente, a hiperventilação, nesses casos, ocasiona alcalose respiratória, que exacerba ainda mais os sintomas.

Causas neuromusculares

A disfunção da musculatura torácica e a redução da força do diafragma aumenta o trabalho respiratório e a quantidade de secreção presente nas vias aéreas.

Outras causas

Outras situações podem levar à dispneia aguda, por exemplo os distúrbios metabólicos em que a hiperventilação ocorre para a compensação do quadro, como na sepse. Obstruções das vias aéreas por corpo estranho, por hipersecreção ou ainda por reações alérgicas com edema de glote podem também ser a causa dos sintomas.

TRATAMENTO

Obviamente o tratamento da dispneia dependerá da doença de base. Assim, para cada doença há um tratamento adequado e por isso o diagnóstico etiológico é fundamental. No entanto, medidas gerais deverão sempre ser tomadas com o objetivo de trazer conforto ao paciente e preservar a vida.

Primeiramente, é importante definirmos se o paciente se encontra apenas dispneico ou se a hipoxemia também está presente. No primeiro caso, oferecer ar ambiente frio e não muito úmido, o que certamente trará mais conforto ao paciente. Quando a hipoxemia estiver presente, faz-se necessária sua correção, porém deve-se ter cautela com os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e retentores crônicos de CO₂. Nesses casos, como o único estímulo para manter a respiração pode ser a hipoxemia, corrigi-la poderá levar à parada respiratória. Em todos os outros casos, a hipoxemia deve ser rapidamente corrigida.

Existem diversos dispositivos no mercado cujo objetivo é aumentar a oferta de oxigênio ao organismo. Eles variam desde o simples cateter nasal até a intubação orotraqueal, associada a ventiladores microprocessados, com capacidade de manter a ventilação e também de fazê-la de maneira diferenciada para cada doença e paciente, contribuindo para o tratamento e evitando lesões secundárias.

Nos casos em que o esforço respiratório estiver aumentado, modos ventilatórios como o CPAP e o BIPAP podem, por meio da manutenção de elevada pressão expiratória final e da facilitação da inspiração pela pressão de suporte, diminuir sensivelmente o trabalho respiratório e, portanto, a dispneia.²⁰

Nos casos de etiologia cardiológica, o tratamento da causa de base pode muitas vezes controlar o sintoma muito rapidamente. Restabelecer o fluxo de uma coronária ocluída, estimular a diurese nos pacientes hipervolêmicos, e diminuir a pré

e a pós-carga nos pacientes com insuficiência cardíaca são medidas que podem ser realizadas muito rapidamente com o uso de medicamentos, ainda na sala de emergência, e muitas vezes praticamente eliminar o desconforto respiratório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):321-40.
2. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(5 Pt 1):1201.
3. Demediuk BH, Manning H, Lilly J, Fencel V, Weinberger SE, Weiss JW, et al. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5 Pt 1):1222-5.
4. Chronos N, Adams L, Guz A. Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin Sci (Lond).* 1988;74(5):531-7.
5. Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, Weinberger SE, Weiss JW. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(1):58-61.
6. Manning HL, Basner R, Ringler J, Rand C, Fencel V, Weinberger SE, et al. Effect of chest wall vibration on breathlessness in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1991;71(1):175-81.
7. Stefanini E. Avaliação cardiocirculatória não-invasiva do doente crítico. In: Terzi RGG, Araújo S, editores. *Monitorização hemodinâmica em UTI.* São Paulo: Atheneu; 2004. p. 249. (Série Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva)
8. Anbar R, Jatene FB. Cuidados pré e perioperatório em cirurgia cardíaca. In: Schettino G, Cardoso LF, Mattar Jr J, Torggler Filho F, editores. *Paciente crítico: diagnóstico e tratamento - Hospital Sírio Libanês.* Barueri, SP: Manole; 2006. p. 739.
9. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99(13):1671-7.
10. Baruzzi ACA, Knobel E, Nussbacher A. Tromboembolismo pulmonar. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E, editores. *Tratado de cardiologia SOCESP.* 2ª ed. Barueri: Manole; 2009. p. 1903.
11. Kline JA, Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Mitchell AM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplify D-dimer assay for pulmonary embolism in emergency department patients. *Chest.* 2006;129(6):1417-23.
12. Owings JT, Gosselin RC, Battistella FD, Anderson JT, Petrich M, Larkin EC. Whole blood D-dimer assay: an effective noninvasive method to rule out pulmonary embolism. *J Trauma.* 2000;48(5):795-9.
13. Harrison A, Amundson S. Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers. *Am J Emerg Med.* 2005;23:371-8.
14. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994;90(1):195-203.
15. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.
16. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):202-9.
17. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350(7):647-54.
18. Mayo DD, Colletti JE, Kuo DC. Brain natriuretic peptide (BNP) testing in the emergency department. *J Emerg Med.* 2006;31:201-10.
19. Shoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;109:2160-7.
20. Nardelli CCC. Abordagem do edema agudo de pulmão cardiogênico. In: Timerman S, Gonzalez MMC, Ramires JAF, editores. *Ressuscitação e emergências cardiovasculares: do básico ao avançado.* Barueri: Manole; 2007. p. 722.

ABORDAGEM DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA SALA DE EMERGÊNCIA

DALMO ANTONIO RIBEIRO MOREIRA¹, RICARDO GARBE HABIB¹, ELIZABETE SILVA DOS SANTOS²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):134-49
RSCESP (72594)-1773

A fibrilação atrial motiva a ida do paciente ao pronto-socorro pelos sintomas que provoca. Palpitações, cansaço repentino, incapacidade de realizar esforços habituais são queixas frequentes. Como a incidência dessa arritmia aumenta com a idade, a maioria dos indivíduos que procura as emergências em hospital corresponde àqueles de idade avançada. A conduta com o paciente na sala de emergência depende da forma de apresentação clínica, dos sintomas, da duração da arritmia e do risco de tromboembolismo sistêmico. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, a cardioversão elétrica é obrigatória para restabelecer o ritmo sinusal normal e estabilizar as condições clínicas. No paciente com fibrilação atrial sem repercussão hemodinâmica, apenas com sintomas leves a moderados, a conduta vai desde o controle da frequência ventricular até a cardioversão química ou elétrica eletivas. A conduta a ser tomada deverá ser individualizada para oferecer a melhor opção terapêutica ao paciente. Os pacientes com fibrilação atrial paroxística têm grande possibilidade de ter a arritmia interrompida espontaneamente; assim, a conduta expectante pode ser suficiente em alguns casos. A grande dificuldade está nos pacientes com a forma permanente. A não ser que já estejam em uso de anticoagulantes, quando a reversão poderá ser tentada, aqueles que não fazem uso dessa classe de fármacos deverão ser criteriosamente avaliados quanto ao risco de tromboembolismo sistêmico. Se a arritmia tiver menos de 48 horas de duração, a reversão poderá ser considerada. Caso o paciente tenha fatores de risco para tromboembolismo ou a fibrilação atrial tenha duração superior a 48 horas ou seja desconhecida, é fundamental que se implemente a anticoagulação preventiva e a cardioversão será realizada em outra ocasião, quando a taxa do Coeficiente Internacional Normalizado (INR) estiver entre 2 e 3. Nos pacientes com a forma permanente da fibrilação atrial, resta apenas o controle da resposta ventricular e a utilização de anticoagulantes naqueles de alto risco para formação de trombos. O papel do ecocardiograma transesofágico para a cardioversão da fibrilação atrial sem anticoagulação prévia é controverso e

MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN THE EMERGENCY MEDICAL SERVICE

Patients with atrial fibrillation go to the emergency room because they are frequently symptomatic. Palpitations, shortness of breath and a sudden feeling of inability to perform regular activities are the most common complaints. The incidence of atrial fibrillation increases with age and are exactly the old people who most come to the hospital with atrial fibrillation. The approach to the patient with atrial fibrillation depends on several aspects including how the arrhythmia appears, how much it lasts and also the risks of peripheral thromboembolism. Patients with hemodynamic instability need urgent electrical cardioversion to reestablish normal clinical conditions. In patients with only mild to moderate symptoms, the approach includes heart rate control, electrical or chemical cardioversion, and in patients with high risk for thromboembolism, anticoagulation has to be implemented if there is no contraindication. In patients with paroxysmal atrial fibrillation, the conservative approach can be considered because there is a great chance for spontaneous reversion. On the contrary, chemical (with propafenone or amiodarone) or electrical cardioversion, with or without anticoagulation, depending on arrhythmia duration and risk factor for thrombus formation, can be planned. Patients with the permanent form of atrial fibrillation bring the greatest difficulty regarding arrhythmia treatment. If the patient is already taking oral anticoagulants, or the arrhythmia duration is less than 48 hours and there is no risk for thromboembolism, chemical or electrical cardioversion can be promptly done when the patient come to the emergency room. Otherwise, these patients have to be evaluated regarding thromboembolic risks and warfarin started when appropriately indicated. In these cases, only rate control is done and cardioversion has to be postponed and planned for the next three to four weeks when the INR is in the therapeutic range (between 2 and 3). Finally, for patients with the permanent form of atrial fibrillation, only rate control and eventually anticoagulation

não deve ser utilizado na sala de emergência rotineiramente para guiar a decisão clínica.

Descritores: Fibrilação atrial. Cardioversão. Anticoagulantes.

with warfarin will be indicated. The role of transesophageal echocardiogram for cardioversion without anticoagulation is controversial and cannot be routinely indicated and performed to guide cardioversion without anticoagulation.

Key words: Atrial fibrillation. Cardioversion. Anticoagulants.

¹ *Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.*

² *Seção Médica de Emergências e Terapia Intensiva – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.*

Endereço para correspondência:

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira – Rua Sampaio Viana, 75 – sala 301 – Paraíso – São Paulo, SP – CEP 04004-000

INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento populacional causado pela melhora no atendimento e no tratamento das moléstias cardiovasculares, houve aumento da prevalência de doenças próprias da idade avançada, tais como insuficiência coronária e arritmias, como a fibrilação atrial. A incidência da fibrilação atrial aumenta com a idade, chegando a acometer 10% dos indivíduos com mais de 80 anos de idade. Estima-se que a fibrilação atrial afete hoje 2,2 milhões de norte-americanos, com expectativa de aumentar para 5,6 milhões até 2050¹. Em outras palavras, a fibrilação atrial é e ainda será uma arritmia cardíaca típica da idade avançada.

Além de ser a taquiarritmia supraventricular sustentada a mais frequente na clínica, é também a mais frequente forma de distúrbio do ritmo cardíaco que motiva a ida do paciente ao pronto-socorro. Aliás, o setor de emergência é o local em que grande parte dos pacientes com fibrilação atrial toma conhecimento de sua existência, sendo também, muitas vezes, o primeiro local no qual a estratificação de risco, visando à prevenção de suas complicações, é realizada. Dentre as causas de internações hospitalares por arritmias cardíacas, a fibrilação atrial responde por 35% do total e é também a que mais tempo ocupa os leitos hospitalares². Dentro do cenário das emergências cardiovasculares, a fibrilação atrial é responsável por 1,1% a 3% dos atendimentos em pronto-socorro³ e por mais de 10% das admissões hospitalares nessa condição clínica.

A grande preocupação com essa arritmia tão comum refere-se às complicações dela advindas, tais como a taquicardiomiopatia, a insuficiência cardíaca e o tromboembolismo

sistêmico. Dentro desse quadro, o comprometimento cerebral responde por 80% dos casos, além do risco de morte. As razões que fazem com que um paciente procure um pronto-socorro são os sintomas, dentre os quais as palpitações secundárias a frequência cardíaca elevada e irregularidade dos batimentos cardíacos, o cansaço repentino ou a intolerância aos esforços de surgimento súbito, particularmente em idosos, são os mais comuns. Pacientes com cardiopatias ou com disfunção ventricular tendem a ser mais sintomáticos, pela própria limitação do débito cardíaco causada pela perda da contração atrial e da frequência ventricular rápida. Em casos mais graves, o edema agudo de pulmão é a complicação mais temida nos pacientes muito taquicárdicos.

A abordagem do paciente que chega ao pronto-socorro com fibrilação atrial depende de vários aspectos, tais como o tipo de sintoma relatado pelo paciente, a forma de apresentação clínica (com ou sem instabilidade hemodinâmica), o tipo de fibrilação atrial, se paroxística, crônica permanente ou persistente, e o risco de tromboembolismo sistêmico. Os principais objetivos terapêuticos desses pacientes são, além do alívio dos sintomas e da redução do risco de deterioração das condições hemodinâmicas, a redução do risco de tromboembolismo.

Neste artigo serão discutidos os principais aspectos relacionados ao tratamento do paciente que chega ao pronto-socorro com fibrilação atrial.

RISCOS ASSOCIADOS À FIBRILAÇÃO ATRIAL

Instabilidade hemodinâmica

O critério de instabilidade hemodinâmica é definido como

a queda sintomática da pressão arterial de pelo menos 30 mmHg ou a queda dos níveis pressóricos abaixo de 90 mmHg x 50 mmHg. Não raramente, a queda pressórica está associada à disfunção de órgãos, como insuficiência renal, acidose metabólica, angina do peito, insuficiência cardíaca, choque circulatório, e à diminuição do estado de consciência. Tais achados são observados em situações de taquicardias rápidas (acima de 200 bpm), sendo raramente encontrados em frequências cardíacas abaixo de 100 bpm. Essa afirmativa, entretanto, não se aplica a pacientes com estenose valvar mitral ou miocardiopatia hipertrófica, condições nas quais a contração atrial e o tempo de diástole são fundamentais para o enchimento ventricular, podendo haver colapso hemodinâmico com valores de frequência até menores que 100 bpm.

Frequência cardíaca elevada

As causas mais comuns de frequência cardíaca elevada em pacientes com fibrilação atrial são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Causas de frequência ventricular elevada em pacientes com fibrilação atrial

Fibrilação atrial aguda
Insuficiência cardíaca
Desidratação
Infecções sistêmicas (febre)
Consumo de fármacos beta-agonistas (doença pulmonar obstrutiva crônica)
Doenças endócrinas
– Hipertireoidismo
– Feocromocitoma
Anormalidades de condução atrioventricular
– Condução atrioventricular acelerada
– Síndrome de Wolff-Parkinson-White

Além dos riscos de insuficiência cardíaca e do surgimento de sintomas relacionados com a taquicardia, a frequência cardíaca rápida na fibrilação atrial se associa ao aumento da vulnerabilidade ventricular, facilitando o surgimento de taquiarritmias ventriculares sustentadas ou não, conforme demonstrado em estudos experimentais e clínicos⁴. Ambulatorialmente, com registros de Holter de 24 horas, observa-se que pacientes com taquicardia ventricular associada a fibrilação atrial têm essa arritmia frequentemente associada a fibrilação atrial com resposta ventricular elevada, seja nas 24 horas de gravação ou nos períodos próximos daquele em que a taquicardia ventricular se manifesta (Figura 1). Essa ob-

servação é importante do ponto de vista clínico, pois apresenta a complicação de uma arritmia supraventricular sobre o território ventricular e esse fato pode fazer diferença no prognóstico dos pacientes (Moreira DAR, dados ainda não publicados).

O surgimento de insuficiência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial está relacionado com a perda da contração atrial e com a frequência ventricular rápida e irregular, efeitos esses responsáveis pela redução de até 30% do débito cardíaco⁵. Em pacientes previamente assintomáticos, o relato de intolerância repentina aos esforços ou até mesmo o aparecimento de sinais clínicos de descompensação hemodinâmica (edema de membros inferiores, estase jugular) pode ser causado pela fibrilação atrial de instalação recente. Não raramente, esses achados são detectados em idosos, cuja intensidade maior ou menor estará na dependência da condição clínica subjacente.

Tromboembolismo periférico

É talvez a mais devastadora e temida complicação na evolução clínica de pacientes com fibrilação atrial. É causa de afastamento precoce do convívio em sociedade por causa das sequelas, particularmente neurológicas. Em 70% a 80% dos casos, a embolia sistêmica acomete o cérebro, quando o paciente chega ao pronto-socorro com queixas de perda transitória da consciência ou falência súbita da atividade motora e sensitiva dos membros. O grau de acometimento é variável, podendo até mesmo culminar com o óbito. Os membros inferiores e as vísceras são as outras regiões menos acometidas.

Os fenômenos tromboembólicos podem ocorrer após a cardioversão eletiva da fibrilação atrial, nos pacientes com valvopatia mitral e em pacientes com fibrilação atrial de origem não-valvar mas com os seguintes fatores de risco: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, idade acima de 75 anos, diabetes melito e história pregressa de acidente vascular cerebral. Assim, uma avaliação clínica criteriosa do paciente que chega ao pronto-socorro com fibrilação atrial quanto à presença desses fatores de risco é fundamental para o sucesso do tratamento e para a prevenção do tromboembolismo. É com base nessas informações que o clínico deverá avaliar a necessidade ou não de anticoagulação, quer se proceda ao controle da frequência ventricular ou o restabelecimento do ritmo sinusal (cardioversão química ou elétrica).

TRATAMENTO DO PACIENTE COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NO PRONTO-SOCORRO

Para facilitar a decisão clínica quanto à melhor forma de

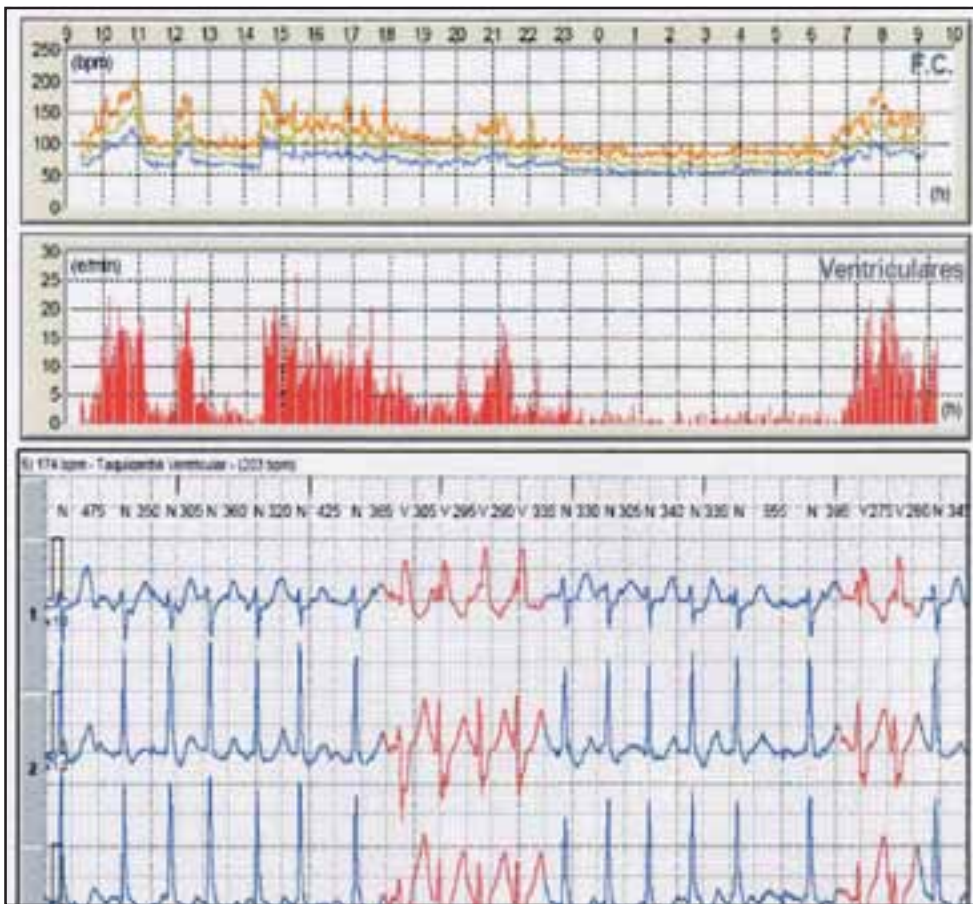


Figura 1. Gráfico da frequência cardíaca e de ectopias ventriculares, incluindo episódios de taquicardia ventricular monomórfica não-sustentada, em um paciente submetido a Holter de 24 horas para avaliação cardiológica (AMNG, masculino, 55 anos. Ex. N. 57042858). Observar que as ectopias ventriculares têm maior incidência nos horários em que a frequência cardíaca durante a fibrilação atrial é mais elevada (ao redor de 140 bpm; por exemplo, entre 10h00 e 11h00, 14h20 e 18h00), diminuindo nos horários entre 22h00 e 6h45, em que a frequência cardíaca média é reduzida para valores ao redor de 85 bpm, voltando a aumentar entre 7h00 e 8h00 da manhã, quando a frequência cardíaca média novamente se eleva para patamares ao redor de 130 bpm. Esse fato ocorre, provavelmente, por conta do aumento da vulnerabilidade ventricular causada pela fibrilação atrial, que evolui com resposta ventricular elevada. Na figura inferior, registro eletrocardiográfico do mesmo paciente, obtido às 11h05, apresentando fibrilação atrial com frequência ventricular média de 174 bpm e um episódio de taquicardia ventricular monomórfica não-sustentada.

atuar diante de paciente que chega na sala de emergência com quadro de fibrilação atrial, o conhecimento de sua classificação, quanto à forma de apresentação, pode ser muito útil. De acordo com as diretrizes internacionais recentemente publicadas⁶, a fibrilação atrial pode ser classificada da seguinte maneira: a) fibrilação atrial detectada pela primeira vez (podendo ser ou não sintomática ou autolimitada, duração desconhecida e se desconhece a presença de episódios

prévios, podendo também ser paroxística ou persistente); b) forma paroxística, que se caracteriza por episódios recorrentes e apresentando reversão espontânea; c) forma persistente, com duração acima de 7 dias, necessitando da cardioversão química ou elétrica para o restabelecimento do ritmo sinusal; e d) forma permanente, aquela com duração maior que um ano, refratária às diferentes formas de cardioversão.

Apesar dessa classificação, não há nenhum consenso quanto à melhor forma de tratar pacientes que chegam ao pronto-socorro com fibrilação atrial. Em decorrência das peculiaridades próprias da fibrilação atrial, como forma de apresentação clínica, sintomas apresentados pelo paciente, e presença ou não de instabilidade hemodinâmica, o tratamento dependerá de como o paciente chegou até a sala de emergência.

O tratamento dos pacientes inclui: a) controle da frequência ventricular; b) restabelecimento do ritmo sinusal por meio da cardioversão química ou elétrica; e c) prevenção do tromboembolismo sistêmico.

A discussão sobre a realização de apenas o controle da frequência ventricular ou o

restabelecimento do ritmo sinusal, comum para os pacientes ambulatoriais, não se aplica aos pacientes que chegam ao pronto-socorro. Isso se deve ao fato de que a redução da frequência ventricular diminui a intensidade de sintomas exuberantes causados pela taquicardia, ao passo que a reversão da fibrilação atrial deve ser praticada, sem muita discussão, nos pacientes que chegam em franca instabilidade hemodinâmica, conforme os critérios comentados anteriormen-

te, pelos riscos de morte que a condição clínica apresenta. Fora dessa situação, entretanto, a decisão terapêutica do médico que está assistindo o paciente deve ser estabelecida caso a caso.

Quando se está diante de um paciente com fibrilação atrial antes de iniciar o tratamento, é fundamental determinar-se as condições hemodinâmicas do paciente, por meio de história clínica e exame físico. A determinação do tempo de duração da arritmia é importante para a escolha mais apropriada da forma de tratar. Isso porque, quando a duração é inferior a 24-48 horas, há grande probabilidade de ocorrer reversão espontânea ao ritmo sinusal, sem que nenhuma medida terapêutica seja implementada. Por outro lado, exceto nos pacientes de risco, a chance da formação de trombos é menor quando a fibrilação atrial é de recente começo, ao passo que o risco aumenta quando a arritmia tem duração superior a 48 horas, mesmo nos pacientes sem fatores de risco. Essa observação pode determinar a fronteira entre a opção de restabelecimento do ritmo sinusal por meio da cardioversão química ou elétrica e apenas o controle da frequência ventricular. É fundamental que se proceda a investigação da causa que originou a fibrilação atrial, pois, muitas vezes, sua remoção pode ser de grande ajuda no tratamento. Do mesmo modo, sempre que possível, as causas relacionadas à frequência ventricular elevada devem ser identificadas e tratadas concomitantemente (Tabela 1), pois, do contrário, existe grande chance de qualquer forma de tratamento não ser bem-sucedida. A seguir serão delineadas as medidas que devem ser tomadas quanto à abordagem do paciente na sala de emergência.

Controle da frequência ventricular

Está indicado em pacientes sintomáticos, que se apresentam com fibrilação atrial com resposta ventricular elevada. Não existe um número a partir do qual a conduta deva ser tomada; entretanto, consideram-se principalmente os sintomas concomitantes referidos pelo paciente e a presença ou não de cardiopatia. A repercussão clínica de uma frequência de 100 bpm num paciente com miocardiopatia hipertrófica ou estenose valvar mitral pode ser maior se comparada à de pacientes sem cardiopatia. Por outro lado, pacientes não-cardiopatas com frequência cardíaca de 140 bpm podem se apresentar sem nenhum ou com poucos sintomas associados. Por essa razão, a terapêutica deve ser individualizada, considerando-se os aspectos clínicos.

Os fármacos disponíveis em nosso meio para essa forma de tratamento são: a) digital; b) betabloqueadores; c) antagonistas dos canais de cálcio; e d) amiodarona (Tabela 2).

Digital

Tanto na forma oral quanto venosa (cedilanide), não tem indicação relevante para reduzir a frequência ventricular. Na maioria das vezes, os pacientes chegam com tônus adrenérgico elevado, secundário à condição que motivou o surgimento da fibrilação atrial ou que causou elevação da frequência ventricular, numa fibrilação atrial já estabelecida. O mecanismo de ação do digital inclui ação parassimpática indireta sobre o nódulo atrioventricular, exercendo, portanto, pouco efeito quando a atividade simpática está elevada. Além disso, o tempo que demora para surtir efeito é longo, o que pode não ser benéfico, visto que o paciente necessita alívio rápido de seus sintomas⁸. O cedilanide é formalmente contraindicado em pacientes com fibrilação atrial na síndrome de Wolff-Parkinson-White. Está indicado em pacientes com insuficiência cardíaca, particularmente idosos com disfunção ventricular⁹, ou então como coadjuvante ao betabloqueador ou ao antagonista dos canais de cálcio.

Betabloqueadores

Estão disponíveis para o controle da frequência ventricular o propranolol, o metoprolol e o esmolol. Exercem ação efetiva sobre a condução pelo nódulo atrioventricular, reduzindo gradualmente a frequência ventricular. Os riscos da administração desses fármacos são: hipotensão arterial secundária à depressão da função ventricular, particularmente em pacientes com algum grau de insuficiência cardíaca; bradicardias graves, em indivíduos com disfunção sinusal cuja sensibilidade da junção atrioventricular ao medicamento é exacerbada pela doença subjacente; e desencadeamento de insuficiência cardíaca aguda e até quadro de choque circulatório além de broncoespasmo¹⁰. Por essas razões, o clínico deve estar atento à doença de base do paciente para evitar complicações com alta probabilidade de ocorrência, estando contraindicados em pacientes hipotensos, e naqueles com baixa fração de ejeção, insuficiência cardíaca grau II da New York Heart Association (NYHA) ou maior e doença pulmonar obstrutiva crônica. Os betabloqueadores têm indicação precisa nos pacientes taicárdicos com história de hipertireoidismo. A ação farmacológica direta dos betabloqueadores costuma ser rápida, após alguns minutos apenas, com a infusão venosa.

Antagonistas dos canais de cálcio

O diltiazem e o verapamil exercem seus efeitos farmacológicos sobre o nódulo atrioventricular, deprimindo a condução nessa estrutura e reduzindo a frequência ventricular. Estudos demonstram que o diltiazem exerce ação rápida e eficaz na redução da frequência ventricular, reduzindo-a abai-

Tabela 2 - Fármacos para redução da frequência ventricular em pacientes com fibrilação atrial (Modificado de Boriani et al.⁷)

Fármaco	Dose	Limitação	Tipo de paciente
Cedilanide	0,4-0,8 mg	Estado hiperadrenérgico	Idoso/insuficiência cardíaca
Propranolol	0,15 mg/kg	Efeito inotrópico negativo	Hipertireoidismo
Metoprolol	5 mg a cada 5 minutos, até 15 mg	Efeito inotrópico negativo	
Esmolol	0,5 mg/kg em 1 minuto (0,05-0,2 mg/kg/minuto)	Efeito inotrópico negativo	
Diltiazem	0,25-0,35 mg/kg em 5 minutos (5-15 mg/hora)	Efeito inotrópico negativo	
Sulfato de magnésio	2 g em 5 minutos (8 g em 6 horas)	Insuficiência respiratória	

xo de 100 bpm em menos de 20 minutos, em comparação à amiodarona. Esse fato faz com que o diltiazem tenha indicação precisa no tratamento de pacientes com fibrilação atrial e resposta ventricular rápida. Pode ser empregado com cautela em pacientes com algum grau de disfunção ventricular, mas está contraindicado a pacientes com insuficiência cardíaca grau II ou maior¹¹.

No Setor de Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Minuzzo et al.¹² administraram diltiazem por via venosa na dose de 0,25 mg/kg em dois minutos a 42 pacientes com fibrilação atrial (32 pacientes) ou *flutter* atrial (10 pacientes) com frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto (frequência média de 143 ± 17 bpm). O objetivo da conduta era obter a redução da frequência ventricular abaixo de 100 bpm ou pelo menos em 20% em relação à frequência cardíaca inicial. Uma única dose era administrada inicialmente, com a possibilidade de uma segunda em caso de insucesso da primeira. Os autores observaram que houve redução significativa da frequência ventricular na população avaliada (143 ± 17 bpm antes para 92 ± 20 bpm após o diltiazem; $p < 0,001$). Analisando-se os subgrupos, 27/42 pacientes receberam apenas uma dose do agente e reduziram significativamente a frequência ventricular (de 141 ± 17 bpm para 86 ± 15 bpm; $p < 0,01$). No outro grupo de pacientes que necessitou uma segunda dose (15/42), apesar de a frequência não reduzir abaixo de 100 bpm, 93% deles reduziram a frequência em pelo menos 20% da frequência inicial, alcançando um dos objetivos do protocolo (148 ± 16 bpm antes para 104 ± 23 bpm após o diltiazem)¹².

Amiodarona

É outra opção terapêutica para a redução da frequência ventricular. Pacientes com disfunção ventricular importante e taquiarritmias supraventriculares (fibrilação ou *flutter* atrial) com elevada resposta ventricular acompanhada de queda da pressão arterial podem ter a frequência cardíaca reduzida e a pressão arterial elevada após administração intravenosa de amiodarona. Um estudo retrospectivo demonstrou que a amiodarona (dose média de 242 ± 137 mg em uma hora e de 1.137 ± 280 mg em 24 horas [2 a 3 mg/kg de peso]), administrada a 38 pacientes com insuficiência cardíaca (fração de ejeção média de $40 \pm 16\%$), reduziu a frequência ventricular em 37 ± 8 batimentos e aumentou a pressão sistólica em 24 ± 6 mmHg. Esses pacientes haviam sido tratados com outros agentes (esmolol, diltiazem e digoxina), sem qualquer melhora hemodinâmica significativa. Os efeitos sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica foram observados nos primeiros 15 minutos após o início da infusão (146 ± 18 bpm vs. 134 ± 14 bpm e 90 ± 7 mmHg vs. 101 ± 8 mmHg, respectivamente). A reversão ao ritmo sinusal foi observada em 18 pacientes e em outros 11 foi necessária cardioversão elétrica. A taxa de manutenção do ritmo sinusal por mais de 24 horas foi de 76%. A recorrência das arritmias após 24 horas foi observada em 14 pacientes, com frequência ventricular média de 89 ± 9 bpm. Entre os pacientes avaliados, 20 receberam alta em ritmo sinusal e 15 faleceram ainda no hospital secundariamente a infecções (7 casos), choque circulatório (5 casos), insuficiência respiratória (1 caso) e acidente vascular cerebral (1 caso). Nenhum caso de morte foi atribuído

diretamente à amiodarona. Esse estudo concluiu que a amiodarona, na dose utilizada, foi eficaz e segura nesse grupo de pacientes com insuficiência cardíaca grave associada a taquiarritmias atriais com resposta ventricular rápida, hemodinamicamente mal tolerada. O sucesso foi atribuído à ação antiadrenérgica e antagonista de canais de cálcio da amiodarona sobre o nódulo atrioventricular. Além disso, o possível efeito do agente na redução da contratilidade ventricular e da vasodilatação periférica (que poderia causar ainda maior aumento da resposta ventricular) foi suplantado por sua ação benéfica na condução atrioventricular e melhora do enchimento cardíaco e do débito cardíaco¹³.

A amiodarona deve ser infundida com cautela para se evitar depressão da função ventricular, que pode culminar com choque circulatório e até morte. Tal efeito, contudo, está relacionado com a velocidade de infusão e provavelmente ao polissorbito 80, diluente presente nas formas comerciais de amiodarona injetável. Esse fato é comprovado pelos estudos que empregaram a formulação aquosa da amiodarona em comparação com a amiodarona comercialmente disponível¹⁴.

Segundo Boriani et al.⁷, a amiodarona não deve ser recomendada a pacientes com fibrilação atrial com duração superior a 48 horas, a menos que o paciente esteja sob ação de anticoagulantes ou que a presença de trombos intracavitários tenha sido afastada pelo ecocardiograma transesofágico, pelo risco de normalização do ritmo cardíaco. Tal fato, entretanto, não foi confirmado por outros estudos, havendo inclusive relatos de que a infusão venosa de amiodarona não tem papel relevante com as doses usualmente administradas (5 mg/kg), em comparação com o placebo, no restabelecimento do ritmo sinusal¹⁵. Não há, contudo, estudo prospectivo que tenha avaliado especificamente a relação entre amiodarona endovenosa, reversão da fibrilação atrial e tromboembolismo sistêmico, e o clínico deve estar ciente desse risco potencial.

Sulfato de magnésio

Tem efeito redutor da condução do impulso sobre o nódulo atrioventricular, mas os resultados de seu emprego para baixar a frequência ventricular são controversos. Uma metanálise demonstrou que o sulfato de magnésio não é superior ao placebo no restabelecimento do ritmo sinusal; entretanto, quando administrado conjuntamente ao digital reduz de maneira eficaz a frequência ventricular abaixo de 100 bpm. Seus efeitos, no entanto, são menos significativos quando comparados com o diltiazem e a amiodarona quando se refere à redução da frequência ventricular. Uma vantagem desse fármaco é que não causa bradicardias significativas ou bloqueios atrioventriculares em graus elevados¹⁶. Em um estudo

prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado em pacientes que deram entrada em salas de emergência com fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, Davey e Teubner demonstraram que o sulfato de magnésio (2,5 g ou 10 mmol administrados em 10 minutos, seguidos de infusão contínua da mesma dose por duas horas) associado a outros fármacos que reduzem a frequência cardíaca (sendo a digoxina a mais frequentemente empregada) causou redução significativa da frequência ventricular abaixo de 100 bpm em um número maior de pacientes em comparação àqueles que receberam placebo (65% vs. 35%; $p < 0,0001$), além de restabelecer o ritmo sinusal em porcentual maior de pacientes (27% vs. 12%; $p < 0,01$)¹⁷. Em um estudo mais recente, entretanto, incluindo menor número de pacientes, Chu et al. não demonstraram qualquer superioridade do sulfato de magnésio (10 mmol) em comparação com a solução salina no que se refere à redução da frequência ventricular ou ao restabelecimento do ritmo sinusal¹⁸. A diferença deste para outros estudos pode estar relacionada às características da população avaliada, ao tempo de seguimento dos pacientes (até duas horas no estudo de Chu et al. e de até 6 horas no estudo de Davey e Teubner), e também à administração concomitante de outros fármacos ao sulfato de magnésio empregado em outros estudos. Assim, o sulfato de magnésio parece ser uma opção terapêutica útil como coadjuvante a outros fármacos para a redução da frequência ventricular quando a monoterapia não foi suficiente.

Reversão ao ritmo sinusal

Essa é uma etapa importante no tratamento de pacientes que chegam ao pronto-socorro, pois a decisão para se tomar essa conduta dependerá de uma série de variáveis clínicas. Um aspecto importante na fisiopatologia da fibrilação atrial é a transformação gradual da forma paroxística para a forma persistente, caso não sejam revertidos os episódios que surgem de maneira intermitente. As modificações eletrofisiológicas e histológicas atriais, conhecidas coletivamente como remodelamento atrial, predispõem ao surgimento da forma crônica, que, dependendo de sua duração e das modificações que provocam no tecido atrial, tenderão a manter a arritmia, tornando difícil posteriormente a restauração e a manutenção do ritmo sinusal normal. Por isso é fundamental que, sempre que possível, se dê a chance de se reverter a fibrilação atrial ao ritmo sinusal para retardar o surgimento de sua forma crônica.

Quando se opta pela reversão, o tempo de duração da arritmia é o principal fator que determina o sucesso da conduta. A reversão da fibrilação atrial é obtida sem dificuldade por meio de choques transtorácicos sincronizados, após mo-

nitorização eletrocardiográfica e administração de anestesia geral (chega até 93% dos casos) ou por meio da administração de fármacos, por via oral ou venosa. A grande dificuldade está na manutenção do ritmo sinusal pós-reversão, mas isso, obviamente, só será conhecido se a cardioversão for realizada.

O médico da unidade de emergência deve saber que cerca de 70% a 80% dos pacientes que se apresentam com fibrilação atrial com duração de 24 a 48 horas reverterem espontaneamente, sem que qualquer conduta seja tomada¹⁹. Os pacientes com maior chance de reversão espontânea são aqueles com idade abaixo de 65 anos, sem cardiopatia e com início de sintomas há menos de 48 horas²⁰. Esse fato tem implicações inclusive econômicas, pois sabe-se que qualquer conduta farmacológica ou não implicará a internação do paciente com os gastos respectivos²¹. Em alguns casos somente o controle da frequência cardíaca pode ser suficiente para tranquilizar o paciente, enquanto o mesmo aguarda a reversão espontânea da taquicardia (conduta expectante). Quando isso não acontece ou as possibilidades de reversão espontânea são menores a julgar pelas características do paciente, a opção é a cardioversão química ou elétrica.

A conduta de restabelecer o ritmo sinusal implica a necessidade de cardioversão elétrica por meio de choques transtorácicos ou por meio da administração de fármacos por via oral ou venosa.

Cardioversão elétrica

A cardioversão elétrica, por ter efeito mais rápido, se impõe em pacientes que chegam com grave instabilidade hemodinâmica, com os sinais e sintomas de baixo débito cardíaco anteriormente descritos. O sucesso da cardioversão elétrica é superior ao da cardioversão química, pois consegue-se de maneira rápida a organização da atividade elétrica atrial caótica. Em um estudo retrospectivo realizado por Dankner et al.²², a avaliação da conduta de cardioversão elétrica, de reversão química ou apenas a observação do paciente na unidade de emergência foi comparada e incluiu uma amostra de 374 pacientes. Os autores demonstraram que o sucesso da cardioversão elétrica ocorreu em 78,2%, enquanto com a cardioversão química o sucesso foi de 59,2%, e a conduta expectante foi bem-sucedida em apenas 37,9% (na comparação entre grupos, a diferença foi significativa; $p < 0,001$). A cardioversão elétrica foi 2,43 vezes mais efetiva que a cardioversão química²².

A aplicação de choques na região ântero-lateral do tórax parece ter resultados menos favoráveis que quando a aplicação das pás é feita na região ântero-posterior, ou seja, entre a região precordial e a interescapulovertebral à esquerda²³; tal diferença, entretanto, não parece ser tão grande quando se

tomam as medidas para reduzir a resistência transtorácica à aplicação dos choques²⁴. O diâmetro ideal das pás para liberar choques efetivos deve variar entre 8 cm e 12 cm. Devem-se utilizar pastas condutoras apropriadas para melhorar o contato das pás com a pele. Além disso, de preferência, deve-se aplicar o choque no momento da expiração. Todos esses procedimentos reduzem a impedância torácica ao choque aplicado e melhora o resultado da técnica. A polaridade das pás, cátodo na região apical e ânodo na região infraclavicular (posição clássica), parece não influenciar o sucesso da cardioversão elétrica, particularmente quando se utilizam cargas elevadas (360 J)²⁵. Choques bifásicos permitem a aplicação de menor intensidade de carga, sendo preferível na atualidade em comparação aos choques monofásicos²⁶. A utilização de choques bifásicos com intensidades de 100 J (ou 200 J de choques monofásicos) parece reverter a maioria dos casos eletivos de fibrilação atrial na unidade de emergência²⁶. A superioridade do choque bifásico deve estar relacionada aos efeitos das diferentes fases da onda de choque. Nesse caso, a primeira porção da onda parece causar uma hiperpolarização celular, permitindo a recuperação dos canais de sódio do miocárdio atrial. A segunda fase da onda provoca a despolarização de quase todas as células miocárdicas ao mesmo tempo, em quantidade suficiente para interromper a arritmia. Em pacientes refratários, alguns autores têm recomendado a aplicação de 720 J por meio de uma combinação de quatro pás²⁷. A cardioversão elétrica não provoca lesões miocárdicas com choques de até 360 J, conforme demonstrado por Santos et al. em estudo prospectivo realizado na unidade de emergência do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Nesse estudo, após aplicações de choques cumulativos de até 500 J, não se observaram elevações dos níveis plasmáticos de troponina I cardíaca. A fração CK-MB e a CPK apresentaram níveis plasmáticos elevados, indicando comprometimento da musculatura estriada peitoral²⁸.

O inconveniente da cardioversão elétrica é a necessidade de internação, monitorização eletrocardiográfica e administração de anestésicos. São cuidados fundamentais nessa conduta a confirmação dos níveis de eletrólitos, particularmente o potássio; deve ser descartada a intoxicação digitalica pelo risco de arritmias ventriculares malignas após o choque. A gravidade da arritmia ventricular desencadeada é tão mais intensa quanto maior for a carga aplicada.

Os resultados da cardioversão elétrica incluem a não-reversão da fibrilação atrial, a recorrência imediata pós-choque, a recorrência precoce (até uma semana ou duas pós-choque) e a tardia (após duas semanas)²⁹. A importância da identificação do tipo de recorrência está relacionada com a forma de tratá-la e também sua prevenção. As recorrências

imediatas e precoces podem ser evitadas pela administração prévia de antiarrítmicos. Quando a cardioversão é eletiva, a administração de propafenona, sotalol ou amiodarona, além de poder causar a reversão da fibrilação atrial em cerca de 40% dos casos, tornando desnecessária a forma elétrica, pode reduzir o risco de recorrências após o choque.

Do ponto de vista técnico, a reversão elétrica da fibrilação atrial é um processo relativamente simples e de baixo risco, se forem consideradas as situações nas quais está indicada. Os benefícios advindos do restabelecimento do ritmo sinusal, tais como a melhora dos sintomas e a redução do remodelamento atrial³⁰, retardando o desencadeamento de uma eventual fibrilação atrial crônica, justificam sua prática.

Reversão química

A opção terapêutica pelo restabelecimento do ritmo sinusal e pela utilização de fármacos pode apresentar maior taxa de sucesso quando a arritmia tem duração de no máximo uma semana. A escolha do agente deve ser baseada em aspectos clínicos, que incluem presença ou não de cardiopatia, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Isso se deve ao fato do risco de efeitos pró-arrítmicos quando o medicamento é administrado de maneira incorreta. Os fármacos mais utilizados na atualidade são a propafenona por via oral ou venosa e a amiodarona, por via venosa.

Propafenona

Um estudo recente avaliou a eficácia, a segurança e o tempo de reversão da fibrilação atrial após a administração venosa de procainamida, propafenona e amiodarona³¹. Dos 362 pacientes incluídos no estudo (183 homens, com média de idade de 65 ± 10 anos e duração da fibrilação atrial inferior a 48 horas), 89 foram randomizados para receber procainamida (dose de 1 g durante 30 minutos seguida por 2 mg por minuto nas próximas 24 horas), 91 para receber propafenona (infusão venosa de 2 mg/kg por 15 minutos seguida de 10 mg/kg nas próximas 24 horas), 92 para receber amiodarona (infusão de 300 mg por via venosa por um período de uma hora seguida de 20 mg/kg nas 24 horas seguintes), e 90 para receber placebo. Não havia diferenças clínicas entre os grupos. A reversão com a procainamida ocorreu em 61 pacientes (68,53%) após tempo médio de 9 horas, comparado com 73 daqueles que receberam propafenona (80,21%) após um tempo médio de 8 horas, e em 82 daqueles que receberam amiodarona (89,13%) após um tempo médio de 12 horas. A reversão ocorreu em 55 pacientes que receberam placebo (61,11%) após um tempo médio de 17 horas. Segundo a análise estatística, a probabilidade de conversão diferiu de maneira significativa entre os quatro grupos. Os três fárma-

cos foram superiores ao placebo e a amiodarona e a propafenona foram associadas a maior índice de reversão para ritmo sinusal que a procainamida. Por outro lado, não houve diferença significativa na taxa de reversão quando se comparou a amiodarona e a propafenona. A velocidade de progressão para o ritmo sinusal foi também diferente entre os quatro fármacos estudados. A análise demonstrou que a propafenona e a procainamida apresentaram reversão mais precoce e mais rápida (tempo médio de conversão de 1 e 3 horas, respectivamente), atingindo platô após 3 horas, enquanto com a amiodarona a reversão foi alcançada em um tempo médio de 9 horas. A análise univariada demonstrou que o diâmetro atrial esquerdo foi a variável que consistentemente se apresentou diferente comparando-se os pacientes dos quatro grupos que reverteram ao ritmo sinusal em relação com aqueles que não reverteram. Nos pacientes com diâmetros atriais menores que 40 mm, o índice de conversão foi elevado para os quatro grupos; entre os pacientes com diâmetros atriais entre 40 mm e 45 mm as conversões para o ritmo sinusal com propafenona, procainamida e placebo foram menores, enquanto a reversão com amiodarona foi a mesma. Para os pacientes com átrio esquerdo com diâmetro maior que 45 mm, o índice de reversão foi baixo para os quatro grupos; entretanto, os grupos de amiodarona e de propafenona tiveram índice de reversão maior que o da procainamida e também do placebo. Por meio da análise de regressão logística multivariada, o diâmetro de átrio esquerdo foi o preditor mais importante para reversão ao ritmo sinusal em 24 horas de tratamento.

Outro estudo avaliou a eficácia e a segurança da reversão da fibrilação atrial de recente começo utilizando-se fármacos do grupo IC, a propafenona e a flecainida. Foram incluídos pacientes com fibrilação atrial paroxística com sintomas identificados pelo paciente como decorrentes da fibrilação atrial. Quando a arritmia surgia e não revertia num prazo de até 5 minutos, o paciente fazia uso da medicação por conta própria (flecainida 100 mg ou propafenona 600 mg por via oral), de acordo com prévia orientação médica obtida durante uma internação hospitalar, quando os efeitos do medicamento foram avaliados. O que se destacou nesse estudo foi a segurança da conduta com baixos índices de complicações causadas pelos fármacos, além da elevada eficácia (cerca de 94%) num tempo médio de 113 minutos. Essa seria uma maneira rápida, eficaz e segura de se normalizar o ritmo cardíaco, sem necessidade de internação ou administração de medicação endovenosa, causando assim melhora significativa do bem-estar e da segurança do paciente³². Desse modo, mais uma opção terapêutica confortável surge no manuseio da fibrilação atrial aguda, com todos os benefícios

causados pelo restabelecimento do ritmo sinusal sendo proporcionados aos pacientes que dela fazem uso. Deve-se sempre avaliar o perfil clínico do paciente para que se evite o uso incorreto do medicamento e se reduza, dessa maneira, o risco de efeitos colaterais. A propafenona está contraindicada em pacientes com disfunção ventricular (fração de ejeção abaixo de 40%), insuficiência cardíaca grau II da NYHA ou maior, pacientes com bradiarritmias (disfunção sinusal, bloqueios atrioventriculares de 2º grau ou maior), doença pulmonar obstrutiva crônica e em idosos (idade acima de 80 anos). Um fato importante é que esse esquema terapêutico foi avaliado inicialmente em pacientes internados, e depois sua utilidade e sua segurança foram testadas ambulatorialmente quando da recorrência da arritmia. Não há estudo prospectivo, randomizado, que tenha avaliado essa conduta especificamente em pacientes na sala de emergência. Pelo fato de ser um atendimento intra-hospitalar, o médico da unidade de emergência pode se sentir seguro com a utilização dessa abordagem, particularmente quando são consideradas as indicações e contraindicações da propafenona.

Amiodarona

A amiodarona por via venosa é outra opção terapêutica para reversão da fibrilação atrial. Entretanto, há estudos que indicam que, na dose frequentemente empregada de 5 mg/kg, a taxa de reversão com esse agente não é diferente daquela observada com o placebo. Assim, em um estudo a amiodarona administrada na dose de 5 mg/kg em 30 minutos, seguida de administração contínua de 1.200 mg em 24 horas, apresentou eficácia semelhante à solução salina na reversão ao ritmo sinusal (68% vs. 60%, respectivamente; $p = 0,532$)³³. O mesmo aconteceu com relação ao tempo de reversão (328 ± 335 minutos vs. 332 ± 359 minutos para amiodarona e salina, respectivamente); entretanto, a frequência ventricular foi significativamente menor nos pacientes em uso de amiodarona (82 ± 15 bpm vs. 91 ± 23 bpm; $p = 0,022$). A recorrência da arritmia num período de 15 dias foi semelhante para ambos os grupos (12% vs. 10% para amiodarona e salina, respectivamente; $p = 0,861$). Os autores concluíram que os efeitos da amiodarona na dose utilizada não foram significativamente diferentes da administração de solução.

Quando administrada previamente à cardioversão elétrica a pacientes com fibrilação atrial crônica refratária à reversão química ou elétrica, a amiodarona aumenta a eficácia do choque no restabelecimento do ritmo sinusal. Assim, Opolski et al.³⁴ estudaram prospectivamente a eficácia da cardioversão elétrica após a administração de amiodarona em 49 pacientes previamente refratários ao procedimento, bem como a eficácia desse fármaco em manter o ritmo sinusal posteriormente. A amioda-

rona foi prescrita na dose oral de 15 mg/kg/dia até atingir-se a dose total de 6 g. A reversão espontânea da arritmia ocorreu em 18% dos casos (9 de 49 pacientes) e a cardioversão elétrica foi bem-sucedida em 23 de 39 pacientes (59%). Após 12 meses de seguimento, o ritmo sinusal mantinha-se em 52% dos pacientes, com a dose oral de 200 mg/dia. Esse estudo concluiu que a amiodarona foi eficaz na reversão da fibrilação atrial em 65% dos pacientes refratários a outros esquemas terapêuticos³⁴.

Desse modo, fica claro, ao contrário do estudo publicado por Galve et al.³³, que utilizou amiodarona na dose de 5 mg/kg e baseado no estudo de Kochiadakis et al.³¹, que utilizou dose maior (20 mg/kg em infusão contínua), que a amiodarona em doses maiores é eficaz para a reversão da fibrilação atrial na sala de emergência. De acordo com os resultados desses estudos, o tempo de reversão é mais longo. Entretanto, ao final de 24 horas, cerca de 89% dos pacientes estariam em ritmo sinusal.

Os efeitos da amiodarona sobre os resultados de uma cardioversão elétrica devem ser lembrados quando esse fármaco é administrado previamente ao procedimento. Num estudo prospectivo por nós realizado em pacientes que iam ser submetidos a cardioversão elétrica, a população-alvo foi dividida em dois grupos: grupo A, que estava em uso de amiodarona precedendo a cardioversão; e grupo B, que não tomava nenhum antiarrítmico, apenas fármacos para o controle da frequência cardíaca. No protocolo de reversão estavam incluídas aplicações de até quatro choques com cargas progressivamente crescentes (100 J, 200 J, 300 J, 300 J). No grupo A, a intensidade cumulativa de cargas foi significativamente maior que no grupo B (475 ± 284 J e 303 ± 219 J; $p = 0,02$), o mesmo acontecendo com relação ao número de choques aplicados ($2,7 \pm 1,0$ e $1,9 \pm 1,7$; $p = 0,017$). Esse fato demonstra que o limiar de desfibrilação elétrica atrial se eleva com a amiodarona e alerta para que as tentativas de cardioversão não devam ser interrompidas antes que o protocolo com pelo menos quatro choques se complete (Moreira DAR, dados ainda não publicados).

Anticoagulação de pacientes com fibrilação atrial na sala de emergência

Conforme comentado anteriormente, a sala de emergência pode ser o primeiro local no qual o paciente toma conhecimento de que é portador de fibrilação atrial. Por essa razão, a estratificação de risco e a prevenção com relação ao tromboembolismo sistêmico devem se iniciar já nessa fase do atendimento médico.

A formação de trombos intracavitários é uma das mais graves complicações em pacientes com fibrilação atrial e vários fatores, tais como estase sanguínea atrial e lesão en-

docárdica atrial (dilatação atrial, infiltração fibroelástica da matriz tecidual, etc.), além de alterações do próprio sangue (aumento da agregação plaquetária, alterações inflamatórias, etc.), predis põem a um estado pró-trombótico e de hipercoagulabilidade que facilita a trombogênese intra-atrial³⁵. Tais alterações tendem a ser mais comuns em idosos. A fibrilação atrial é responsável por cerca de 36% a 45% dos casos de acidente vascular cerebral em idosos³⁶⁻³⁸, uma complicação grave e devastadora que pode causar morte ou incapacidade física.

Nos casos de instabilidade hemodinâmica, em que a cardioversão elétrica é obrigatória, não é possível se proceder a uma anticoagulação plena, mas recomenda-se, antes do choque, a infusão de heparina venosa. Após a normalização do quadro clínico está indicada a prevenção de tromboembolismo com a associação de heparina de baixo peso molecular e anticoagulação oral com warfarina. Quando se atinge o Coeficiente Internacional Normalizado (INR) entre 2 e 3, a heparina é suspensa, permanecendo apenas o anticoagulante oral. A manutenção da anticoagulação dependerá de vários fatores, dentre eles o risco de recorrência da fibrilação atrial e o risco de tromboembolismo sistêmico acarretado pela arritmia. Na atualidade, baseado nos resultados do estudo *Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM)³⁹, a tendência é manter a anticoagulação por tempo indeterminado, o que conta com o apoio das diretrizes brasileiras recentemente divulgadas pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)⁴⁰.

O tratamento de pacientes com anticoagulantes deve ser considerado, particularmente, nas seguintes condições: a) quando se planeja a cardioversão, química ou elétrica; b) nos indivíduos que evoluem com fibrilação atrial paroxística recorrente e têm fatores de risco para formação de trombos; c) naqueles com a forma persistente que tiveram o ritmo sinusal restaurado e têm risco de recorrências; e d) em pacientes com fatores de risco e com a forma permanente da fibrilação atrial, quando não mais se cogita o restabelecimento do ritmo sinusal.

Na ausência de anticoagulação, o risco de tromboembolismo sistêmico é de 8% após a cardioversão e de 0,8% nos indivíduos que recebem anticoagulantes. Segundo informações obtidas de três grandes publicações, *Atrial Fibrillation Investigators*⁴¹, *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF)⁴² e *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁴³, os principais fatores de risco para tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial persistente ou permanente são: idade acima de 75 anos, hipertensão arterial, diabetes melito, insuficiência cardíaca e história de tromboembolismo prévio. Na atualidade, um dos esquemas de estratificação de

risco mais utilizados e que congrega os critérios desses estudos é conhecido como escore CHADS2⁴⁴. Cada letra indica um fator de risco e a cada fator é adicionado o valor 1, exceto para a letra S, que recebe valor 2: C – insuficiência cardíaca; H – hipertensão; A – idade (75 anos ou mais); D – diabetes; S – acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório. São considerados pacientes de baixo risco (risco anual de acidente vascular cerebral < 1%) aqueles com escores 0 e 1, nos quais os benefícios do anticoagulante não superam os da aspirina; para os pacientes com escore 2 ou maior (risco anual de acidente vascular cerebral > 4%), o anticoagulante é considerado custo-efetivo, com clara melhora da qualidade de vida e maior proteção quando comparado à aspirina. Nos pacientes com escore 1, deve ser discutida a conduta com o paciente e permitir a ele a escolha do tratamento. Pelo fato de que muitos dos pacientes com idade acima de 75 anos deverão apresentar escore 2 ou maior, admite-se que a maioria daqueles acima dessa faixa etária seja candidata a receber um anticoagulante oral⁴⁴. Por essa razão, a reversão da fibrilação atrial na sala de emergência nos pacientes com escore 2 ou maior deve ser precedida de anticoagulação plena, exceto nos casos de instabilidade hemodinâmica, quando a cardioversão elétrica de urgência deve ser implementada.

Embora imperfeitos, os esquemas de estratificação de risco podem auxiliar os clínicos na prescrição de anticoagulantes para pacientes com maior risco de acidente vascular cerebral. O tipo de fibrilação atrial não deve influenciar sobre a decisão de anticoagulação. Tanto a fibrilação atrial paroxística como o *flutter* atrial apresentam riscos semelhantes aos da fibrilação atrial crônica quanto ao surgimento de acidente vascular cerebral. Desse modo, a decisão de anticoagular deve ser guiada pelos mesmos critérios de fatores de risco anteriormente comentados.

Quando se planeja a cardioversão em pacientes com fatores de risco presente (CHADS2 com escore 2 ou maior), que apresentam fibrilação atrial com duração inferior a 48 horas (tida, portanto, como arritmia de baixo risco para tromboembolismo pela sua curta duração), ao contrário do que apregoavam Laupacis et al.⁴⁵ em estudo prévio, que indicava a não necessidade de anticoagular esses pacientes, a anticoagulação deve sim ser considerada, porque, além da presença dos fatores de risco, informações obtidas por meio do ecocardiograma transesofágico indicam a presença de trombos intracavitários em até 13% dos pacientes⁴⁶. Quando a duração da fibrilação atrial é superior a 48 horas, recomenda-se a anticoagulação plena por 3 a 4 semanas com warfarina, mantendo-se o INR entre 2 e 3, antes de se proceder à cardioversão eletiva na sala de emergência. A anticoagulação deve ser

mantida, com o objetivo de impedir a formação de novos trombos. Além disso, o período de atordoamento atrial após a cardioversão elétrica favorece a formação de novos trombos, que seriam fragmentados e deslocados com a normalização da contração atrial. Com a manutenção do anticoagulante, esse risco seria muito menor.

A conduta de não anticoagular pacientes antes da cardioversão química ou elétrica, fundamentada em informações do ecocardiograma transesofágico, ainda não tem base definitiva para sua sustentação, particularmente nos pacientes com escore CHADS2 ou maior. Isso porque há relatos de tromboembolismo em pacientes não anticoagulados que se submeteram à cardioversão elétrica, quando o exame não demonstrou trombos (resultado falso negativo). Isso pode ocorrer quando não se obtém boa visualização dos apêndices atriais ou quando pequenos trombos não são detectados. Há estudos demonstrando que a cardioversão elétrica promove a intensificação ou a formação de novos ecos densos e, consequentemente, a trombogênica nos átrios 10 segundos após a cardioversão, em parte pela disfunção atrial transitória (*atrial stunning*)⁴⁷. Outros estudos, entretanto, demonstram que até mesmo a reversão química pode levar à formação do contraste espontâneo, sugerindo que a restauração do ritmo sinusal em si é o fenômeno responsável pela formação de trombos, não o método pelo qual esse ritmo é obtido^{48,49}. Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo pela artéria cerebral seria um fator adicional no risco de trombose cerebral após a normalização do ritmo cardíaco, independentemente da presença de trombo nos átrios⁵⁰. Esses achados explicam o tromboembolismo nos pacientes nos quais não se observaram trombos atriais antes do procedimento. Embora não se detectem trombos em algumas circunstâncias, a visualização de contraste espontâneo nos átrios é um sinal indicador de que há alto risco de trombogênica, devendo o paciente ser anticoagulado antes da cardioversão.

PACIENTES COM SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE E FIBRILAÇÃO ATRIAL

Pacientes com vias acessórias podem evoluir com fibrilação atrial, cuja resposta ventricular pode ser tolerada hemodinamicamente ou, como acontece em situações mais graves, a arritmia pode se manifestar com frequência ventricular extremamente rápida e causar colapso hemodinâmico e até a morte

(Figura 2).

A fibrilação atrial pode ser a primeira manifestação da síndrome ou, então, ocorrer em indivíduos com história de taquicardia supraventricular que degenera em fibrilação atrial, geralmente causada por extrasístole atrial que incide dentro do período vulnerável atrial e instabiliza sua atividade elétrica. O que determinará a resposta ventricular é a capacidade de condução da via acessória. Vias com períodos refratários curtos apresentam capacidade de condução acelerada. Esse fato pode ser evidenciado pela presença de complexos QRS largos (presença de ondas delta), que se manifestam com intervalos muito curtos (inferiores a 300 ms) durante a fibrilação atrial (Figura 3). Ao contrário, os pacientes cuja via apresenta período refratário longo têm baixa capacidade de condução anterógrada, e, por essa razão, a frequência ventricular geralmente não é elevada e é bem tolerada pelo paciente.

Na sala de emergência, o tratamento de pacientes com fibrilação atrial com resposta ventricular rápida deve ser realizado de acordo com o quadro clínico. Quando há instabilidade hemodinâmica, a conduta é a cardioversão elétrica com choques iniciais de 200 J. Em pacientes estáveis, que não apresentam repercussão clínica da arritmia, podem ser empregados antiarrítmicos como propafenona ou amiodarona por via venosa. Deve-se estar preparado, contudo, pois uma eventual hipotensão arterial causada pelo medicamento pode piorar a situação do paciente, sendo necessária abordagem mais rápida e urgente com o choque elétrico. Digital, verapamil, betabloqueadores e adenosina são fármacos formalmente contraindicados nessa população, pelo risco de aceleração da frequência ventricular causada pelo bloqueio no nódulo atrioventricular. Após o restabelecimento do

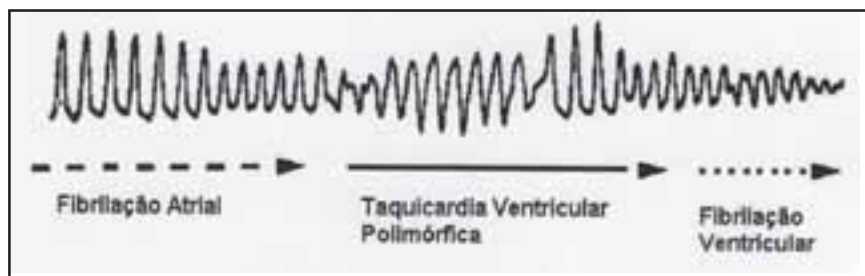


Figura 2. Esquema da sequência de eventos elétricos que culminam com fibrilação ventricular em um paciente portador de síndrome de Wolff-Parkinson-White e que evolui com fibrilação atrial. A atividade elétrica atrial rápida e caótica pode ser conduzida aos ventrículos por meio de uma via acessória com período refratário anterógrado muito curto. Isso resultará em desarranjo na atividade elétrica ventricular, originando taquicardia ventricular polimórfica seguida de fibrilação ventricular, que é a causa da morte súbita que acomete pacientes com essa síndrome.

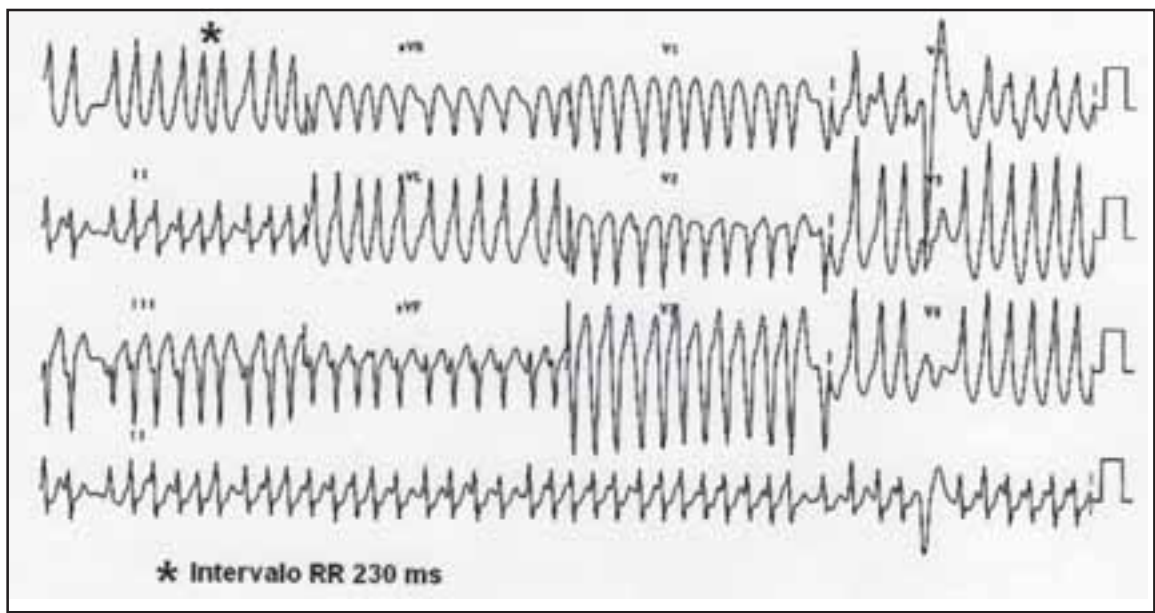
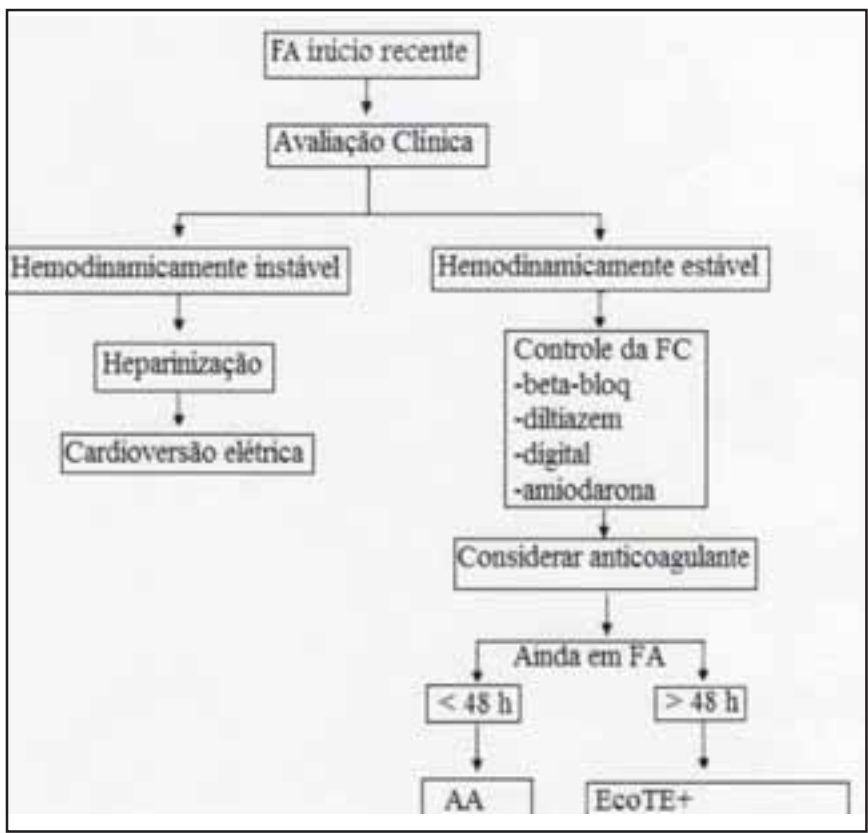


Figura 3. Eletrocardiograma de 12 derivações apresentando fibrilação atrial rápida em um paciente com síndrome de Wolff-Parkinson-White. Observar a irregularidade dos intervalos RR e a presença de QRS alargados de morfologia inconstante e com espessamento inicial, indicando presença de onda delta. O asterisco marca um intervalo RR de 230 ms (menor intervalo RR com complexos QRS apresentando onda delta). Esses achados caracterizam pacientes de alto risco para fibrilação ventricular.

Figura 4. Algoritmo para o tratamento de pacientes com fibrilação atrial na sala de emergência. A conduta deverá se basear na forma de apresentação clínica, sendo mais agressiva nos casos de instabilidade hemodinâmica (ver discussão no texto). (Modificado de Khoo e Lip⁵¹.) AA = antiarrítmicos; ACO = anticoagulação oral; beta-bloq = betabloqueador; CVE = cardioversão elétrica; EcoTE = ecocardiograma transesofágico; FA = fibrilação atrial; FC = frequência cardíaca.



ritmo sinusal, o paciente deve ser encaminhado para ablação da via acessória com radiofrequência para o tratamento curativo.

CONCLUSÕES

O algoritmo na Figura 4 apresenta a maneira pela qual um paciente que chega à sala de emergência deve ser abordado. Tudo depende, numa fase inicial, das condições clínicas do paciente. Em caso de instabilidade, cardioversão elétrica. Nos pacientes estáveis, uma série de considerações deve ser avaliada, incluindo o tempo de duração da arritmia, e os fatores de risco para tromboembolismo sistêmico, e a possi-

bilidade ou não de reversão na sala dependerá da análise desse conjunto de fatores. Não há consenso estabelecido para a forma de tratar, mas deve-se considerar que a fibrilação atrial é uma arritmia que tende a se perpetuar se nada for feito para normalizar o ritmo cardíaco. A reversão precoce, quando corretamente indicada, pode retardar o início da forma crônica, condição na qual o ritmo sinusal dificilmente será obtido e mantido. Outro aspecto de mais alta relevância é a indicação da anticoagulação nos pacientes de alto risco, mesmo que o ritmo cardíaco normal seja restabelecido. Essa conduta previne uma das mais graves complicações da fibrilação atrial, que faz a diferença na evolução clínica dos pacientes portadores dessa arritmia tão frequente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Go AS, Hylek E, Phillips KA, Chang Y, Henaut L, Selb J, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
- Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial arrhythmias. *Lancet*. 1993 May 22;341(8856):1317-22.
- Scott PA, Pacioli AM, Davis LA, Frederiksen SM, Eckman J. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic prophylaxis in emergency department patients. *Stroke*. 2002 Nov; 33(11):2664-9.
- Somberg JC, Torres V, Keren G, Butler B, Tepper D, Kleinbaum H. Enhancement of myocardial vulnerability by atrial fibrillation. *Am J Ther*. 2004 Jan-Feb;11(1):33-43.
- Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation. Consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):29N-36N.
- Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:e-196.
- Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, Branzi A. Rate control in atrial fibrillation. *Drugs*. 2003;63(14):1489-509.
- Roberts AS, Diaz C, Nolin FE. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993 Sep 1;72(7):567-73.
- Sarter BH, Marchlinsky FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1992 Jun 4;69(18):71G-78G.
- Doshan HD, Rosenthal RR, Brown R, Slutsky A, Applin WJ, Carsuo FS. Celiprolol, atenolol and propranolol: a comparison of pulmonary effects in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 4:S105-8.
- Goldemberg IF, Lewis WR, Dias VC, Heywood JT, Pedersen WR. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1994;74(9):884-9.
- Minuzzo L, Santos E, Pereira MP, Moreira DAR, Timerman A, Piegas LS. Diltiazem versus amiodarona no controle da frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial ou flutter atrial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14 Supl B:21.
- Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998 Mar 1;81(5):594-8.
- Somberg JC, Cao W, Cvetanovic I, Ranade V, Molnar J. Pharmacology and toxicology of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone (Amio-Aqueous) compared with Cordarone IV. *Am J Ther*. 2005 Jan-Feb;12(1):9-16.
- Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Aranu JM, Garcia-Dorado D, et al. Intravenous amiodarone in the treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1079-82.
- Ho KM, Sheridan DJ, Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-

- analysis. *Heart*. 2007 Nov; 93(11):1433-40.
17. Davey MJ, Teubner D. A randomized controlled trial of magnesium sulfate, in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. *Ann Emerg Med*. 2005 Apr;45(4):347-53.
 18. Chu K, Evans R, Emersom G, Grenslade J, Brown A. Magnesium sulfate versus placebo for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *Acad Emerg Med*. 2009 Apr;16(4):295-300.
 19. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):588-92.
 20. Zahir S, Lheureux P. Management of new-onset atrial fibrillation in the emergency department: is there any predictive factor for early successful cardioversion? *Eur J Emerg Med*. 2005 Apr; 12(2):52-6.
 21. Dell'Orfano JT, Kramer RK, Nacarelli GV. Cost-effective strategies in the acute management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2000 Jan;15(1):23-8.
 22. Dankner R, Shahar A, Novikova I, Agmon U, Ziva A, Hodb H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology*. 2009;112(4):270-8.
 23. Botto GL, Politi A, Bonini W, Broffono T, Bonatti T. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart*. 1999;82(6):726-30.
 24. Kerber RE, Jensen SR, Grayzel J. Elective cardioversion: influence of paddle-electrode location and size on success rates and energy requirements. *N Engl J Med*. 1981 Sep 17;305(12):658-62.
 25. Oral H, Brinkman K, Pelosi F. Effect of electrode polarity on the energy required for transthoracic atrial defibrillation. *Am J Cardiol*. 1999 Jul 15;84(2):228-30, A8.
 26. Page RL, Kerber RE, Russell JK. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1956-63.
 27. Marrouche NF, Bardy GH, Frielitz HJ. Quadruple pads approach for external cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Sep;24(9 Pt 1):1321-4.
 28. Santos ES, Pereira MP, Minuzzo L, Moreira DAR, Ramos R, Avezum A, et al. Cardioversão elétrica e lesão miocárdica: avaliação pelos novos marcadores de injúria miocárdica. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(3):191-7.
 29. Crijns HJGM, Van Noord T, Van Gelder IC. Recurrence of atrial fibrillation and the need for new definitions. *Eur Heart J*. 2001 Oct;22(19):1769-71.
 30. Hobbs WJ C, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1145-51.
 31. Kochiadakis EG, Igoumenidis NE, Hamilos ME. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 15;99(12):1721-5.
 32. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2384-91.
 33. Galve E, Rius T, Ballester R. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):1079-82.
 34. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, Torbicki A, Kraska T. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol*. 1997 Apr;20(4):337-40.
 35. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66.
 36. Fang MC, Chen J, Rich MW. Atrial fibrillation in the elderly. *Am J Med*. 2007 Jun;120(6):481-7.
 37. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol*. 1986 Jan;43(1):71-84.
 38. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Intern Med*. 1987 Sep;147(9):1561-4.
 39. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, for the AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33.
 40. http://www.sobrac.org/editor/assets/arquivos/diretrizes_fa_final03nov2008.doc (acessado em 5/4/2009).
 41. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 11;154(13):1449-57.
 42. SPAF III Writing Committee for The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: stroke prevention in atrial

-
- fibrillation III study. *JAMA*. 1998 Apr 22-29;279(16):1273-7.
43. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):S194-206.
44. Gabe BF, Waterman AD, Shannon W. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
45. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobsen A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. 4th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest*. 1995 Oct;108(4 Suppl):S352-9.
46. Sebastian JL, Tresch DD. Use of anticoagulants in older patients. *Drugs Aging*. 2000 Jun;16(6):409-35.
47. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Feb;23(2):307-16.
48. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 15;78(4):435-9.
49. Oltrona L, Broccolino M, Merlin PA, Spinola A, Pezzano A, Mannucci PM. Activation of the hemostatic mechanism after pharmacological cardioversion of acute nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Apr 15;95(8):2003-6.
50. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990 Jan;21(1):4-13.
51. Khoo CW, Lip GYH. Acute management of atrial fibrillation. *Chest*. 2009 Mar;135(3):849-59.
-

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E TRATAMENTO DAS TAQUICARDIAS COM QRS LARGO

JOÃO PIMENTA¹, JEFFERSON CURIMBABA¹, JOSÉ MARCOS MOREIRA¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):150-61
RSCESP (72594)-1774

A ocorrência de taquicardias supraventriculares com complexo QRS largo no pronto-socorro é frequente e as decisões diagnósticas e terapêuticas, por vezes, têm que ser assumidas de imediato. O diagnóstico diferencial entre taquicardias supraventriculares com complexos QRS alargados e taquicardia ventricular é fundamental para o adequado tratamento. Assim, os principais aspectos do diagnóstico diferencial entre as taquicardias com complexos QRS largos são abordados, enfatizando aberrância por distúrbio da condução intraventricular como o bloqueio de ramo, as taquicardias em portadores de pré-excitação e a taquicardia ventricular. Faz-se um destaque de algumas formas de taquiarritmias, principalmente a fibrilação atrial, o flutter atrial, a taquicardia atrial ectópica e a taquicardia fascicular, sempre com a exibição eletrocardiográfica de complexos QRS largos. Finalmente, descreve-se o tratamento mais adequado no pronto-socorro, sempre com base nas evidências mais recentes, listando os agentes antiarrítmicos mais conhecidos e suas respectivas indicações e doses.

Descritores: Taquiarritmia. Taquicardia ventricular. Taquicardia supraventricular com QRS largo. Eletrocardiografia. Emergência.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF WIDE QRS COMPLEX TACHYCARDIAS

Supraventricular tachycardia is a common occurrence in the emergency room, and the diagnostic and therapeutic decisions should be rapidly established. The differential diagnosis of the wide QRS complex tachycardias to identify ventricular tachycardia is essential for the correct treatment. In this way, the main aspects of the differential diagnosis among tachyarrhythmias with broad ventricular depolarization are emphasized, mainly the aberrancy of the intraventricular conduction, tachyarrhythmias in patients with preexcitation and the true ventricular tachycardia. Some special forms of tachycardia with broad QRS complexes are discussed as atrial fibrillation, atrial flutter, atrial tachycardia and fascicular tachycardia, always with episodes of enlarged ventricular activation. Finally, the adequate therapy for each type of clinical presentation is mentioned, according to the recent guidelines, including a list of medications and their respective dosages.

Key words: Tachyarrhythmia. Tachycardia, ventricular. Supraventricular tachycardia with wide QRS. Electrocardiography. Emergency.

¹ Serviço de Cardiologia – Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

João Pimenta – Rua das Camélias, 357 – Mirandópolis – São Paulo, SP – CEP 04048-060

INTRODUÇÃO

Os conhecimentos adquiridos nas últimas décadas com a realização de mapeamentos endocárdico, epicárdico e eletroanatômico pelo estudo eletrofisiológico proporcionaram maiores informações sobre a origem, o mecanismo e o tratamento das taquiarritmias. No entanto, o eletrocardiograma ainda permanece como uma ferramenta importante para seu correto e rápido diagnóstico.

As taquicardias com complexo QRS largo compreendem um grupo de arritmias com importantes implicações diagnósticas e terapêuticas. Apesar dos diversos algoritmos existentes, ainda representam um desafio em sua interpretação, mesmo para os profissionais mais experientes¹⁻⁵.

Este artigo versará sobre o diagnóstico e a terapêutica das taquicardias com complexo QRS largo em ambiente de pronto-socorro, evitando o enfoque de condutas posteriores a essa abordagem, como manutenção do ritmo sinusal, ablação por cateter, procedimentos cirúrgicos, implante de marcapasso, etc.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TAQUICARDIA COM QRS LARGO (> 120 ms)

A diferenciação entre taquicardia ventricular e taquicardia supraventricular é extremamente importante no que se refere ao tratamento dispensado a pacientes que apresentem taquicardias com complexo QRS largo, pois taquicardia ventricular erroneamente tratada como taquicardia supraventricular pode levar a sérias consequências, como o colapso cardíaco. Dessa maneira, se o diagnóstico de uma taquicardia não pode ser firmado como taquicardia supraventricular, a mesma deve ser tratada como taquicardia ventricular. Daí a importância de elementos eletrocardiográficos na diferenciação dessas duas entidades⁶.

As taquicardias com complexo QRS largo podem ser englobadas fundamentalmente em três categorias: taquicardia supraventricular com aberrância de condução intraventricular (presença de bloqueio de ramo), taquicardia supraventricular com condução AV por via acessória, e taquicardia ventricular (Tabela 1).

Taquicardia supraventricular com aberrância da condução intraventricular

O bloqueio de ramo pode ser preexistente à arritmia ou ser decorrente da refratariedade de um ramo do feixe de His à elevação da frequência cardíaca, podendo ser tanto relacionado à frequência como ao ciclo longo-curto no início da taquicardia (Figura 1C). As taquicardias com complexo QRS

largo de origem supraventricular com aberrância intraventricular podem ser decorrentes de vários tipos de taquiarritmia, como fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia atrial paroxística de origem ectópica, taquicardia por reentrada nodal, e também em portadores de via acessória. Neste último caso, a condução se faz anterogradamente pelo nódulo AV e retrogradamente pela via acessória, mas a ativação ventricular ocorre com morfologia de bloqueio de ramo, à semelhança de outras formas de taquicardia supraventricular. Sabe-se que a visibilização da onda P retrógrada é importante para o diagnóstico, mas na presença de complexos QRS alargados essa caracterização é por vezes impossível. Assim, nos casos de taquicardia por reentrada nodal, em que o intervalo ventriculoatrial é curto (≤ 100 ms), na presença de complexo alargado ($QRS \geq 120$ ms), a ativação atrial será registrada dentro da inscrição do complexo QRS, sendo, assim, impossível de ser identificada apenas pelo eletrocardiograma. Por outro lado, em taquicardia supraventricular com aberrância de condução com ritmo de base tipo fibrilação atrial ou *flutter* atrial (por exemplo, taquicardia juncional com aberrância intraventricular) a presença de ativação atrial não vai existir. O mesmo se aplica à taquicardia ventricular com fibrilação atrial.

Taquicardia supraventricular com condução AV por via acessória

Taquicardia supraventricular mediada por via acessória pode ocorrer na vigência de várias arritmias, tais como macroreentrada AV, taquicardia atrial paroxística de origem ectópica, fibrilação atrial e *flutter* atrial⁷. É bom lembrar que episódios taquicárdicos que apresentem bloqueio de ramo esquerdo podem indicar condução por via acessória atrio-

Tabela 1 - Causas de taquicardias com QRS largo

Taquicardia ventricular	80%
Taquicardia supraventricular com aberrância	15%-30%
– Funcional	
– Bloqueio de ramo preexistente	
Taquicardias pré-excitadas (via acessória)	1%-3%
– Antidrômica	
– FA, FLA ou TA, conduzindo pela via acessória	
Distúrbio hidroeletrólítico, medicamentos	< 1%

FA = fibrilação atrial; FLA = *flutter* atrial; TA = taquicardia atrial.

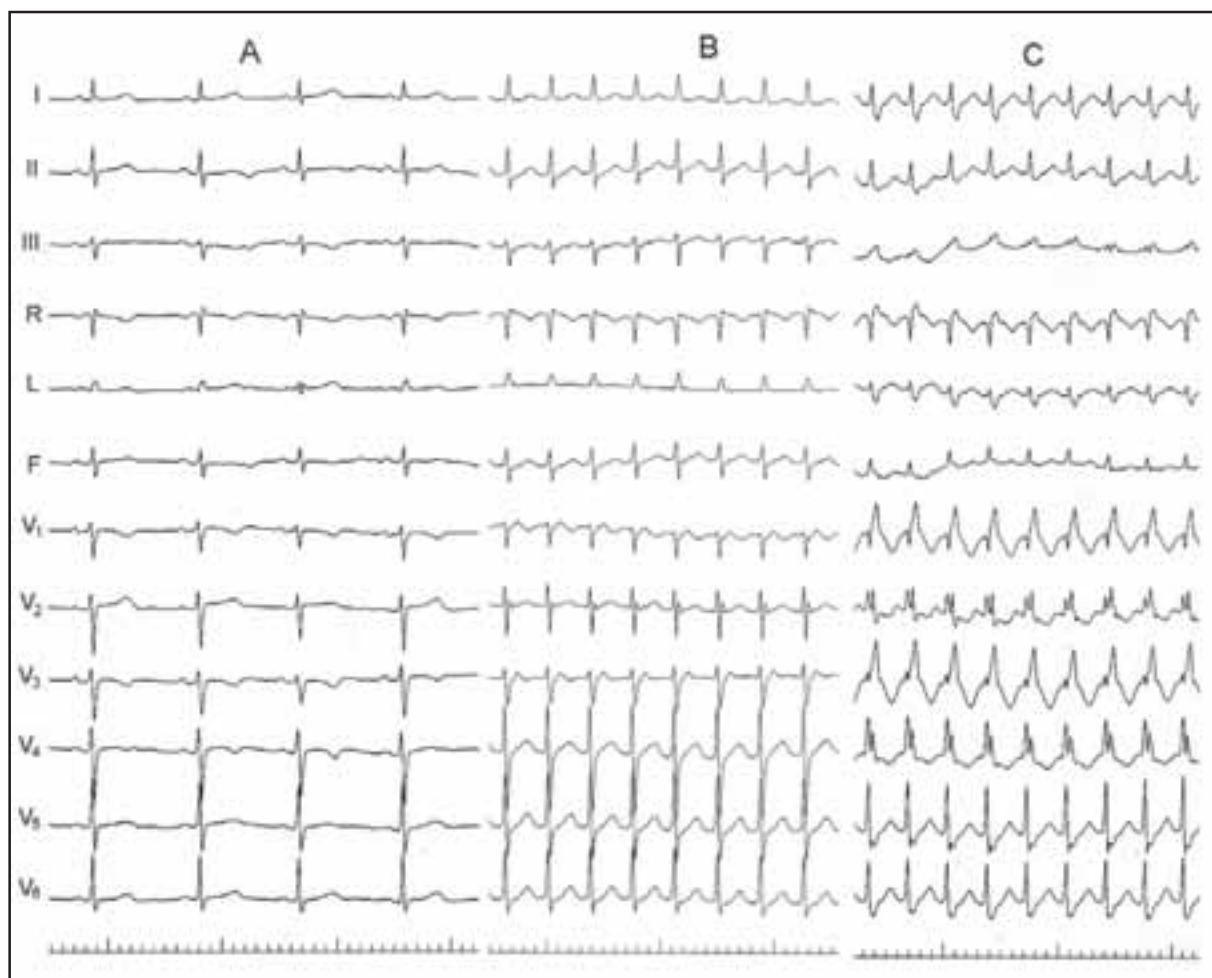


Figura 1. Taquicardia supraventricular com aberrância de condução intraventricular (taquicardia por reentrada nodal). Os traçados foram obtidos de um mesmo paciente durante avaliação eletrofisiológica. Em A, durante ritmo sinusal. Em B, taquicardia regular com QRS estreito, notando-se pseudo S em II, III e aVF, bem como pseudo R em V₁, achados característicos de ativação atrial retrógrada durante taquicardia por reentrada nodal. Em C, mesma taquicardia com aberrância de condução intraventricular, tipo bloqueio do ramo direito.

fascicular, nodofascicular ou nodoventricular, sendo, portanto, supraventricular com complexos QRS alargados com condução anterógrada usando via anômala⁸. Um problema crítico para o médico plantonista é a ocorrência de fibrilação atrial com condução anterógrada por via acessória, que pode mimetizar uma taquicardia ventricular (Figura 2). A diferenciação se dá pela observação da variação tanto dos intervalos R-R como da morfologia dos complexos QRS, diferentemente da taquicardia ventricular monomórfica, que se apresenta de modo regular e sem variação na morfologia dos complexos QRS. Também é possível observar batimentos ventriculares com morfologia mais estreita e com nítida pré-excitação, conforme ilustra a Figura 2. Já na taquicardia supra-

ventricular por macrorreentrada AV em portadores de via acessória com condução anterógrada pelo nódulo AV (taquicardia ortodrômica), pode ser possível visibilizar a ativação atrial, já que o intervalo ventriculoatrial costuma ser > 120 ms, inscrevendo-se após a ativação ventricular.

Taquicardia ventricular

Vários critérios eletrocardiográficos têm sido descritos para diferenciação de taquicardia ventricular e taquicardia supraventricular, sendo mesmo assim difícil estabelecer o diagnóstico final em grande número de casos em um ambiente de pronto-socorro. A seguir são descritos alguns itens que devem ser analisados para minimizar possíveis enganos diagnósticos.

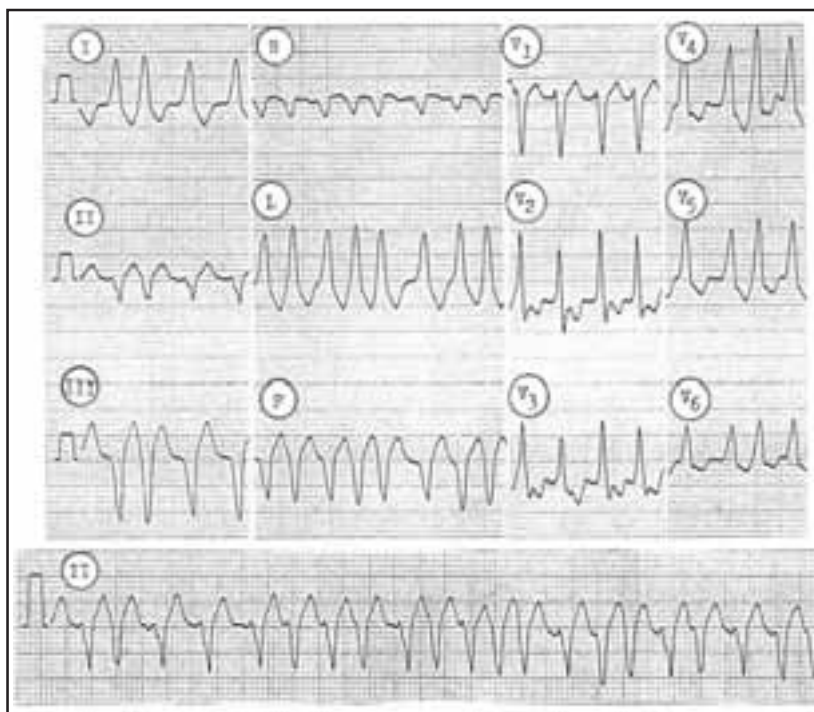


Figura 2. Fibrilação atrial com pré-excitação. Ritmo taquicárdico com complexos QRS alargados e ritmo irregular, obtido de um paciente portador de pré-excitação. Notar diferentes morfologias dos complexos QRS, inclusive um batimento com características de pré-excitação (ver V_2 e V_3 – segundo batimento da esquerda para a direita), características de ritmo de fibrilação atrial em portador de pré-excitação.

Dissociação AV

Embora seja identificada em apenas 30% dos casos de taquicardia ventricular, quando presente é o critério mais importante. A presença de complexos de fusão denota impulso sinusal despolarizando os ventrículos simultaneamente com a ativação ventricular ectópica durante a dissociação AV. Quando ocorrer um batimento característico de batimento supraventricular durante o episódio é sinal patognomônico de taquicardia ventricular⁹. A busca de batimentos atriais deve ser intensa no intuito de se reconhecer dissociação AV, mas nem sempre é possível identificá-los. Mesmo no pronto-socorro, eletrograma esofágico pode ser de grande utilidade. Observar que em episódio de taquicardia ventricular em portador de fibrilação atrial será impossível identificar atividade atrial, tendo esse critério, por isso, importância limitada.

Duração da ativação ventricular

Taquicardia com morfologia de bloqueio do ramo direito e $QRS > 0,14$ s bem como padrão de bloqueio do ramo esquerdo e $QRS > 0,16$ s sugerem fortemente diagnóstico de taquicardia ventricular. No entanto, tal critério não é útil em pacientes que apresentem bloqueio de ramo prévio, condução por via acessória ou em pacientes que usem antiarrítmicos dos grupos Ia ou Ic.

Configuração do complexo QRS

As derivações V_1 e V_6 são importantes nessa forma de avaliação. Intervalo RS (do início de R ao nadir de S) maior

que 0,10 s em qualquer derivação precordial é sinal altamente sugestivo de taquicardia ventricular. Padrão de QRS negativo concordante nas derivações precordiais também é sugestivo de taquicardia ventricular, enquanto QRS positivo concordante não exclui a presença de condução por via acessória pósteroseptal esquerda. Complexos QR indicam a presença de cicatriz miocárdica e estão presentes em 40% dos pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio. Histórico de infarto agudo do miocárdio prévio e a primeira manifestação da taquicardia com complexo QRS largo indicam fortemente o diagnóstico de taquicardia ventricular¹⁰.

Existem algoritmos que ajudam a estabelecer o diagnóstico, às vezes úteis mesmo nos casos em que se necessita de condutas mais rápidas. Muito popular em nosso meio é o sugerido por Brugada et al.¹, embora, como outros, não apresente alta especificidade (Figura 3). Recentemente outro algoritmo foi proposto, usando principalmente a derivação aVR¹¹. Numa análise de 453 episódios de taquicardia com complexo QRS largo, foram constatados 331 de taquicardia ventricular, 105 de taquicardia supraventricular e 17 por pré-excitação. Foram analisados presença de dissociação AV, presença de onda R em aVR, se a morfologia do QRS corresponde a bloqueio de ramo ou bloqueio fascicular, e estimativa da relação das voltagens dos potenciais do QRS nos 40 ms iniciais e nos 40 ms finais. Observou-se que a relação ≤ 1 sugere taquicardia ventricular, bem como a presença de onda

R em aVR (Figura 4). A Figura 5 exibe um eletrocardiograma com taquicardia ventricular, tentando explicar as sugestões desse novo algoritmo. Todas essas proposições mostram falhas e insuficiências, mas todos os meios disponíveis não podem deixar de ser usados nos casos mais difíceis.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento das taquicardias com complexo QRS largo no pronto-socorro consiste na restauração do ritmo sinusal e na prevenção de recorrências de forma paliativa e raramente definitiva. Inicialmente devem ser observados sinais vitais, suplementação de oxigênio, monitorização cardíaca com monitor acoplado ao cardioversor, obtenção de acesso venoso calibroso e, por fim, se o paciente estiver estável, obtenção do eletrocardiograma de 12 derivações com aparelho que registre três derivações simultâneas e com pelo menos uma derivação longa. Artifícios para ampliar a visibilização da ativação atrial podem ser usados, como a derivação esofágica e a compressão do seio carotídeo para provocar bloqueio AV e exibir ondas P, a depender do tempo de que se dispõe até decidir pela intervenção terapêutica. É importante lembrar que não se deve tratar o eletrocardiograma e sim o paciente como um todo, evitando-se erros primários e fatais.

O conceito de instabilidade hemodinâmica não se refere apenas à pressão arterial. Dor torácica, sonolência, distúrbio de comportamento, dispneia, tontura, congestão pulmonar ou outros sinais de choque devem ser acrescentados ao diagnóstico de paciente instável. Nesses casos, a frequência cardíaca geralmente excede 150 bpm; se, porventura, for < 150 bpm, mas com sinais de instabilidade, devem-se procurar outras causas ou presença de cardiopatia subjacente. A ausência de hipotensão não exclui a possibilidade de ser taquicardia ventricular, pois pode ocorrer taquicardia supraventricular com sinais de instabilidade e taquicardia ventricular bem tolerada.

No paciente estável, dispõe-se de tempo para se obter e analisar o eletrocardiograma de 12 derivações, e, após diagnóstico, determinar o melhor tratamento. Não administrar mais que dois antiarrítmicos, pela maior ocorrência de efeitos colaterais e indução de pró-arritmia, muitas vezes fatais, entre os quais não se inclui a adenosina pela sua exígua meia-vida. Em caso de não haver reversão, optar por cardioversão elétrica ou discutir o diagnóstico.

Quando o diagnóstico de taquicardia supraventricular é fortemente suspeitado, opta-se por adenosina ou cardioversão elétrica sincronizada. Nas taquicardias ventriculares monomórficas, utiliza-se amiodarona endovenosa, fi-

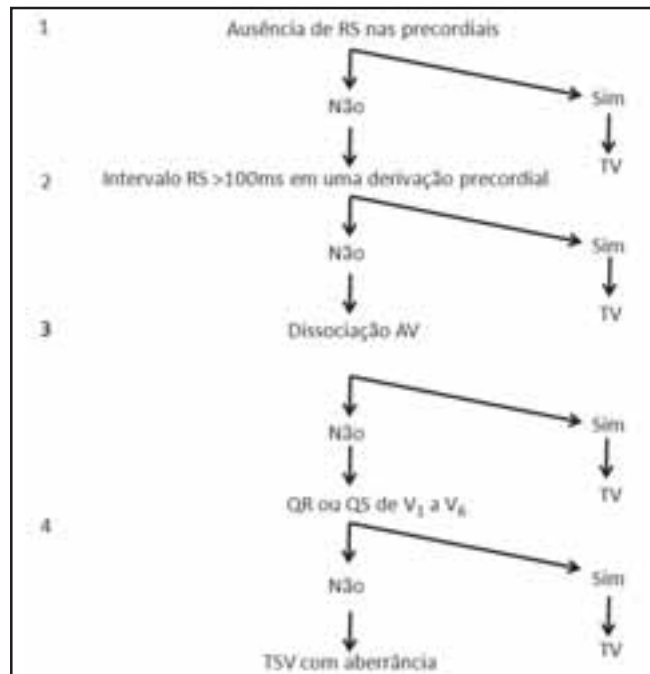


Figura 3. Algoritmo de Brugada.

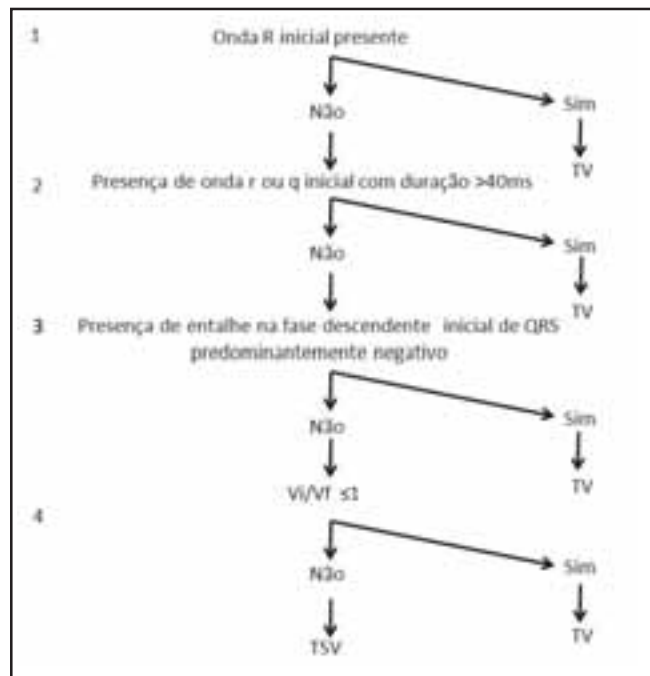


Figura 4. Novo algoritmo proposto¹¹, baseado-se na derivação aVR. A relação Vi/Vf significa relação entre a voltagem dos 40 ms iniciais do complexo QRS em qualquer derivação e os 40 ms finais, na mesma derivação (ver Figura 5).

cando como alternativa a procainamida e o sotalol. A lidocaína, pela facilidade de manuseio e administração e por causa de seus efeitos adversos, que não são comuns, pode ser utilizada na vigência de infarto agudo do miocárdio (classe de recomendação IIb), porém, no geral, apresenta baixa eficácia. Na falha da terapêutica medicamentosa opta-se por cardioversão elétrica sincronizada. A história de cardiopatia subjacente ajuda muito a escolha do fármaco.

Nas taquicardias com intervalos R-R irregulares e QRS largo, por se tratar mais frequentemente de fibrilação atrial ou *flutter* atrial, muitas vezes a primeira abordagem será o controle da frequência cardíaca ou a remoção de causas associadas, e, posteriormente, a reversão, se estiver dentro de um tempo seguro em relação ao risco de fenômenos tromboembólicos. Como se trata de abordagem de taquicardias com complexo QRS largo, deve-se dar atenção especial às taquicardias pré-excitadas, principalmente a

fibrilação atrial com condução anterógrada usando via acessória (Figura 2). Nessas situações, a utilização de fármacos que provocam depressão do nódulo AV, como adenosina, betabloqueadores, verapamil e diltiazem, tem contraindicação absoluta, pois podem aumentar muito a resposta ventricular com grave repercussão hemodinâmica e até morte por arritmia ventricular. Em tal situação preconiza-se utilização de cardioversão elétrica sincronizada ou medicamentos que atuem na via acessória (amiodarona, procainamida, sotalol).

O tratamento e o manejo das taquicardias em situação de emergência são bem demonstrados pelo algoritmo de taquicardias do ACLS¹² (Figura 6). Orientação terapêutica das taquicardias com QRS largo com respectiva classe e nível de evidência está representada na Figura 7. Na Figura 8 estão listadas as principais taquiarritmias com seus respectivos tratamentos, incluindo classes e doses dos medicamentos.

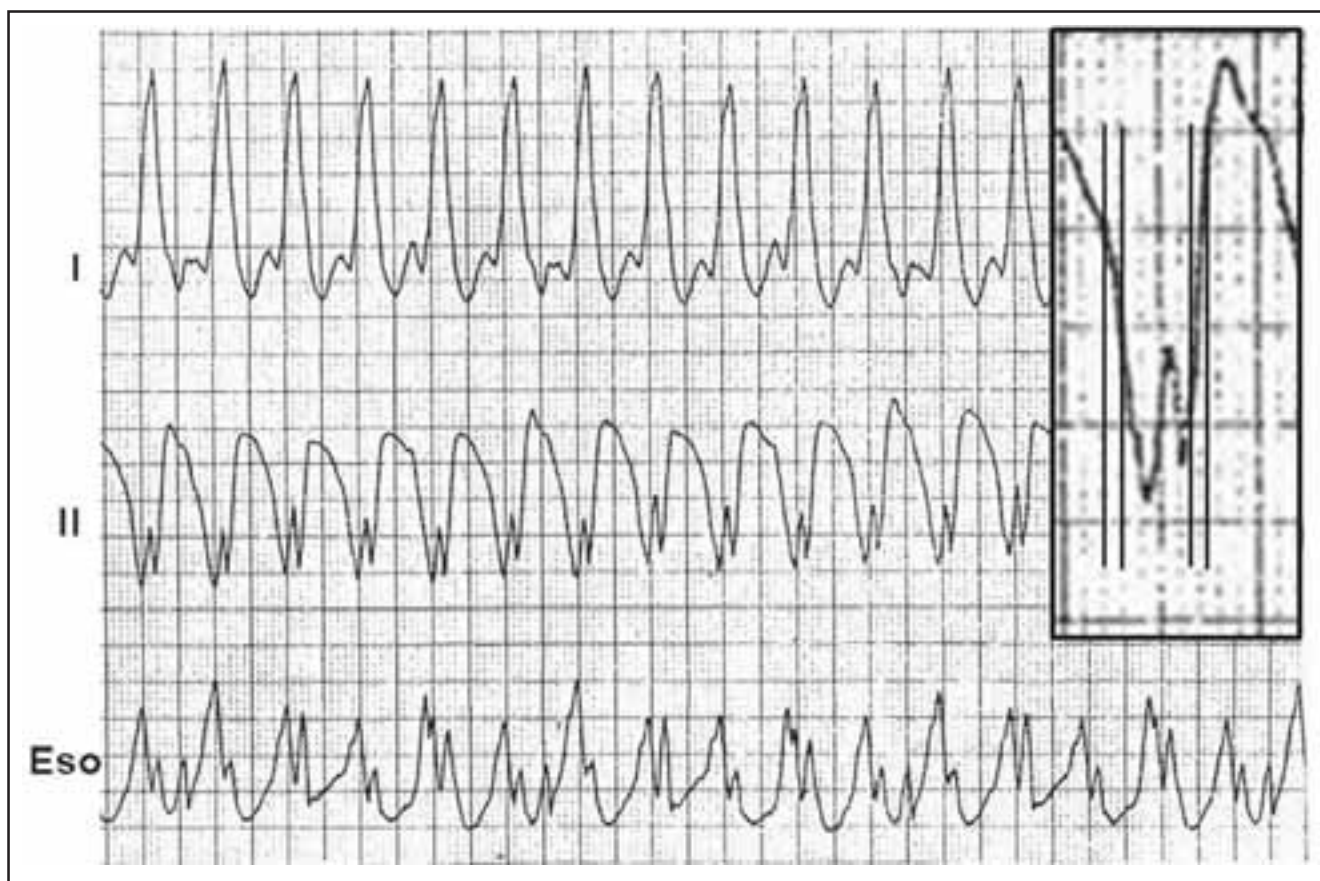


Figura 5. Taquicardia ventricular com derivação esofagiana para ampliar a voltagem da onda P. Observar, na derivação esofagiana (Eso), a presença de ativação atrial indicada por P. É fácil notar que a relação V_i/V_f é < 1 (voltagem dos 40 ms iniciais menor que a dos 40 ms finais), sugerindo taquicardia ventricular.

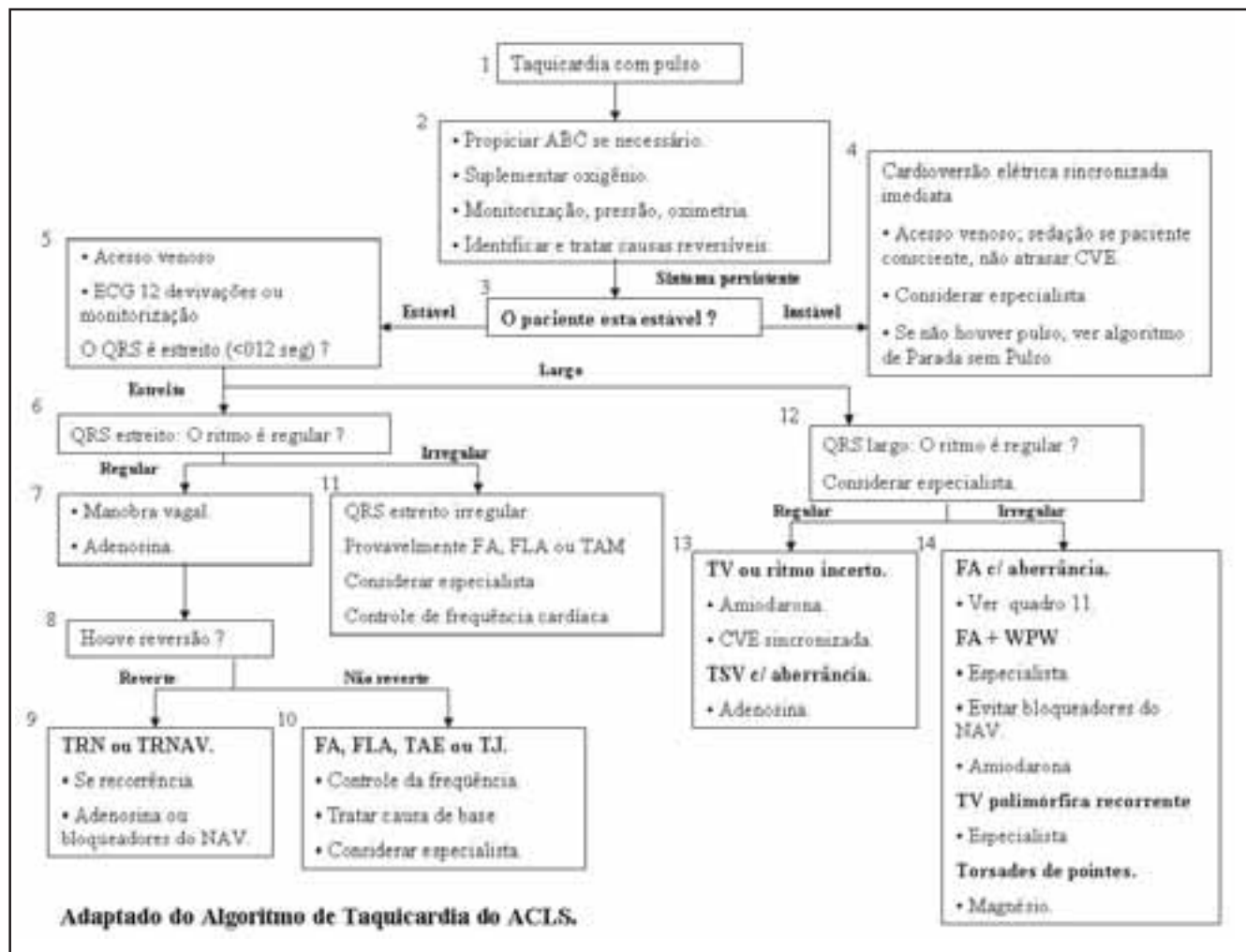


Figura 6. Caracterização das taquiarritmias na emergência para escolha do tratamento adequado. Orientações sequenciais para caracterizar uma taquiarritmia e escolher a melhor forma de tratamento na sala de emergência.

O paciente em condições instáveis deve ser prontamente submetido a cardioversão elétrica com liberação de energia de forma sincronizada ao complexo QRS, evitando a possibilidade de choque durante período refratário relativo, chamado de “período vulnerável”, que pode produzir fibrilação ventricular. A quantidade de energia liberada na cardioversão elétrica sincronizada é menor que na não-sincronizada. A utilização de cardioversão elétrica sincronizada pode estar indicada na maioria das taquicardias supraventriculares. Na fibrilação atrial recomendam-se choques iniciais de 100 J a 200 J monofásicos ou 100 J a 120 J bifásicos, enquanto no flutter atrial e outras taquicardias supraventriculares pode-se iniciar com energias menores (50 J a 100 J). Na taquicardia ventricular, a quantidade de energia vai depender de suas características morfológicas e de sua frequência. Em paci-

ente com taquicardia ventricular monomórfica, instável, mas na presença de pulso, utiliza-se cardioversão elétrica sincronizada a partir de 100 J; se não reverter, aplicar a sequência de 100 J, 200 J, 300 J até 360 J. Não há dados suficientes para utilização de choques bifásicos no tratamento das taquicardias ventriculares. As taquicardias ventriculares monomórficas instáveis sem pulso e polimórficas instáveis devem ser tratadas como fibrilação ventricular, com alta energia não-sincronizada (desfibrilação ventricular). Embora a cardioversão elétrica sincronizada seja o tratamento de escolha para ritmos ventriculares organizados, taquicardia ventricular irregular, como as polimórficas, devem ser tratadas com desfibrilação ventricular. Na dúvida entre monomórfica e polimórfica em paciente instável, não atrasar o choque e proceder à desfibrilação imediata.

Recomendações para o tratamento de TCL estável

TSV + bloqueio de ramo

- Manobra vagal (I,B)
- Adenosina, verapamil, diltiazem (I,A)
- β -bloqueadores, Amiodarona, Digoxina (IIb,C)

Taquicardias pré-excitadas

- Flecaïnida, Ibutilide, Procainamida (I,B), exceto em pacientes com ICC.
- CVE (I,C)

Origem desconhecida

- Procainamida, Sotalol (I,B), exceto em pacientes com ICC.
- Amiodarona, CVE (I,B)
- Lidocaina (II,B), Adenosina (II,C)
- β -bloqueadores (III,C), poder ser utilizado na TV catecolaminérgica como 1^o opção.
- Verapamil (III, B), pode ser utilizado na TV fascicular como 1^o opção.

Adaptado do ACC/AHA/ESC Guidelines de tratamento de TSV. Circ 2003;108; 1871-1909

Figura 7. Recomendações para o tratamento da taquicardia com complexo QRS largo hemodinamicamente estável. Entre parênteses, classe de opção e nível de evidência. ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular.

Antiarrítmicos usados nas TCL

Agente/Grupo	Dose EV	Dose VO
Procainamida/Ia	20-30 mg/ min, máx 17 mg/kg Manutenção 1-4 mg/min.	50 mg/kg/dia 4/4h
Propafenona/Ic	1 a 2 mg/kg EV em 3 a 4 min 0,5 a 1 mg/min EV em 1 a 3 horas.	300-900 mg/dia
Esnolol/II	250-500 mg em 1 minuto/ 25-50 μ g/kg/min, aumentar a cada 10 min, máx. 300 μ g/kg/min.	
Metoprolol/II	5 mg em 2 a 5 min, repetir a cada 5 min, máx. 15-20mg	50-200 mg/dia
Amiodarona/III	150 mg EV em 10 min, 1 mg/min em 6h, 0,5 mg/min por 18 h. Doses suplementares 150mg a cada 10 min até 2,2g.	200-600 mg/dia
Verapamil/IV	2,5 a 5mg EV em 2 min. Repetir 5 a 10mg após 15 a 30 min.	160-480 mg/dia
Diltiazem/IV	15 a 20 mg (0,25mg/kg) por 2 min. 20 a 25 mg (0,35mg/kg) em 15 min. Manutenção 5 a 15mg/h.	90-360 mg/dia
Adenosina	6mg/EV rápida, 12mg após 1-2 min, se necessário.	
Digoxina	1-1,5 mg em 24 a 36 h em 3 a 4 doses.	
Lanatosídeo C	0,4-0,8 mg a cada 2 a 4 h, dose máx. 2 mg.	

Figura 8. Doses e classes dos principais fármacos utilizados no tratamento das taquicardias supraventriculares e das taquicardias ventriculares. EV = via endovenosa; VO = via oral.

FORMAS PARTICULARES DE TAQUICARDIAS COM COMPLEXO QRS LARGO

Fibrilação atrial

Em decorrência de sua alta prevalência e das consequências clínicas definidas, tem importância para ser abordada de forma especial (Figura 9). Pode se apresentar como fibrilação atrial paroxística com episódios recorrentes com duração inferior a 7 dias, geralmente com reversão espontânea, fibrilação atrial persistente com episódio sustentado, porém passível de reversão química ou elétrica, e fibrilação atrial permanente, arritmia sustentada, mesmo depois de tentativa de reversão.

O manejo da fibrilação atrial com QRS largo deve ser focado no controle da frequência cardíaca ou no restabeleci-

mento do ritmo. O controle da frequência cardíaca pode ser direcionado no sentido de abordar o paciente instável, que deve ser prontamente submetido a cardioversão elétrica ou apenas controle dos sintomas produzidos pela resposta ventricular elevada. Pode-se também aplicar o controle da frequência cardíaca enquanto se avalia a necessidade ou o momento oportuno de reversão do ritmo. O restabelecimento do ritmo deve ser indicado na dependência da situação, tendo em vista a estratificação de risco para fenômenos tromboembólicos. Deve-se ter em mente que, além da arritmia, há como fator complicador a possibilidade de fenômenos tromboembólicos, que aumenta quando o evento ocorre em intervalo > 48 horas e em pacientes com evidentes fatores de risco para fenômenos tromboembólicos (insuficiência cardíaca congestiva, fenômenos tromboembólicos prévios, val-

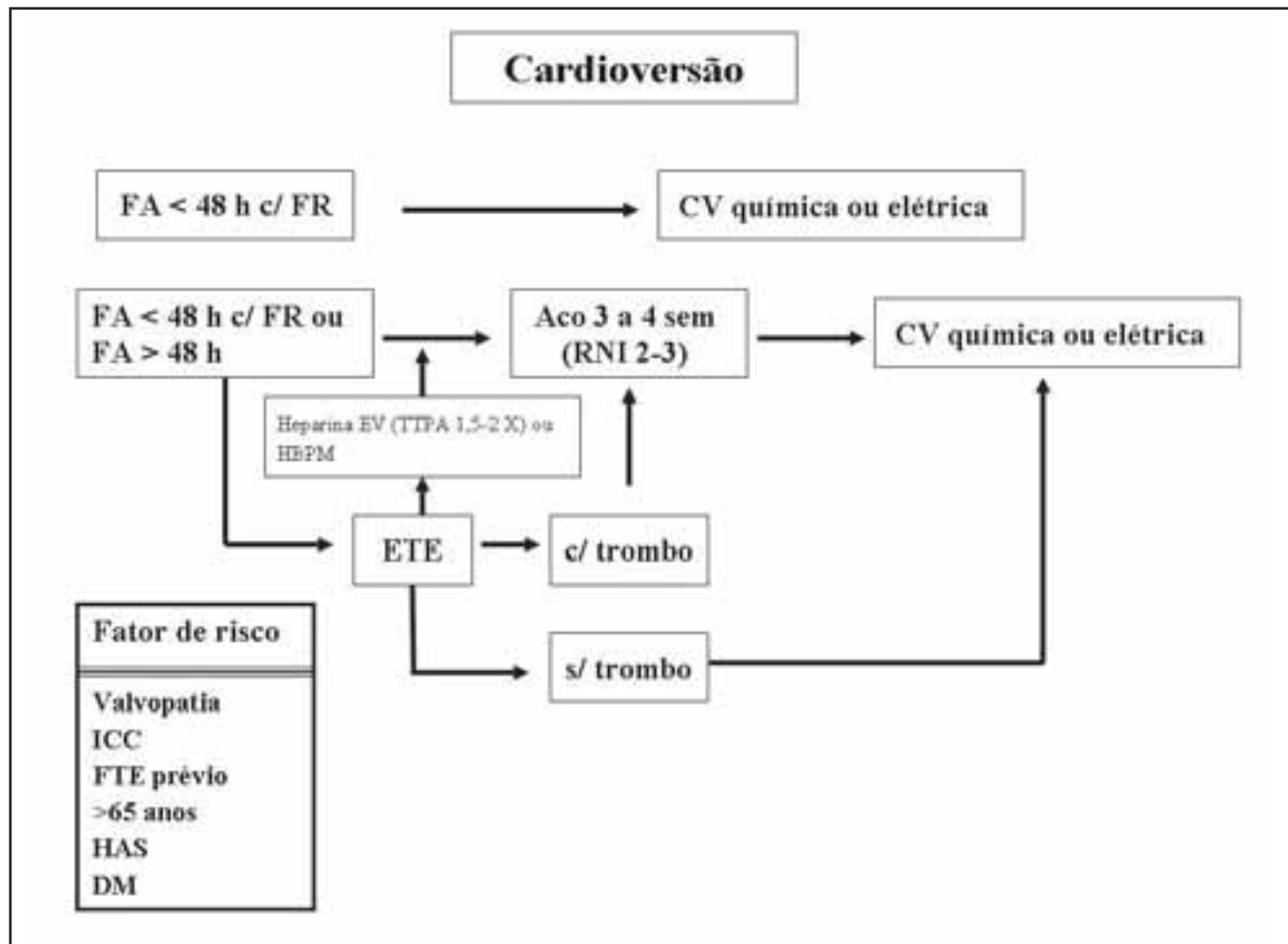


Figura 9. Orientações para reversão de fibrilação atrial ou flutter atrial. Aco = anticoagulação oral; CV = cardioversão; DM = diabetes melito; ETE = ecocardiograma transesofágico; EV = via endovenosa; FA = fibrilação atrial; FR = fator de risco; FTE = fenômeno tromboembólico; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HBPM = heparina de baixo peso molecular; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada.

vopatias, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, idade > 65 anos). Dessa forma, devem ser seguidos os protocolos descritos a seguir, visto que há redução substancial da ocorrência de fenômenos tromboembólicos^{13,14}.

Situação 1

Em pacientes com fibrilação atrial com duração < 48 horas e sem fatores de risco, tem-se a opção de cardioversão elétrica sincronizada com energia inicial de 100 J a 200 J, aumentando, se necessário, de 100 J em 100 J até atingir 360 J, ou cardioversão química com preferência para o uso de amiodarona ou propafenona e posterior introdução de antiarrítmico para prevenção de recorrência.

Situação 2

Em portadores de fibrilação atrial com fatores de risco para fenômenos tromboembólicos, duração < 48 horas ou aqueles com duração > 48 horas, como há maior chance de existência de trombo intracavitário com possível ocorrência de fenômenos tromboembólicos após reversão do ritmo, necessita-se de profilaxia com uso de heparina e varfarina. Tal profilaxia deve ser realizada da seguinte maneira:

1. Anticoagulação imediata com heparinização endovenosa: 5.000 UI em bolo e 1.000 UI/h com bomba de infusão, ajustando-se a dose para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada em 1,5 a 2 vezes o valor basal ou com enoxaparina em dose plena (1 mg/kg 2 vezes/dia).
2. Introdução de anticoagulante oral: varfarina por via oral na dose de 5 mg/dia, podendo variar de acordo com condições clínicas, idade e doenças associadas, deixando o Coeficiente Internacional Normalizado (*International Normalized Ratio* – INR) entre 2 e 3 por 4 semanas e posteriormente retornando para cardioversão elétrica sincronizada ou química. Tem-se como opção a realização de ecocardiograma transesofágico, a fim de se abreviar o tempo de anticoagulação prévia à reversão. Dessa forma, realiza-se ecocardiograma transesofágico com 24 a 48 horas de heparinização, com tempo de tromboplastina parcial ativada terapêutico.

Se não houver trombo intracavitário:

1. Cardioversão imediata (química ou elétrica).
2. Introdução de antiarrítmico para prevenção de recorrência.
3. Alta hospitalar com níveis terapêuticos de INR (geralmente ao redor do quarto ou quinto dias), mantendo-se o anticoagulante oral por mais 4 semanas ou indefinidamente, de acordo com a cardiopatia de base e/ou as condições clínicas.
4. Acompanhamento em ambulatório específico.
5. Suspensão da heparina ao se atingir o INR terapêutico.

Merece ser enfatizado que a presença de contraste espontâneo não impede a cardioversão, exceto se em quantidade tal que impeça a adequada visibilização intracavitária,

especialmente do apêndice atrial esquerdo.

Na presença de trombo intracavitário:

1. Alta hospitalar
2. Reinternação após uso de anticoagulante oral por 4 semanas com INR terapêutico.
3. Cardioversão e manutenção do anticoagulante oral por 4 semanas ou indefinidamente (ver item anterior).

Obs.: Novo ecocardiograma transesofágico não é obrigatório antes da cardioversão, com análise individual de cada caso.

Para a reversão para ritmo sinusal podem ser utilizados propafenona (I, A, ou seja, indicação classe I com nível de evidência A) e amiodarona (IIa, A) nos casos para fibrilação atrial com duração ≤ 7 dias; na fibrilação atrial com duração > 7 dias podem ser usados amiodarona (IIa, A), propafenona (IIb, C) e quinidina (IIb, C) (Figura 10). Deve-se ter cuidado com o uso de medicamentos das classes Ia e Ic em pacientes cardiopatas, sobretudo isquêmicos, pela possibilidade de aumento do intervalo QT e efeitos pró-arrítmicos. O controle da frequência cardíaca deve ser realizado em ambiente ambulatorial e com o uso de fármacos que atuem sobre o nódulo AV, como betabloqueadores, verapamil, diltiazem, magnésio e digitálicos.

Flutter atrial

Pode-se optar por reversão da taquiarritmia ou controle da frequência cardíaca, dependendo de seu tempo de aparecimento e da estabilidade do paciente. Deve-se usar o mesmo protocolo de anticoagulante oral utilizado na fibrilação atrial. Para a reversão, cardioversão elétrica pode ser o tratamento de escolha com cargas menores de 50 J, usando choque monofásico ou com menores energias com choque bifásico. A estimulação atrial (esofágica ou direta do átrio direito – invasiva) é uma alternativa, caso haja risco anestésico ao paciente. O ibutilide (não disponível no Brasil) é citado como tendo eficácia satisfatória, mas com risco de pró-arritmia, ao lado do sotalol, menos efetivo que o ibutilide, mas também com risco de aumento do intervalo QT e possibilidade de arritmias malignas. O controle da resposta ventricular deve ser abordado, à semelhança do aplicado à fibrilação atrial.

Taquicardia por reentrada nodal AV

É a taquicardia que menos se manifesta com QRS largo; quando isso acontece, se dá pela presença de bloqueio de ramo prévio ou bloqueio de ramo funcional, dependente do aumento da frequência cardíaca. Também raramente leva a instabilidade hemodinâmica. Em seu tratamento, sempre devem ser usadas manobras e fármacos que tenham ação de-

Reversão da FA Aguda			
DURAÇÃO DA FA		< 7 DIAS	>7 DIAS
FÁRMACO	VIA DE ADM.	RECOMENDAÇÃO nível de evidência	RECOMENDAÇÃO nível de evidência
PROPAFENONA	VO, EV	I,A	IIb-B
AMIODARONA	EV	I,A	I-A
	VO	IIb,B	IIa-B
QUINIDINA	VO	IIb,B	IIb-B
PROCAINAMIDA	EV	IIb,C	IIb-C
SOTALOL	VO, EV	III,A	III-A
DIGOXINA	VO, EV	III,C	III-C
GRUPO I c/ FA	VO, EV	III,C	III,C

Diretriz de fibrilação atrial. Arq. Bras. Cardiol. 2003;81(Supl.VI)

Figura 10. Fármacos indicados para reversão de fibrilação atrial aguda. EV = via endovenosa; FA = fibrilação atrial; VO = via oral.

pressora sobre o nódulo AV. Assim, depois de feito o diagnóstico e afastada de forma peremptória a possibilidade de taquicardia com complexo QRS largo com presença de via anômala, pode ser tentada a estimulação vagal como manobra de Valsalva, compressão do seio carotídeo, tosse ou mergulhar a face na água gelada. Como geralmente a taquicardia é bem tolerada, tentam-se inicialmente essas manobras. Apresenta taxa de reversão de 20% a 25%. A adenosina é o tratamento de escolha, se não houver resposta à manobra vagal, na dose inicial de 6 mg por via endovenosa, em bolo, infusão rápida, seguida de 20 ml em *flush* salino e elevação do braço. Não havendo reversão em 1 a 2 minutos, administrar 12 mg por via endovenosa em bolo. Tal medicamento é seguro, com reversão mais rápida e menos efeitos colaterais que os bloqueadores dos canais de cálcio. Efeitos colaterais como rubor, dispneia e dor torácica são comuns e frustrados. Usar com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e coronariopatia grave. Outra opção é

o verapamil, que deve ser utilizado se houver falha na reversão com adenosina, não devendo ser usado em pacientes hipotensos ou com insuficiência cardíaca congestiva. A dose varia de 2,5 mg a 5 mg por via endovenosa em 2 minutos (3 minutos nos idosos), podendo ser repetida a dose de 5 mg a 10 mg após 15 a 30 minutos se não houver reversão. Durante infusão do fármaco, deve ser realizada manobra vagal, a fim de otimizar a terapêutica. Após essas tentativas, o diltiazem poderá ser tentado na dose de 15 mg a 20 mg (0,25 mg/kg) por 2 minutos. Após duas tentativas, recomenda-se optar pela cardioversão elétrica.

Taquicardia por reentrada AV usando via anômala acessória

Também nessa situação, a taquicardia com complexo QRS largo pode ocorrer por taquicardia ortodrômica (condução anterógrada pelo nódulo AV e retrógrada pela via anômala), mas com morfologia de bloqueio de ramo. A abordagem pode

ser semelhante à realizada para a taquicardia por reentrada nodal, com atuação preferencial sobre o nódulo AV. Contudo, pode ocorrer taquicardia com complexo QRS largo pela forma antidrômica (ver anteriormente), quando devem ser usados fármacos com ação predominante sobre a via anômala, como a propafenona (1 mg/kg a 2 mg/kg de peso em bolo). Deve-se ficar sempre atento para o fato de que a cardioversão elétrica talvez seja a melhor opção.

Taquicardia ventricular fascicular

Também chamada taquicardia ventricular verapamil-sensível, provavelmente decorre da reentrada nos fascículos e fibras de Purkinje do ventrículo esquerdo. Tem, em geral, apresentação benigna, raramente levando a intervenções emergenciais. A primeira opção é a utilização de verapamil injetável. Podem ser usados também diltiazem, betabloqueadores, amiodarona ou propafenona, com respostas variáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991 May 1;83(5):1649-59.
2. Barold S. Bedside diagnosis of wide QRS tachycardia. *PACE*. 1995 Dec;18 (12 Part I):2109-15.
3. Dancy M, Camm AJ, Ward D. Misdiagnosis of chronic recurrent ventricular tachycardia. *Lancet*. 1985 Aug 10;II (8450):320-3.
4. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, Caceres J, Chou PJ. Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. *Ann Intern Med*. 1988 Dec 1;109(11):905-12.
5. Wellens HJJ. Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. *Heart*. 2001 Nov;86(5):579-85.
6. Pimenta J, Moreira JM, Curimbaba J. Diagnóstico diferencial e tratamento das taquicardias supraventriculares na sala de emergência. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008 Jul-Ago-Set;18(3):236-50.
7. Atié J, Brugada P, Brugada J, Smeets JL, Cruz FS, Peres A, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of patients with antidromic circus movement tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*. 1990 Nov 1;66(15):1082-91.
8. Sternick EB, Timmermans C, Sosa E, Cruz FES, Rodrigues L, Fagundes M, et al. The electrocardiogram during sinus rhythm and tachycardia in patients with Mahaim fibers. The importance of an "rS" pattern in lead III. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1626-35.
9. Pimenta J, Moreira J. Diagnóstico diferencial das taquiarritmias cardíacas. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E, editores. *Tratado de Cardiologia – Socesp*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2009. p. 1499-529.
10. Dendi R, Josephson ME. A new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia (editorial). *Eur Heart J*. 2007 March;28(5):525-6.
11. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. A new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Eur Heart J*. 2007 March;28(5):589-600.
12. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton A, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death – Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death). Developed in collaboration with European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1088-132.
13. Martinelli Filho M, Moreira DA, Lorga AM, Sosa E, Atie J, Pimenta J, et al. Diretriz de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Nov;81 Supl VI:1-24.
14. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of Patients with Atrial Fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):854-906.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: ABORDAGEM E TRATAMENTO NA SALA DE EMERGÊNCIA

PARTE 1: TERAPIA DE REPERFUSÃO

LEOPOLDO SOARES PIEGAS¹, JOÃO MANOEL ROSSI NETO¹, LUIZ ALBERTO MATTOS¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):162-74
RSCESP (72594)-1775

Pronto restabelecimento da normalidade do fluxo sanguíneo na artéria relacionada ao infarto é essencial para o salvamento do miocárdio e a redução da mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST. Em hospital com intervenção coronária percutânea disponível no tempo desejado e com equipe altamente treinada, esse modo de tratamento é o recomendado, com tempo porta-balão de 90 minutos. Também nesses hospitais, a terapia fibrinolítica pode ser preferível nos pacientes com até três horas do início da dor e o tempo da intervenção coronária percutânea estimada for significativamente superior a 90 minutos. Hoje em dia a decisão mais difícil de tomar com paciente com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST na sala de emergência em um hospital sem intervenção coronária percutânea é sua transferência para um centro especializado, ao invés de instituir a terapia fibrinolítica. Nesse caso, se a transferência resultar em tempo total de retardo relativo à intervenção coronária percutânea (tempo porta-balão menos tempo porta-agulha) superior a 90 minutos, o paciente terá maior benefício com a terapia fibrinolítica imediata até 30 minutos da apresentação clínica. A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2008 de Intervenção Coronária Percutânea recomenda expectativa de realizar intervenção coronária percutânea primária em até 90 minutos e com disponibilidade logística, reconhecida e ativa, de um sistema de transporte (aéreo ou rodoviário) com retardo de deslocamento entre o centro diagnóstico e o intervecionista inferior a 120 minutos. Independentemente do método, as diretrizes recomendam que todos os pacientes com até 12 horas do início dos sintomas sejam tratados com terapia de reperfusão.

Descritores: Infarto do miocárdio. Fibrinolíticos. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Reperfusão miocárdica.

ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: APPROACH AND MANAGEMENT IN THE EMERGENCY ROOM PART 1: REPERFUSION THERAPY

Prompt restoration of normal blood flow in the infarct-related artery is essential for myocardial salvage and mortality reduction in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. In hospitals with percutaneous coronary intervention available at the desired time and with a highly trained staff, this mode of treatment is recommended, with a door-to-balloon time of 90 minutes. Also in these hospitals, thrombolytic therapy may be preferred in patients who present within three hours of symptoms onset and in whom the door-to-balloon time will be significantly greater than 90 minutes. Nowadays, the hardest decision to make with ST-segment elevation acute myocardial infarction patients in the emergency room of a hospital without percutaneous coronary intervention is whether to transfer them to a specialized center rather than institute thrombolytic therapy. In this case, if the transfer results in a percutaneous coronary intervention-related delay (door-to-balloon time minus door-to-needle time) exceeding 90 minutes, patients may derive greater benefit from immediate thrombolytic therapy within 30 minutes of clinical presentation. The 2008 Brazilian Society of Cardiology Guideline for Percutaneous Coronary Intervention recommends that primary percutaneous coronary intervention should be performed within 90 minutes and with recognized and activate logistical availability of a transport system (air or road) with a travel delay of less than 120 minutes between diagnostic and interventional centers. Regardless of the method used, the guidelines recommend that all patients should be treated with reperfusion therapy within 12 hours of symptoms onset.

Key words: Myocardial infarction. Fibrinolytic agents. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Myocardial reperfusion.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP

Endereço para correspondência:

Leopoldo Soares Piegas — Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 12º andar – Ibirapuera – São Paulo, SP – CEP 04012-909

INTRODUÇÃO

Nenhuma área na terapêutica cardiológica sofreu mudança tão radical nas últimas décadas quanto a do tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST. De uma base conceitual preconizada nos anos 70 de reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio em risco passamos para o de aumentar o aporte sanguíneo para a zona de infarto, aporte esse conseguido com a recanalização precoce da artéria responsável pelo infarto. Inicialmente atingiu-se esse objetivo, marco na ocasião, com a introdução, por cateterismo da artéria coronária, de um fármaco com ação fibrinolítica, a estreptoquinase. Posteriormente, foi utilizada a circulação periférica venosa, e, a seguir, outros agentes fibrinolíticos também se mostraram eficazes, vários até mais. Chegou-se finalmente à reperfusão direta, mecânica, com o emprego de cateteres coronários, inicialmente apenas dilatando-se o local obstruído para finalmente alcançarmos os melhores resultados até o momento disponíveis com a liberação de stent com ou sem medicamentos eluídos.

Para que chegássemos a esse ponto foram importantes os avanços conseguidos em áreas correlatas: os estudos anatomopatológicos nos revelaram a cronologia dos fenômenos da oclusão coronária; os estudos experimentais e em humanos nos ensinaram o potencial de reduzir as áreas de necrose com a reabertura precoce da artéria coronária; e o grande avanço das técnicas diagnósticas, marcadores de necrose, eletrocardiografia, ecocardiografia e cineangiocoronariografia, marcador de referência para a confirmação diagnóstica, avaliação do risco, conduta a ser adotada e terapêutica ideal.

SELECIONANDO A TERAPIA DE REPERFUSÃO

A restauração do fluxo sanguíneo da artéria relacionada ao infarto é primordial para o salvamento do miocárdio e para a consequente redução da mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST. Esse conceito é de extrema importância principalmente nas primeiras horas de evolução do infarto, quando a quantidade de miocárdio que pode ser salva é maior. Entretanto, o benefício da reperfusão vai se perdendo com o progredir do tempo e por esse motivo a escolha do método e sua implementação devem ser decididos o mais rápido possível.

Os dados atualmente disponíveis na literatura indicam que a intervenção coronária percutânea é preferível quando realizada no tempo desejado por um operador experiente. No entanto, quando a intervenção coronária percutânea não está disponível no hospital, a escolha entre intervenção co-

ronária percutânea e terapia fibrinolítica pode depender do tempo de transferência para centro especializado, principalmente se o início dos sintomas for inferior a 3 horas.

Hospital com intervenção coronária percutânea

Se a intervenção coronária percutânea estiver disponível no tempo desejado e com equipe altamente treinada, esse modo de tratamento é o recomendado, com tempo porta-balão de 90 minutos. A terapia fibrinolítica pode ser preferível se o paciente se apresenta com até 3 horas do início da dor e o tempo da intervenção coronária percutânea estimado for acima de 90 minutos. Esse, porém, deve ser um fato de ocorrência infrequente em programas especializados de intervenção coronária percutânea¹.

Hospital sem intervenção coronária percutânea

Hoje em dia a decisão mais difícil de tomar quando um paciente se apresenta com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST na sala de emergência em um hospital sem intervenção coronária percutânea é sua transferência para um centro especializado ao invés de instituir a terapia fibrinolítica. Por causa da crítica relação entre tempo de apresentação dos sintomas e reperfusão da artéria relacionada ao infarto, essa decisão deve ser tomada o mais rápido possível ainda no pronto-socorro, seguindo os protocolos preestabelecidos da instituição. Esses protocolos devem ser individualizados para cada instituição, respeitando as particularidades regionais e facilidades de transferência do paciente, minimizando o retardo do início da terapia de reperfusão. Esses protocolos, portanto, devem incluir os itens descritos a seguir.

Tempo do início dos sintomas

a. Paciente com até 3 horas de início dos sintomas: estão na porção mais importante da curva de sobrevida vs. tempo de perfusão (Figura 1). Nesse estágio precoce, existe oportunidade para o salvamento substancial de miocárdio e a redução de mortalidade. Se existir demora na transferência ou na realização da intervenção coronária percutânea, poderá haver perda dessa janela oportunística. Assim, se a transferência resultar em tempo total de retardo relativo à intervenção coronária percutânea (tempo porta-balão menos tempo porta-agulha) superior a 90 minutos, o paciente terá maior benefício com a terapia fibrinolítica imediata até 30 minutos da apresentação clínica, a menos que haja contraindicação²⁻⁴. Mesmo que seja realizada terapia fibrinolítica, a angiografia com possível intervenção coronária percutânea poderá ser considerada na urgência (falha da terapia fibrinolítica ou reoclusão de risco) ou eletivamente (tratamento definitivo de pacientes que não atingiram fluxo coronário TIMI III). A

transferência de rotina de urgência para todos os pacientes que realizaram terapia fibrinolítica não é recomendada. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), na diretriz de 2008 (Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista – II Edição)⁵, recomenda expectativa de realizar intervenção coronária percutânea primária em até 90 minutos e com disponibilidade logística, reconhecida e ativa, de um sistema de transporte (aéreo ou rodoviário) com retardo de deslocamento entre o centro diagnóstico e o intervencionista inferior a 120 minutos.

ca não fornece benefício nesse intervalo de tempo. A intervenção coronária percutânea pode ser benéfica em pacientes sintomáticos ou instáveis hemodinamicamente; em pacientes assintomáticos, alguns estudos demonstraram melhora da função ventricular, mas nenhum mostrou benefício na mortalidade⁷⁻⁹. Recente metanálise com intervenção coronária percutânea na artéria relacionada ao infarto realizada tardiamente (12 horas a 60 dias) esteve associada a melhora significativa da função cardíaca e sobrevivida, porém deve ser analisada com extrema cautela pela heterogeneidade dos estudos incluídos na análise¹⁰.

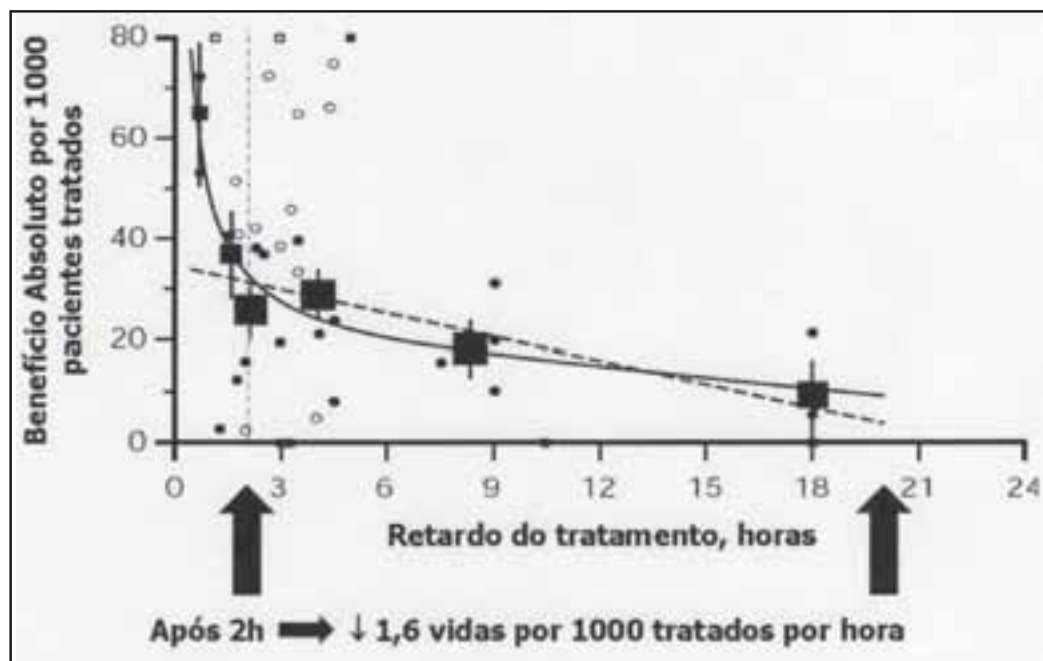


Figura 1. Importância do tempo para a terapia fibrinolítica na redução absoluta de mortalidade em 35 dias em mais de 50 mil pacientes. A sobrevivida é progressivamente reduzida com o aumento do retardo da terapia fibrinolítica; o benefício da terapia fibrinolítica é uma função linear e após 2 horas há redução de 1,6 vida por 1.000 tratamentos por hora de atraso. (Adaptado de Boersma et al.²)

b. Entre 3 e 12 horas: mais da metade dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST se apresentam nessa janela de tempo⁶. Em relação à terapia fibrinolítica, estão na porção mais baixa da curva de sobrevivida vs. tempo de perfusão. A intervenção coronária percutânea fornece maior eficácia e menor risco de acidente vascular cerebral e deve ser preferível à terapia fibrinolítica, respeitando o tempo porta-balão de 90 minutos.

c. Apresentação tardia (mais de 12 horas): terapia fibrinolíti-

ca não fornece benefício nesse intervalo de tempo. A intervenção coronária percutânea pode ser benéfica em pacientes sintomáticos ou instáveis hemodinamicamente; em pacientes assintomáticos, alguns estudos demonstraram melhora da função ventricular, mas nenhum mostrou benefício na mortalidade⁷⁻⁹. Recente metanálise com intervenção coronária percutânea na artéria relacionada ao infarto realizada tardiamente (12 horas a 60 dias) esteve associada a melhora significativa da função cardíaca e sobrevivida, porém deve ser analisada com extrema cautela pela heterogeneidade dos estudos incluídos na análise¹⁰.

a. aqueles com absoluta contraindicação para terapia fibrinolítica;

b. aqueles com significativa ou múltiplas contraindicações e risco estimado de hemorragia intracraniana $\geq 4\%$ (Tabela 1).

Retardo relativo à intervenção coronária percutânea (intervenção coronária percutânea - terapia fibrinolítica)

Esse termo é a diferença entre tempo estimado porta-balão (intervenção coronária percutânea) e tempo porta-agulha (terapia fibrinolítica). No geral, se esse tempo for maior que 60-90 minutos, elimina o benefício da intervenção coronária percutânea sobre terapia fibrinolítica¹¹ (Figura 2).

Risco da terapia fibrinolítica

A terapia fibrinolítica carrega grande risco de sangramentos maior ou menor comparada à intervenção coronária percutânea. O valor da terapia fibrinolítica di-

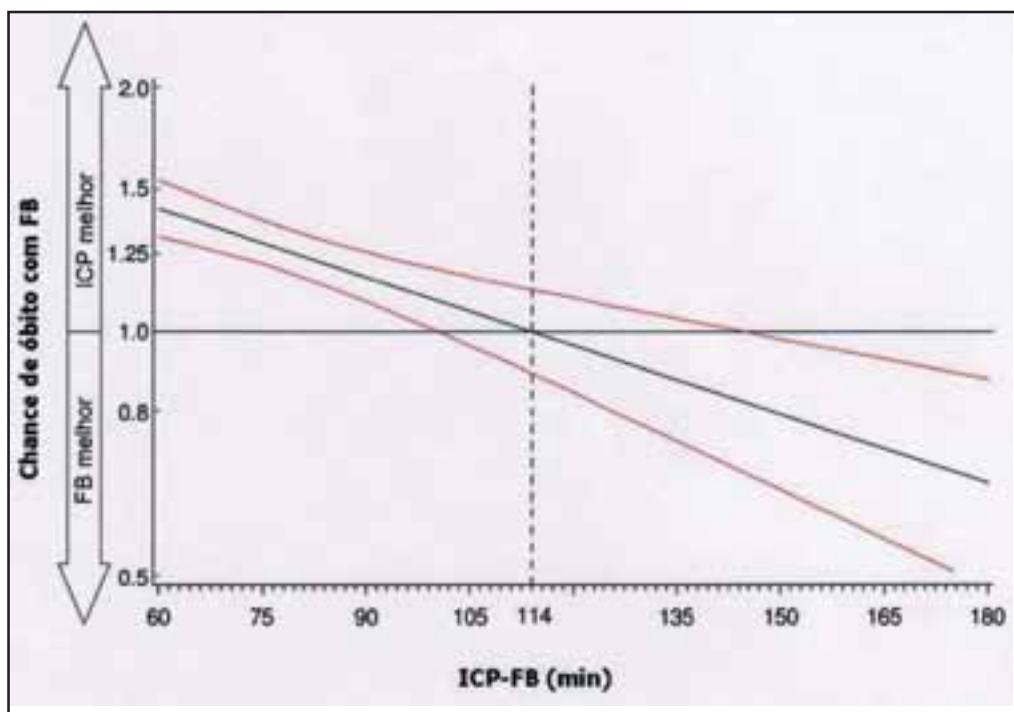


Figura 2. Análise multivariada estimando os efeitos da terapia de reperfusão com intervenção coronária percutânea ou terapia fibrinolítica baseada no aumento do tempo relacionada à intervenção coronária percutânea. Após correção para fatores do paciente e do hospital, o tempo no qual a chance de óbito para intervenção coronária percutânea se iguala à terapia fibrinolítica foi de 114 minutos. (Adaptado de Pinto et al.¹¹) FB = fibrinolítico; ICP = intervenção coronária percutânea.

Estimativa de risco do paciente

O benefício da intervenção coronária percutânea é maior que o da terapia fibrinolítica nos pacientes de alto risco e em choque cardiogênico. Dessa forma, a transferência para in-

tervenção coronária percutânea é geralmente favorecida nas seguintes situações^{1,15,16}:

a. Choque cardiogênico: representa um grupo único de alto risco. Existem evidências de que pode haver benefício a es-

Tabela 1 - Modelo de risco para hemorragia intracraniana do *Cooperative Cardiovascular Project* com terapia fibrinolítica

Fatores de risco*

Idade ≥ 75 anos
 Raça negra
 Sexo feminino
 História prévia de acidente vascular cerebral
 Pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg
 Peso ≤ 65 kg para mulheres e ≤ 80 kg para homens
 INR > 4 ou TP 24
 Uso de alteplase (vs. outro agente fibrinolítico)

Escore de risco

Taxa de hemorragia intracraniana (%)

0 ou 1	0,69
2	1,02
3	1,63
4	2,49
≥ 5	4,11

* Cada fator de risco conta 1 ponto. Os pontos são somados para determinar o escore de risco. (Adaptado de Brass et al.¹⁴).

ses pacientes com administração de terapia fibrinolítica e colocação de balão intra-aórtico antes da transferência para intervenção coronária percutânea. Esses procedimentos não devem atrasar a transferência para intervenção coronária percutânea de urgência¹⁷.

b. Insuficiência cardíaca significativa e edema pulmonar.

c. Aqueles classificados como de alto risco em modelos como Escore de Risco TIMI, entre outros.

Angiografia após terapia fibrinolítica

Existem duas razões principais para a realização de angiografia após terapia fibrinolítica antes da alta hospitalar:

- falha da terapia fibrinolítica ou reoclusão de risco, manifestadas por dor precordial persistente ou elevação de ST ou angina recorrentes;
- como procedimento de rotina para detectar os 40%-50% dos pacientes com suspeita de não terem obtido reperfusão e que, portanto, não tiveram benefício significativo com a terapia fibrinolítica¹⁸.

RESULTADOS

Reperusão farmacológica

Revisão sistemática de 9 estudos clínicos controlados com placebo envolvendo 58.600 pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio comparando com placebo demonstrou que a trombólise reduziu a mortalidade a curto prazo (trombólise 9,6% vs. placebo 11,5%; RR 0,82; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 0,77-0,87), com maior benefício no subgrupo com elevação do segmento ST (RR 0,79) ou bloqueio de ramo (RR 0,75). A mortalidade foi reduzida em todos os tipos de infarto, sendo, entretanto, maior no infarto anterior (ARR 3,7%) quando comparada com o infarto inferior (ARR 0,8%) ou infartos em outras zonas (ARR 2,7%)¹⁹.

O retardo para o início do tratamento relacionou-se com o resultado. Quanto mais precoce a administração do trombolítico após o início dos sintomas, menor a mortalidade. Para cada hora de retardo a redução absoluta de risco era diminuída em 0,16%^{20,21}.

Agentes fibrinolíticos

A fibrinólise é mediada pela plasmina, protease sérica não específica que degrada o coágulo contendo fibrina e fibrinogênio, rompendo o trombo em evolução.

Os agentes fibrinolíticos são todos ativadores do plasminogênio, diretos ou indiretos, transformando a pró-enzima plasminogênio em plasmina. A plasmina degrada várias proteínas, incluindo fibrina, fibrinogênio, protrombina e fatores V e VII.

Os fibrinolíticos mais utilizados no mundo são estreptoquinase, alteplase, tenecteplase e reteplase, este último não disponível no Brasil (Tabela 2).

a. Estreptoquinase: é uma proteína bacteriana com 415 aminoácidos, derivada do *Streptococcus* beta-hemolítico. A estreptoquinase, administrada habitualmente em 60 minutos, embora com menor poder fibrinolítico, é ainda largamente utilizada pelo seu baixo custo. Entretanto, é antigênica, com a formação de anticorpos, o que impede readministrações em casos de não-reperusão. Tem pouca especificidade pela fibrina, o que leva, em doses clínicas, a importante efeito lítico sistêmico.

b. Alteplase (ativador tecidual do plasminogênio – tPA): é uma enzima que ocorre naturalmente (protease), produzida por uma série de tecidos, incluindo células endoteliais, e por método recombinante. Ao contrário da estreptoquinase, é fibrinosspecífica e com afinidade aumentada pelo plasminogênio. É uma enzima fraca na ausência do fibrinogênio, mas a fibrina aumenta a taxa de ativação do plasminogênio. A combinação com fibrina permite a fixação do tPA ao trombo, com consequente lise. Tem meia-vida curta (três a quatro minutos). Por não produzir lise sistêmica, geralmente é necessário heparina endovenosa por pelo menos 24 horas para manter o vaso aberto e prevenir a reoclusão. Em contraste com a estreptoquinase, a alteplase resulta em menor depleção do fibrinogênio e não está associada a efeitos alérgicos ou hipotensão.

c. Tenecteplase: é uma versão geneticamente modificada do alteplase por uma tripla modificação na molécula primitiva, que aumenta a meia-vida plasmática, a ligação à fibrina, e a resistência ao inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). Isso permite a administração em bolo, sendo tenecteplase o fibrinolítico mais fibrinosspecífico até hoje desenvolvido.

d. Reteplase: é um fibrinolítico de terceira geração, também derivado do alteplase. A mutação da molécula original reduz o *clearance* plasmático, permitindo a administração em duplo bolo, embora a fibrinosspecificidade seja inferior à do tenecteplase. Até o momento, esse fibrinolítico não é comercialmente disponível no Brasil.

Outros fibrinolíticos, também não disponíveis no País e menos utilizados, foram desenvolvidos: saruplase, derivado da pró-uroquinase; lanoteplase (nPA), outro derivado do alteplase por manipulação genética, levou ao aumento das hemorragias cerebrais, o que impediu sua comercialização; e estafiloquinase, derivado do *Staphylococcus aureus*²¹.

Contraindicações

Estima-se que 20% a 30% dos pacientes têm contraindicação para terapia fibrinolítica²² (Tabela 3).

Tabela 2 - Fibrinolítico, dosagem e terapia antitrombótica¹

	Tratamento	Terapia antitrombótica
Estreptoquinase (SK)	1,5 milhão de unidades em 100 ml de soro glicosado a 5% ou solução salina a 0,9% em 30-60 minutos	Anticoagulantes por pelo menos 48 horas e, preferencialmente, durante toda a internação do evento, até o oitavo dia.
Alteplase (tPA)	15 mg por via endovenosa em bolo, 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)	Anticoagulantes por pelo menos 48 horas e, preferencialmente, durante toda a internação do evento, até o oitavo dia.
Retepase (r-PA)	10 unidades + 10 unidades por via endovenosa em duplo bolo, separados por 30 minutos entre as doses	Anticoagulantes por pelo menos 48 horas e, preferencialmente, durante toda a internação do evento, até o oitavo dia.
Tenecteplase (TNK-tPA)	Bolo único de 30 mg se o peso corporal for < 60 kg; 35 mg se entre 60 kg e < 70 kg; 40 mg se entre 70 kg e < 80 kg; 45 mg se entre 80 kg e < 90 kg; e 50 mg se > 90 kg de peso	Anticoagulantes por pelo menos 48 horas e, preferencialmente, durante toda a internação do evento, até o oitavo dia.

Aspirina deve ser administrada a todos, desde que não haja contraindicação a seu uso.

Tabela 3 - Contraindicações para fibrinólise no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST¹

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Hemorragia intracerebral prévia	Antecedentes de hipertensão arterial crônica, grave, mal controlada
Lesões estruturais cerebrovasculares prévias (por exemplo, malformação arteriovenosa)	Hipertensão arterial grave e não controlada na apresentação (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg)
Neoplasia intracraniana prévia conhecida (primária ou metastática)	Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10 minutos) ou grande cirurgia (dentro de 3 semanas)
Acidente vascular cerebral isquêmico nos últimos 3 meses, excetuando-se o acidente isquêmico cerebral com menos de 3 horas	Sangramento interno recente (dentro de 2 a 4 semanas)
Suspeita de dissecação aórtica	Punção vascular não compressiva
Sangramento ativo por doença hemorrágica (exceto menstruação)	Para estreptoquinase: exposição prévia (> 5 dias) ou reação alérgica prévia a esse agente
	Gravidez
	Úlcera péptica ativa
	História prévia de acidente vascular cerebral isquêmico (> 3 meses), demência ou afecção intracraniana conhecida não relatada nas contraindicações absolutas
	Uso corrente de anticoagulantes orais: quanto maior o INR, maior o risco de sangramento

Marcadores de reperfusão

Os principais marcadores utilizados para estabelecer a eficácia da terapia fibrinolítica são:

- Classificação fluxo TIMI: caracteriza o fluxo sanguíneo na artéria relacionada ao infarto pela angiografia coronária. Fluxo normal TIMI III com 60-90 minutos após terapia fibrinolítica é um marcador de bom prognóstico, enquanto fluxo TIMI 0-I (ausência de fluxo) tem prognóstico semelhante ao TIMI II (fluxo lento)¹⁸.
- Perfusão do tecido miocárdico: apesar da patência epicárdica da coronária, alguns pacientes apresentam redução significativa do fluxo sanguíneo coronário anterógrado, chamado de fenômeno *no reflow* (disfunção microvascular), definido em estudos clínicos como fluxo TIMI ≤ 2 na ausência de obstrução macrovascular²³.
- Resolução do segmento ST: redução de pelo menos 50% da elevação inicial do segmento ST no eletrocardiograma de 60-90 minutos é considerada marcador clínico de reperfusão¹.
- Depressão persistente do segmento ST nas derivações do eletrocardiograma não relacionadas ao infarto antes da alta hospitalar é um marcador de mau prognóstico²⁴.
- Ausência de ondas Q após terapia fibrinolítica é um marcador de bom prognóstico²⁵.
- Marcadores bioquímicos: para detecção de reperfusão, aumento e queda rápidos de creatina quinase fração MB (CK-MB) ou mioglobina são preferíveis aos marcadores de longa duração, como as troponinas²⁶.
- Tamanho do infarto detectado por vários métodos, incluindo ecocardiograma e por 99m-Tc sestamibi²⁷.
- Arritmias de reperfusão, principalmente ritmo idioventricular acelerado, enquanto taquicardia ventricular e fibrilação ventricular estão associadas a oclusão da artéria relacionada ao infarto²⁸.

Esses marcadores demonstraram seu papel individual, mas a melhor estratégia é a utilização de múltiplos marcadores não-invasivos para tentar identificar pacientes com evidência angiográfica de falha da terapia fibrinolítica e que são candidatos a angioplastia de resgate²⁹.

Intervenção coronária percutânea primária

A intervenção coronária percutânea primária é a utilização do cateter-balão ou do 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 melhor opção para a obtenção da reperfusão coronária, se iniciada até 90 minutos após o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio³⁰⁻³⁴. Para os pacientes com contraindicação para fibrinólise ou na

vigência do choque, a intervenção coronária percutânea primária é a opção preferencial³⁵⁻³⁸.

Os critérios de inclusão para a realização de intervenção coronária percutânea primária são amplos, favorecendo quase todos os pacientes acometidos pelo infarto agudo do miocárdio. A cinecoronariografia realizada imediatamente antes do procedimento terapêutico determina os critérios de exclusão^{31,33}:

- Impossibilidade de identificar com clareza o vaso coronário responsável pelo infarto.
- Infarto relacionado à oclusão de ramos secundários responsáveis pela irrigação de pequenas áreas do miocárdio.
- Estenose grave no tronco da coronária esquerda (obstrução > 60%) não protegido por anastomose cirúrgica prévia, associado a oclusão da artéria descendente anterior ou da artéria circunflexa.
- Presença de doença coronária multiarterial grave em paciente assintomático, com o vaso-alvo com fluxo coronário TIMI grau 3, evidenciando indicação para revascularização cirúrgica do miocárdio.
- Constatação de fluxo coronário normal (TIMI grau 3), associado a estenose coronária < 70%, no vaso-alvo.

Comparação com fibrinolíticos

Inúmeras séries consecutivas, registros e ensaios randomizados comprovaram as vantagens desse método, se comparado à fibrinólise. A intervenção coronária percutânea 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 acidente vascular cerebral³⁹⁻⁴⁴.

Até o momento, 23 ensaios compararam os dois métodos agregados em uma revisão sistemática^{43,44}. Ao final dos primeiros 30 dias, a intervenção coronária percutânea primária reduziu a mortalidade, o reinfarto e o acidente vascular cerebral. A estreptoquinase foi utilizada em 1.837 pacientes e o gradiente favorável à redução da mortalidade foi ainda maior para a intervenção coronária percutânea.

Intervenção coronária percutânea primária utilizando stent coronário

O implante de stents coronários pode ser efetivado com segurança, de acordo com o perfil angiográfico de cada caso. Sua utilização diminuiu significativamente as taxas de nova revascularização do vaso-alvo tardias, porém sem reduzir a mortalidade ou o reinfarto, quando comparado com a aplicação do cateter-balão⁴⁵.

Não é recomendado implantar stent coronário na vigência de infarto agudo do miocárdio quando:

- a lesão-alvo envolve o tronco da coronária esquerda;
- há evidência de provável oclusão de ramo secundário calibroso (> 3,0 mm), não passível de tratamento percutâneo;
- há forte possibilidade de ocorrência do fenômeno de *no reflow*, quando do implante do stent em vasos com grande quantidade de trombo não tratado adequadamente (defeito de enchimento globular duas vezes maior que o diâmetro de referência do vaso-alvo);
- há tortuosidade e/ou calcificação de grau grave que impedem a progressão da endoprótese até a lesão-alvo.

Mais recentemente, a aplicação dos stents eluídos com medicamentos foi também estendida aos pacientes infartados. Essa nova geração de endopróteses impede ou reduz a divisão celular no local do implante (lesão-alvo), promovendo taxas ainda menores de reestenose. As séries ainda são pequenas. A maior delas (186 pacientes) evidenciou segurança no procedimento com stent com sirolimus, com ausência de trombose das endopróteses, e elevada eficácia tardia, com taxa de revascularização tardia pequena⁴⁶. A única recomendação é o maior tempo na administração dos tienopiridínicos (principalmente clopidogrel) mais aspirina, após o implante, por até um ano⁵.

Suporte de equipe de cirurgia cardíaca

Na vigência do infarto agudo do miocárdio, o procedimento pode ser realizado sem suporte cirúrgico presencial, desde que exista um sistema de suporte à distância, funcional e ativo, com sua ativação com retardo inferior a 60 minutos⁴⁷⁻⁴⁹.

Indicações de transferência para realização da intervenção coronária percutânea primária

A viabilidade da criação de um sistema de transferência amplo suficiente para atender às diversas comunidades ainda é um desafio a ser implementado. Necessidade de inte-

gração multiprofissional, que proporcionará a redução do retardo para o tratamento com a intervenção coronária percutânea primária, com altos níveis de segurança e evidenciando conquistas expressivas na oferta de um tratamento mais eficaz para o infarto agudo do miocárdio, com morbidade e mortalidade semelhantes às daqueles infartados submetidos a intervenção coronária percutânea primária em um centro terciário⁵⁰⁻⁵².

De acordo com a última diretriz da SBC, os pacientes preferenciais para a transferência são:

- Início dos sintomas do infarto agudo do miocárdio superior a 3 horas até 12 horas.
- Contraindicação para fibrinólise.
- Expectativa da transferência, do diagnóstico até o início da intervenção coronária percutânea primária, inferior a 120 minutos.
- Transporte rodoviário ou aéreo em ambiente de terapia intensiva, com monitoramento médico treinado.

Comparação entre as estratégias de reperfusão

A Tabela 4 resume as principais vantagens e desvantagens entre o tratamento medicamentoso com fibrinolíticos e o tratamento mecânico com o uso de intervenção coronária percutânea⁵³.

Revascularização cirúrgica primária

Durante a evolução do infarto agudo do miocárdio, a opinião predominante atualmente é de que a revascularização cirúrgica deva se limitar a pacientes que tenham anatomia coronária favorável, que tenham sido contraindicados 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.

Tabela 4 - Principais características entre os procedimentos de reperfusão

	Fibrinolítico	Angioplastia de resgate	Angioplastia primária
Tempo da admissão até a recanalização da artéria relacionada ao infarto	1-3 horas após o início do fibrinolítico	Tempo do início do fibrinolítico mais 2 horas	20-60 minutos
Fluxo TIMI 3	55%-60%	85%	95%
Fibrinólise sistêmica	Sim	Sim	Não
Laboratório de hemodinâmica e pessoal especializado disponível	Não	Sim	Sim
Custo	Baixo	Maior	Maior

A eficácia da revascularização cirúrgica indicada em caráter de emergência no tratamento de pacientes portadores de choque cardiogênico, complicando a evolução do infarto agudo do miocárdio, é controversa⁵⁴⁻⁵⁶. No entanto, os resultados do estudo *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock* (SHOCK) definiram um pouco melhor o emprego desse procedimento⁵⁷, que deve ser indicado na presença de choque cardiogênico ape-

nas quando os outros tipos de intervenção tenham falhado ou tenham sido contraindicados. 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 angioplastia percutânea.

RESUMO

Estratégias de reperfusão no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

Duração dos sintomas	Retardo relativo à intervenção coronária percutânea*		
	< 60 minutos	60-90 minutos	> 90 minutos
< 3 horas	ICP	ICP	TFB
3 a 12 horas	ICP	ICP	TFB
> 12 horas	ICP (considerar)	ICP (considerar)	ICP (considerar)

* Diferença entre tempo porta-balão e tempo porta-agulha.

ICP = intervenção coronária percutânea; TFB = terapia fibrinolítica.

DIRETRIZES

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia –
III Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio (2004)⁵⁸

Procedimento Fibrinolíticos	Classe	Nível de evidência
Dor sugestiva de infarto agudo do miocárdio < 75 anos – Duração > 20 minutos e < 12 horas não responsiva a nitrato sublingual Eletrocardiograma – Supradesnivelamento do segmento ST > 1 mm em pelo menos 2 derivações precordiais contíguas ou 2 periféricas adjacentes – Bloqueio de ramo (novo ou presumivelmente novo) Impossibilidade de realizar reperfusão mecânica em tempo adequado Ausência de contraindicação absoluta Em hospitais sem recursos para realizar imediata intervenção coronária (dentro de 90 minutos)	I	A
Acima de 75 anos (preferencialmente SK)	IIa	B

SK = estreptoquinase.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008)⁵

Intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	Recomendação	Nível de evidência
Pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com sintomas iniciados < 12 horas e com a viabilidade de efetivar o procedimento com retardo < 90 minutos após o diagnóstico*	I	A
Transferência para um centro de cardiologia intervencionista dos infartados com contraindicação formal para a fibrinólise, com retardo superior a 3 horas do início dos sintomas, expectativa de realizar intervenção coronária percutânea primária < 90 minutos e com disponibilidade logística, reconhecida e ativa, de um sistema de transporte (aéreo ou rodoviário) com retardo de deslocamento entre o centro diagnóstico e o intervencionista < 120 minutos	I	A
Transferência de um centro clínico para um de cardiologia intervencionista de todos os infartados com disponibilidade logística, reconhecida e ativa, de um sistema de transporte (aéreo ou rodoviário) com retardo de deslocamento entre o centro diagnóstico e o intervencionista < 120 minutos	IIa	A
Submeter pacientes infartados a transferência para um centro de cardiologia intervencionista sem a devida preparação logística para a execução dessa prescrição e/ou diante de expectativa de retardo > 120 minutos	III	A

* Suporte cirúrgico presencial não é obrigatório, desde que exista um sistema de suporte à distância, funcionando e ativo, com sua ativação com retardo inferior a 60 minutos; a classificação recomenda que os centros intervencionistas pratiquem mais de 75 casos de intervenção coronária percutânea/ano e mais de 12 casos no infarto agudo do miocárdio/ano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Jan 15;117(2):296-329.
2. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: re-appraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996 Sep 21;348(9030):771-5.
3. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(24):2733-41.
4. Antman EM. Time is muscle: translation into practice. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 7;52(15):1216-21.
5. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6 Supl 1):1-58.
6. McGinn AP, Rosamond WD, Goff DC Jr, Taylor HA, Miles JS, Chambless L. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from

- 1987-2000. *Am Heart J.* 2005 Sep;150(3):392-400.
7. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2395-407.
 8. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di PF, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jun 15;293(23):2865-72.
 9. Steg PG, Thuaiere C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004 Dec;25(24):2187-94.
 10. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 4;51(9):956-64.
 11. 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 Nov 7;114(19):2019-25.
 12. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation.* 1995 Nov 15;92(10):2811-8.
 13. Huynh T, Cox JL, Massel D, Davies C, Hilbe J, Warnica W, et al. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic therapy in unselected community patients: a report from the FASTER II project. *Am Heart J.* 2004 Jul;148(1):86-91.
 14. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke.* 2000 Aug;31(8):1802-11.
 15. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, Mortensen LS, Andersen HR, Nielsen TT, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation.* 2005 Sep 27;112(13):2017-21.
 16. Kent DM, Schmid CH, Lau J, Selker HP. Is primary angioplasty for some as good as primary angioplasty for all? *J Gen Intern Med.* 2002 Dec;17(12):887-94.
 17. French JK, Feldman HA, Assmann SF, Sanborn T, Palmeri ST, Miller D, et al. Influence of thrombolytic therapy, with or without intra-aortic balloon counterpulsation, on 12-month survival in the SHOCK trial. *Am Heart J.* 2003 Nov;146(5):804-10.
 18. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996 Jul 1;78(1):1-8.
 19. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet.* 1994 Feb 5;343(8893):311-22.
 20. French JK, Hyde TA, Patel H, Amos DJ, McLaughlin SC, Webber BJ, et al. Survival 12 years after randomization to streptokinase: the influence of thrombolysis in myocardial infarction flow at three to four weeks. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jul;34(1):62-9.
 21. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997 Mar 20;336(12):847-60.
 22. Cannon CP, Bahit MC, Haugland JM, Henry TD, Schweiger MJ, McKendall GR, et al. Underutilization of Evidence-Based Medications in Acute ST Elevation Myocardial Infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 9 Registry. *Crit Pathw Cardiol.* 2002 Mar;1(1):44-52.
 23. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Oct;36(4):1202-9.
 24. Bellotti G, Rochitte CE, de Albuquerque CP, Lima JA, Lopes N, Kalil-Filho R, et al. Usefulness of ST-segment depression in predicting prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997 May 15;79(10):1323-8.
 25. Goodman SG, Langer A, Ross AM, Wildermann NM, Barbagelata A, Sgarbossa EB, et al. Non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy: angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries-I angiographic substudy. GUSTO-I Angiographic Investigators. *Circulation.*

- 1998 Feb 10;97(5):444-50.
26. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM, Wybenga DR, Fischer GA, Grudzien C, et al. Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) 10B. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Sep;34(3):739-47.
 27. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000 Jan 4;101(1):101-8.
 28. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, Frederick MM, Podrid PJ. Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Dec;22(7):1773-9.
 29. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, Tanasijevic M, et al. Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *Am J Cardiol.* 2001 Aug 15;88(4):353-8.
 30. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2003 Mar 8;361(9360):847-58.
 31. Van de WF, 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 Jan;24(1):28-66.
 32. 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 Sep;34(3):890-911.
 33. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? *Circulation.* 2003 May 27;107(20):2538-42.
 34. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA.* 2000 Jun 14;283(22):2941-7.
 35. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, LeBauer EJ, Katz JD, Kelly TA, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 1991 Jan 1;67(1):7-12.
 36. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Sep;26(3):668-74.
 37. 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 Aug 26;341(9):625-34.
 38. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA.* 2001 Jan 10;285(2):190-2.
 39. O'Keefe JH Jr, Bailey WL, Rutherford BD, Hartzler GO. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol.* 1993 Dec 16;72(19):107G-15G.
 40. Mattos LA, Cano MN, Maldonado G, Feres F, Pinto IM, Tanajura LF, et al. Emprego da angioplastia coronária no infarto agudo do miocárdio sem o uso prévio de agentes trombolíticos. Análise de 201 pacientes. *Arq Bras Cardiol.* 1990 Nov;55(5):279-86.
 41. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol.* 2000 Dec;36(7):2064-71.
 42. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jun 1;37(7):1827-35.

43. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13-20.
44. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):47-57.
45. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2001 Aug 1;88(3):297-301.
46. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):704-8.
47. King SB III, 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 Jan 15;117(2):261-95.
48. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Apr 17;287(15):1943-51.
49. Dehmer GJ, Kutcher MA, Dey SK, Shaw RE, Weintraub WS, Mitchell K, et al. Frequency of percutaneous coronary interventions at facilities without on-site cardiac surgical backup – a report from the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am J Cardiol*. 2007 Feb 1;99(3):329-32.
50. 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 Aug 14;116(7):721-8.
51. 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 Jan 17;358(3):231-40.
52. 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 Nov 28;298(20):2371-80.
53. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: ST segment elevation myocardial infarction. *Br Med J*. 2003 Jun 21;326(7403):1379-81.
54. Allen BS, Buckberg GD, Fontan FM, Kirsh MM, Popoff G, Beyersdorf F, et al. Superiority of controlled surgical reperfusion versus percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 May;105(5):864-79.
55. Dauerman HL, Goldberg RJ, White K, Gore JM, Sadiq I, Gurfinkel E, et al. Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 2002 Oct 15;90(8):838-42.
56. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*. 1992 Jun;85(6):2110-8.
57. 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 Feb 1;91(3):873-81.
58. Piegas L. III Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 Supl IV:1-86.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: ABORDAGEM E TRATAMENTO NA SALA DE EMERGÊNCIA

PARTE 2: TRATAMENTO ADJUVANTE

LUCIANO MOREIRA BARACIOLI¹, FELIPE GALLEGO LIMA¹, JOSÉ CARLOS NICOLAU¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):175-86
RSCESP (72594)-1776

Grandes avanços ocorreram no conhecimento da fisiopatologia e no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST em tempos recentes; porém, a morbidade e a mortalidade dessa doença ainda são um grande desafio, apesar dos índices decrescentes observados a partir dos anos 60, quando do início da implantação das Unidades Coronárias de Terapia Intensiva. A partir da década de 80, credita-se a diminuição da mortalidade observada no infarto agudo do miocárdio, fundamentalmente, ao desenvolvimento dos métodos terapêuticos de recanalização/reperusão coronária, inicialmente terapia fibrinolítica e, mais recentemente, intervenção coronária percutânea primária. Assim, promover a recanalização coronária precoce, seja mecânica (preferencialmente) ou farmacológica, permanece como o maior objetivo nos pacientes com infarto agudo do miocárdio até 12 horas de evolução. Por outro lado, tão importante quanto o uso das terapêuticas de recanalização, impõe-se a utilização da terapêutica adjuvante, no sentido de otimizar a própria qualidade da recanalização, e/ou no sentido de manter a patência do vaso culpado, e/ou com o intuito de melhorar o remodelamento ventricular esquerdo, prevenindo dessa forma o desenvolvimento da falência de bomba. Nesta revisão será dado destaque para as medidas gerais iniciais e para as terapêuticas medicamentosas, como antiplaquetários, anticoagulantes, anti-iscêmicos, hipolipemiantes e hipoglicemiantes.

Descritores: Infarto agudo do miocárdio. Terapia adjuvante. Antitrombóticos.

ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: APPROACH AND MANAGEMENT IN THE EMERGENCY ROOM PART 2: ADJUVANT DRUG THERAPY

Great advancements have taken place in the knowledge of the physiopathology and the treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction (AMI) in recent times. However the morbi-mortality of this illness still remains a great challenge, despite the observed decreasing index since the 60's when the implementation of the Intensive Coronary Units started. Since the 80's, a reduction in the mortality observed in AMI is credited basically to the development of the strategies for coronary recanalization/reperfusion, initially fibrinolytic therapy and, more recently, primary percutaneous coronary intervention. Therefore, promoting early coronary reperfusion, either through invasive strategy (preferential) or pharmacological, remains as the greater objective in patients with AMI up to 12 hours of evolution. On the other hand, just as important as the use of the therapy for recanalization, is the use of the adjuvant drug therapy, as far as to optimize the proper quality of the recanalization, and/or as far as to keep the patency of the culprit vessel, and/or with intention to improve the left ventricular remodeling thus preventing the development of the heart failure. In this revision, special attention will be given to initial general measures and drug therapy such as antiplatelets, anticoagulants, and anti-ischemic, and lipid and glucose managements.

Key words: Acute myocardial infarction. Drug therapy, adjuvant. Antithrombotic agents.

¹ Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda (UCCA) – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Luciano Moreira Baracioli – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2º andar – sala 12 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-000

INTRODUÇÃO

Já desde o final da década de 1970 e início da de 1980 sabe-se que quanto mais tempo se passa entre o início dos sintomas e a recanalização do paciente com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, a partir do início dos sintomas, menor o benefício. A partir desse conceito clássico, obviamente a abordagem do paciente com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST na sala de emergência passa pela realização imediata do eletrocardiograma (tempo porta-eletrocardiograma de 10 minutos), no sentido de rapidamente ter o diagnóstico estabelecido. Caso o paciente esteja dentro do prazo eficaz, deve ser submetido imediatamente a alguma forma de terapêutica de recanalização (fibrinolítico ou angioplastia primária). Nesta revisão, que levou em consideração medicamentos comercializados em nosso meio ou em vias de, será descrito o tratamento adjuvante à recanalização, envolvendo medidas gerais, tratamento antitrombótico (antiplaquetários e anticoagulantes), tratamento anti-iskêmico (nitratos, betabloqueadores e antagonistas de canais de cálcio), inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e, por fim, hipolipemiantes e controle glicêmico. As recomendações contidas no documento tiveram como base diretrizes nacionais e internacionais sobre o assunto¹⁻³.

MEDIDAS GERAIS

Entre as medidas gerais, destacam-se:

- Repouso no leito.
- Acesso vascular periférico (preferencialmente em membro superior esquerdo).
- Monitorização eletrocardiográfica contínua, no sentido de detectar arritmias que exijam tratamentos imediatos ou mesmo alterações do segmento ST que possam sugerir novos eventos isquêmicos.
- Oxigenoterapia: a administração de oxigênio é baseada em estudos experimentais que sugerem redução do tamanho do infarto com essa terapia⁴. Entretanto, apesar de ser uma prática consagrada em todo o mundo, não existem evidências definitivas de benefício na redução da morbidade e da mortalidade, a menos que haja hipoxemia, como nos casos de edema pulmonar agudo, grave disfunção ventricular ou instabilidade hemodinâmica. Assim, deve-se iniciar a administração de oxigênio de rotina nas primeiras 3 a 6 horas, que deverá ser mantida após esse prazo caso haja hipoxemia (saturação de oxigênio $\leq 90\%$)^{1,2}.
- Analgesia: o controle da dor torácica no paciente com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do

segmento ST é parte fundamental do tratamento, uma vez que, principalmente quando intensa, exacerba a hiperatividade simpática presente nesses casos. A morfina permanece como analgésico de escolha nos casos de infarto agudo do miocárdio, porque, além de promover alívio da dor, reduz a ansiedade e causa vasodilatação arterial, reduzindo a liberação de catecolaminas, o consumo do oxigênio e a demanda metabólica. Infelizmente, observa-se em todo o mundo uma tendência à subutilização da morfina, em decorrência do uso de baixas doses, ou à opção por não fazer analgesia para ter o controle da dor como parâmetro de resposta à reperfusão coronária e aos medicamentos anti-iskêmicos. O uso imediato de morfina, logo após o diagnóstico, deve ser feito com pequenas doses (2 mg a 4 mg) por via intravenosa (IV), acrescentando-se 2 mg a 4 mg IV a cada 5 a 15 minutos, até a dose máxima de 25 mg a 30 mg. Anti-inflamatórios não-hormonais (exceto o ácido acetilsalicílico), seja os não-seletivos ou mesmo os COX2 seletivos, não devem ser administrados no período de internação do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, pelo aumento do risco de óbito, reinfarto, hipertensão, falência cardíaca e ruptura miocárdica¹⁻³.

- Sedação leve com diazepam na dose de 5 mg a 10 mg a cada 8 horas, caso a utilização da morfina não seja eficaz em relação à ansiedade do paciente.

ANTITROMBÓTICOS

A doença arterial coronária, embora seja uma doença multifatorial, costuma ter como base o processo inflamatório, presente em todas as fases da aterogênese, desde a formação da placa até sua instabilização. A placa aterosclerótica, em sua fase mais tardia, apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: o núcleo lipídico (altamente trombogênico), pouco denso, e a capa fibrosa (componente fibroso), que quanto mais espessa menos propensa a ruptura. Após a ruptura da capa fibrosa, mecanismo responsável pela maior parte dos infartos agudos do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, a exposição e o contato do material intraplaca com a corrente sanguínea desencadeiam uma sucessão de eventos que culminam com a formação de trombo fibrino-plaquetário, responsável pela oclusão do vaso coronário. Um dos principais mecanismos dessa cascata de eventos é a agregação das plaquetas, que pode ser total ou parcialmente inibida pelos agentes antiplaquetários. O uso dos antiplaquetários e dos antitrombóticos, em associação ao fibrinolítico, visa fundamentalmente a aumentar a patência coronária, diminuir a chance do reinfarto e melhorar o fluxo na microcirculação.

Antiplaquetários

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico bloqueia a enzima cicloxigenase, derivada do ácido araquidônico, causando imediata inibição de seus derivados, fundamentalmente o tromboxano A₂ (vasoconstritor e pró-agregante) e a prostaglandina (vasodilatador e antiagregante plaquetário).

As evidências quanto aos benefícios da utilização do ácido acetilsalicílico já estão bem estabelecidas desde o final da década de 1980, quando a publicação do estudo *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)*⁵, com cerca de 17 mil pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, demonstrou redução de 23% na mortalidade aos 35 dias com a utilização do ácido acetilsalicílico isoladamente (ganho muito próximo ao obtido com o uso isolado da estreptoquinase) e de 42% quando utilizada a associação ácido acetilsalicílico e estreptoquinase. Esse agente continua sendo o antiplaquetário de escolha em todas as formas de coronariopatias obstrutivas, pelas sólidas evidências científicas que comprovam sua eficácia e segurança, e pela excelente relação custo-efetividade.

O ácido acetilsalicílico, portanto, deve ser a primeira medicação a ser ministrada a todos os pacientes com suspeita de coronariopatia aguda, mesmo antes da realização do eletrocardiograma. A dose recomendada é de 200 mg (macerado) na sala de emergência, seguidos de 200 mg/dia durante a internação e de 100 mg diários indefinidamente, independentemente da terapia de reperfusão utilizada.

Clopidogrel

Após a ativação plaquetária, ocorre produção da adenosina difosfato, que promove a exposição do receptor glicoproteico IIb/IIIa, presente na superfície das plaquetas, tornando possível sua ligação com o fibrinogênio, o que vai propiciar o desenvolvimento da cascata da agregação plaquetária. Os derivados tienopiridínicos, ticlopidina e clopidogrel, inibem a ação da adenosina difosfato, interferindo na ligação entre o receptor glicoproteico IIb/IIIa e o fibrinogênio, inibindo assim uma das vias de agregação plaquetária.

Apesar dos excelentes resultados obtidos com o ácido acetilsalicílico no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, alguns problemas ainda persistiam: pelo menos 25% dos pacientes tratados com fibrinolítico e aspirina permaneciam com a artéria “culpada” ocluída; os percentuais de reoclusão permaneciam altos e frequentemente relacionados à presença de trombo residual; mais de 40% dos pacientes em que se obtinha fluxo TIMI 3 pela artéria “culpada” permaneciam com algum grau de alteração do fluxo sanguíneo na microcirculação. Assim, desenvolveu-se um racional no sentido de ser

testado o papel do clopidogrel em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a fibrinolítico e aspirina, pois tal medicamento poderia: aumentar os índices de recanalização precoce (principalmente com o uso de dose de ataque) e de patência tardia; melhorar a qualidade da recanalização (melhor fluxo sanguíneo pela artéria “culpada”); reduzir os índices de reinfarto; reduzir a carga trombótica; e melhorar a perfusão miocárdica (microcirculação).

Dois importantes estudos utilizando clopidogrel foram desenvolvidos no sentido de avaliar tal hipótese. No estudo *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY-TIMI 28)*⁶ foram randomizados 3.500 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, submetidos a fibrinólise (fibrinolítico específico ou não) e ácido acetilsalicílico, para receberem placebo ou clopidogrel (dose inicial de 300 mg, seguida de 75 mg/dia). A meta principal do estudo foi analisar, nos dois grupos, as incidências do desfecho composto de artéria “culpada” ocluída, óbito e reinfarto até a realização da coronariografia ou até a alta hospitalar (o que ocorresse primeiro). Como resultado, obteve-se incidência do desfecho composto (meta principal do estudo) 36% menor no grupo clopidogrel em relação ao grupo placebo, diferença altamente significativa (NNT = 16; p = 0,0000036). Todas as análises de subgrupos pré-especificados foram favoráveis ao clopidogrel, o que significa que nenhum subgrupo teve malefício com a utilização desse fármaco. Além disso, houve aumento de 36% na incidência de pacientes com fluxo TIMI-3 (p < 0,001), denotando melhora da qualidade da recanalização, e diminuição de 27% na incidência de pacientes com presença de trombo intracoronário (p < 0,001), sempre a favor do grupo tratado. Em relação a eventos clínicos, houve diminuição de 20% (NNT = 36; p = 0,026) na incidência de óbito cardiovascular, reinfarto e isquemia recorrente necessitando de revascularização urgente. Por outro lado, de forma até certo ponto surpreendente, já que publicações prévias demonstrando benefício com o uso de antitrombóticos invariavelmente se acompanhavam de aumento dos índices de sangramento, no CLARITY-TIMI 28 as incidências dessa complicação foram similares nos grupos clopidogrel e placebo.

No *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)*⁷, foram selecionados aproximadamente 46 mil pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST com até 24 horas de evolução, sem restrição de idade, randomizados para grupo clopidogrel (75 mg/dia sem dose de ataque) ou grupo placebo. Os medicamentos em estudo foram utilizados até a alta hospitalar ou até um máximo de 4 semanas, em associação ao ácido acetilsalicílico. Da população estudada, 33,3% foram

randomizados entre 13 e 24 horas após o início dos sintomas, e 54,3% receberam fibrinolítico. Dois desfechos primários foram avaliados, com resultados a favor do grupo clopidogrel: o desfecho óbito, reinfarto e acidente vascular cerebral aos 28 dias apresentou redução de 9% (9,2% vs. 10,1%; $p = 0,002$); e o desfecho óbito por todas as causas teve redução de 7% (7,5% vs. 8,1%; $p = 0,03$). À semelhança do CLARITY, o COMMIT também encontrou incidências de sangramento similares em ambos os grupos.

Dessa forma, pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (com ou sem terapia de recanalização) com até 24 horas de evolução, tratados com fibrinolítico ou de forma convencional, devem receber dose de ataque de 300 mg de clopidogrel, seguidos de 75 mg/dia. Pacientes idosos (> 75 anos) devem ser tratados de forma similar, com exceção da dose de ataque, que não deve ser ministrada nessa população. Pacientes submetidos a angioplastia primária devem receber 300 mg (dose de ataque) seguidos de 75 mg/dia. O estudo *Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-7)* está analisando o papel de doses maiores de clopidogrel em pacientes com coronariopatia aguda.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Estudos iniciais que utilizaram inibidores da glicoproteína IIb/IIIa como adjuvante ao fibrinolítico demonstraram melhor patência coronária e melhor fluxo coronário em relação ao placebo. No entanto, estudos maiores, como *Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries-V (GUSTO V)*⁸ e *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3)*⁹, nos quais se testaram metade da dose dos fibrinolíticos (reteplase – tenecteplase) em associação a abciximab em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, não demonstraram qualquer benefício do uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa como adjuvante ao fibrinolítico, não sendo, portanto, o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa indicado nessa situação. A utilização do abciximab de rotina como facilitador (*upfront*) à intervenção coronária percutânea primária parece não ser útil¹⁰; entretanto, quando administrado na sala de hemodinâmica, metanálise com cerca de 1.100 pacientes demonstrou melhora de morte ou reinfarto em seguimento de três anos (19,0% vs. 12,9%; $p = 0,008$)¹¹. A diretriz de intervenção coronária percutânea da Sociedade Brasileira de Cardiologia, recém-publicada, inclui essa utilização como recomendação Classe IIa¹².

Prasugrel

Esse novo tienopiridínico foi testado no *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON-TIMI 38)*¹³, em que

foram incluídos 13.608 pacientes com coronariopatia aguda e intervenção coronária percutânea programada, randomizados para clopidogrel (300 mg seguidos de 75 mg/dia) ou prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg/dia) por 6 a 15 meses. O desfecho primário de eficácia (morte cardiovascular, infarto não-fatal e acidente vascular cerebral não-fatal) foi 19% menor no grupo prasugrel (12,1% vs. 9,9%; $p < 0,001$); também foram encontradas reduções nas incidências de infarto do miocárdio (9,7% vs. 7,4%; $p < 0,001$), revascularização urgente do vaso-alvo (3,7% vs. 2,5%; $p < 0,0010$), e trombose de stent (2,4% vs. 1,1%; $p < 0,001$). Esses benefícios notados decorreram de aumento de sangramento maior no grupo prasugrel (2,4% vs. 1,8%; $p = 0,03$), incluindo sangramento fatal (0,4% vs. 0,1%; $p = 0,002$). Quando analisado “benefício líquido total”, incluindo morte, infarto não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal e hemorragia maior, os achados também favoreceram o grupo prasugrel (redução de 13%, 13,9% no grupo clopidogrel vs. 12,2% no grupo prasugrel; $p = 0,004$). No entanto, três grupos especiais não apresentaram esse “benefício líquido total”: os pacientes com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório prévio; os pacientes com 75 anos ou mais; e os pacientes com peso corpóreo inferior a 60 kg.

Subanálise¹⁴ desse estudo, incluindo apenas os 3.534 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e avaliando dados de eficácia e segurança, demonstrou redução significativa na incidência do desfecho composto de morte, infarto e acidente vascular cerebral a favor do grupo prasugrel (12,0% vs. 9,9%; $p = 0,03$), com incidências similares de sangramento maior entre os dois grupos (2,1% vs. 2,4%; $p = 0,65$). Essa medicação foi recentemente aprovada para comercialização na Europa, tendo recebido recomendação unânime para aprovação pelo comitê governamental norte-americano que analisou o assunto.

Anticoagulantes

Reconhecendo que muitos agentes capazes de inibir a cascata de coagulação podem atuar em outros locais não relacionados com a trombina, há uma tendência na mudança do termo antitrombóticos para anticoagulantes. A heparina convencional (heparina não-fracionada) e seu derivado, a heparina de baixo peso molecular, são agentes anticoagulantes de ação imediata. Para exercer sua ação, as duas formas de heparina ligam-se à antitrombina III, formando um complexo heparina-antitrombina III, que irá promover a inativação de diversas proteínas da coagulação como trombina (fator IIa), fatores IXa, Xa, XIa e XIIa, havendo especificidade maior anti-Xa/IIa com a heparina de baixo peso molecular, em relação à heparina não-fracionada. Assim, a heparina de

baixo peso molecular apresenta perfil farmacológico mais estável, meia-vida mais longa e dispensa o controle com TTPa pela sua ação preferencial sobre o fator Xa, tendo efeito mais previsível e sustentado. Ainda, apresenta menor ligação às proteínas plasmáticas e menor incidência de plaquetopenia. A variedade de métodos (químicos, físicos, enzimáticos e radioquímicos) empregados na despolimerização da heparina, no sentido de obter compostos de mais baixo peso molecular (as heparinas de baixo peso molecular), marca as diferenças nas atividades químicas e biológicas das heparinas de baixo peso molecular; assim, estas apresentam diferentes perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos e não são equipotentes em termos de eficácia terapêutica e resultados clínicos¹⁵.

Quanto ao uso da heparina não-fracionada, apesar de alguma discussão na literatura, esse medicamento é indicado, de maneira geral, como adjuvante ao tratamento fibrinolítico (inclusive estreptoquinase) por 48 horas³.

Em relação às heparinas de baixo peso molecular, alguns estudos pequenos sugeriam benefícios com uso da heparina de baixo peso molecular como adjuvante ao tratamento fibrinolítico, que foram confirmados no estudo *Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment – Thrombolysis in Myocardial Infarction – 25 (ExTRACT-TIMI 25)*¹⁶. Nesse estudo foram incluídos cerca de 20.500 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, que receberam fibrinolítico (específico ou não) e foram randomizados para utilizar enoxaparina por via subcutânea durante o período de internação ou heparina não-fracionada por pelo menos 48 horas. Morte e infarto do miocárdio recorrente não-fatal (desfecho primário de eficácia) aos 30 dias foram menores no grupo enoxaparina (12% vs. 9,9%; $p < 0,001$), às custas de um aumento discreto, porém significativo, na incidência de sangramento maior (1,4% vs. 2,1%; $p < 0,001$). Os benefícios líquidos da terapêutica, considerando-se óbito, reinfarto não-fatal e hemorragia craniana não-fatal, ou óbito, reinfarto e sangramento maior, ou ainda óbito, reinfarto e acidente vascular cerebral com sequela, foram todos altamente favoráveis à heparina de baixo peso molecular, sempre com valores de $p < 0,001$. Em outra análise desse estudo, demonstrou-se que o benefício da enoxaparina foi mantido, independentemente do agente fibrinolítico utilizado, isto é, o uso da enoxaparina foi superior mesmo quando utilizado fibrinolítico não-fibrino-específico, no caso a estreptoquinase¹⁷.

Assim, pacientes submetidos a terapia fibrinolítica devem receber anticoagulantes por pelo menos 48 horas, e preferencialmente durante toda a internação do evento, até o oitavo dia (caso optado por utilização superior a 48 horas, outro regime de anticoagulação – não com heparina não-fra-

cionada – deve ser escolhido, pelo risco de trombocitopenia induzida pela heparina)³.

A enoxaparina deve ser utilizada na dose de 30 mg IV em bolo, seguido de 1 mg/kg a cada 12 horas durante a fase de internação hospitalar (até o oitavo dia). Em pacientes com mais de 75 anos, o bolo não deve ser utilizado, diminuindo-se a dose de manutenção para 0,75 mg/kg a cada 12 horas; nos pacientes com *clearance* de creatinina estimado menor que 30 ml/min, deve ser utilizada apenas metade da dose diária, ou seja, 1 mg/kg uma vez por dia³. A dose da heparina não-fracionada é de 60 UI/kg IV em bolo, máximo de 4.000 UI e infusão contínua inicial de 12 UI/kg/h, com o objetivo de manter TTPa entre 1,5 e 2,0 basal (50"-70") (Tabela 1).

ANTI-ISQUÊMICOS

Nitratos

Os nitratos promovem vasodilatação arterial e venosa, ocasionando redução da pré e pós-carga e, conseqüentemente, diminuindo o trabalho cardíaco e o consumo do oxigênio. Indiretamente, essas ações reduzem as pressões ventriculares e melhoram a função cardíaca. Além disso, esses fármacos provocam vasodilatação da circulação coronária e das colaterais, previne o vasoespasmos e aumenta a oferta de oxigênio para as áreas isquêmicas.

Deve ser utilizado na formulação sublingual (dinitrato de isossorbida 5 mg, mononitrato de isossorbida 5 mg ou nitroglicerina 0,4 mg), no sentido de se reverter eventual espasmo coronário, desde que o paciente não se apresente hipotensão (< 90 mmHg) ou com frequência cardíaca < 50 bpm ou > 100 bpm. Após seu uso, deve ser realizado novo eletrocardiograma para verificar eventual resolução do segmento ST.

Os estudos *Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (GISSI-3)*¹⁸ e *Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4)*¹⁹, os dois maiores estudos que analisaram o valor dos nitratos, já na era fibrinolítica, não demonstraram benefício significativo, em termos de mortalidade, com o uso do medicamento. Sendo assim, os nitratos não são indicados rotineiramente no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Sua formulação IV, porém, é indicada nos pacientes com dor ou isquemia persistente e/ou naqueles com congestão pulmonar e/ou hipertensão arterial. A dose de nitroglicerina em infusão IV contínua é de 10 microgramas/minuto, podendo ser aumentada em 10 microgramas/minuto a cada 5-10 minutos, até o alívio dos sintomas ou a ocorrência de hipotensão arterial e/ou taquicardia. Por outro lado, apesar de amplamente utilizados a longo prazo pós-infarto agudo do miocárdio, os nitratos em formulação oral

Tabela 1 - Ajuste de dose da heparina não-fracionada*

TTPa	Bolo	Suspender a heparina	Volume de infusão	Repetir TTPa
< 36 s	Repetir	Não	+ 2 ml/h	6 horas
36-49 s	Não	Não	+ 1 ml/h	6 horas
50-70 s	Não	Não	Mantido	Próxima manhã
71-80 s	Não	Não	- 1 ml/h	Próxima manhã
81-100 s	Não	30 min	- 2 ml/h	6 horas
101-130 s	Não	60 min	- 3 ml/h	6 horas
> 130 s	Não	60 min	- 6 ml/h	6 horas

* Utilizando-se uma diluição padrão correspondente a 50 UI de heparina por ml (10.000 UI de heparina diluída em 200 ml de solução salina isotônica). Após o início da infusão, o TTPa deve ser avaliado em, no máximo, 4 a 6 horas.

ou tópica não são recomendados de forma rotineira. Como se sabe, se utilizados com intervalos inferiores a 8 horas, desenvolvem o fenômeno de tolerância, o que faz com que, quando indicados, sejam utilizados com intervalos maiores que aquele. Assim sendo, o paciente fica parte do tempo sem a ação do medicamento (necessário para evitar a tolerância), não havendo, portanto, proteção contínua ao longo das 24 horas.

Betabloqueadores

São fármacos que, basicamente, reduzem o cronotropismo, o inotropismo e a pressão arterial, atuando sinergicamente na diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Além disso, melhoram a perfusão miocárdica e apresentam alguma ação antiarrítmica.

Não há dúvidas quanto ao efeito protetor desempenhado por esses medicamentos a longo prazo pós-infarto agudo do miocárdio^{20,21}. Entretanto, na fase inicial do mesmo inexistia tal unanimidade.

O estudo ISIS-1, realizado em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST na era pré-fibrinolítica, demonstrou diminuição significativa da mortalidade com o uso rotineiro de betabloqueador (IV seguido de oral), em relação ao placebo²². Em 1990, Yusuf et al.²¹ realizaram uma metanálise incluindo 29 mil pacientes participantes de 28 estudos que haviam testado betabloqueador IV seguido de oral em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Ao final, encontraram reduções de 15%, 18% e 14%, respectivamente, nas incidências de fibrilação ventricular, reinfarto e mortalidade precoce.

Já na era fibrinolítica, análise *ad hoc* do banco de dados do estudo GUSTO-1²³, com cerca de 42 mil pacientes, demonstrou: o uso de atenolol IV, seguido ou não da formula-

ção oral, diminuiu em 29% a incidência de óbitos aos 30 dias, ao passo que o uso de atenolol VO isolado diminuiu em 78% a incidência de óbitos para o mesmo tempo de seguimento. Mais importante, quando comparados o uso IV + VO em relação ao uso VO isolado, o primeiro grupo teve aumento de 20% na mortalidade aos 30 dias ($p = 0,0001$).

Por conta desses dados, até certo ponto conflitantes, foi desenvolvido o estudo COMMIT²⁴. Nele, foram randomizados cerca de 46 mil pacientes com infarto agudo do miocárdio com até 24 horas de evolução (93% com elevação do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo; 50%, submetidos a terapia fibrinolítica; 50%; infarto agudo do miocárdio de parede anterior; e 24%, com Killip II ou III) para tratamento com metoprolol (15 mg IV em 15 minutos seguidos de metoprolol 200 mg/dia VO) ou placebo até a alta hospitalar ou no máximo 4 semanas (média de 15 dias aos sobreviventes). Seus resultados principais demonstraram: incidências similares de mortalidade precoce entre metoprolol IV + VO em relação a placebo (7,7% vs. 7,8%, respectivamente); diminuição de 28% na incidência de reinfarto a favor do betabloqueador (2,0% vs. 2,5%; $p = 0,001$); diminuição de 22% nos óbitos por arritmias (1,7% vs. 2,2%; $p = 0,0002$); aumento de 29% na incidência de óbitos por choque cardiogênico (2,2% vs. 1,7%; $p = 0,0002$). Análise mais pormenorizada demonstrou que a incidência de choque cardiogênico teve relação com o tempo de início da terapêutica com betabloqueador (quanto mais precoce maior a chance, principalmente nos dias 0-1), e com a classe de Killip na chegada ao hospital. Sugere-se, portanto, que cuidados adicionais devam ser tomados com a introdução precoce (dias 0-1) do medicamento, principalmente em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

A terapia com os betabloqueadores orais deve ser iniciada dentro das primeiras 24 horas nos pacientes que não apresentem sinais de insuficiência cardíaca, evidência de baixo débito, risco aumentado para choque cardiogênico ou outras contraindicações, como intervalo PR > 0,24 segundos, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau ou asma ativa. Os pacientes que apresentarem contraindicação para a introdução precoce do betabloqueador devem ser reavaliados mais tardiamente, introduzindo-se o medicamento quando possível, visando à prevenção secundária, em especial naqueles com disfunção ventricular esquerda, que deverão ter um esquema lento de ajuste da posologia. Os betabloqueadores orais mais utilizados são o propranolol (20 mg a 80 mg a cada 8 horas), o metoprolol (50 mg a 200 mg a cada 12 horas), o atenolol (25 mg a 100 mg a cada 12 horas) e o carvedilol (3,125 mg a 25 mg a cada 12 horas).

A utilização da formulação IV fica restrita aos pacientes com hipertensão arterial, taquicardia não compensatória ou isquemia persistente, desde que não apresentem disfunção ventricular esquerda. O betabloqueador IV mais usado em nosso meio é o metoprolol, na dose inicial de 5 mg lento, podendo ser repetida com 5 a 10 minutos de intervalo, até o total de 15 mg. O propranolol IV é usado na dose de 1 mg a cada 5 minutos, até o máximo de 15 mg.

Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos podem promover uma redução favorável no consumo de oxigênio por meio de redução da frequência cardíaca, pressão arterial, pós-carga ventricular e contratilidade miocárdica. Em conjunto, melhoram o fluxo sanguíneo coronário em áreas de isquemia, aliviando espasmos e vasoconstrição coronária. Somando-se a isso, podem prevenir ou retardar a sobrecarga de cálcio na célula miocárdica com injúria isquêmica, preservando assim a estrutura e a função mitocondrial, já que a sobrecarga de cálcio é a via comum da necrose miocárdica isquemia-induzida. A propriedade de cardioproteção, combinada com seus efeitos anti-isquêmicos, é teoricamente atrativa no sentido de esses agentes poderem reduzir a extensão do dano celular e o tamanho do infarto²⁵.

Os diferentes representantes dessa classe têm importantes diferenças entre si, de tal sorte que seus efeitos não devem ser considerados como de classe. Os antagonistas dos canais de cálcio redutores da frequência cardíaca, como diltiazem e verapamil, aparentemente diminuem o risco de eventos cardíacos após infarto do miocárdio, na ausência de insuficiência cardíaca congestiva. Estudos relativamente pequenos sugerem benefício do uso do diltiazem como coadjuvante à estreptoquinase e t-PA^{25,26}. No estudo brasileiro²⁶,

em pacientes nos quais se obteve fluxo sanguíneo TIMI 3, o grupo submetido a diltiazem apresentou fração de ejeção média de $64,74 \pm 12,05\%$, contra $58,74 \pm 13,50\%$ no grupo placebo (intervalo de confiança [IC 95%] 0,87 a 11,13; $p = 0,022$). Os estudos internacionais apresentaram resultados favoráveis ao diltiazem, no que se refere a tamanho do infarto agudo do miocárdio medido por curva enzimática, incidência de arritmias graves, presença de viabilidade miocárdica, e desfecho composto de óbito, reinfarto e isquemia recorrente²⁵.

Apesar da ausência de dados definitivos sobre o assunto, recomenda-se diltiazem ou verapamil em pacientes com contraindicação para uso de betabloqueadores, e/ou que apresentem isquemia persistente ou recorrente.

BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Mesmo nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST sem disfunção ventricular, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode estar presente. Essa hiperestimulação pode ser benéfica inicialmente, mas quando mantida a longo prazo promove aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, além de redução do fluxo para o miocárdio isquêmico, podendo levar ao aumento progressivo das câmaras cardíacas e à piora gradativa da função ventricular, com consequente aumento da morbidade e da mortalidade. O bloqueio dessa hiperestimulação neuro-humoral pode ser realizado pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina, pelos bloqueadores dos receptores tipo I (AT1) da angiotensina II (bloqueadores AT1) e pelos antagonistas da aldosterona, que, principalmente em pacientes com disfunção ventricular esquerda, atuam favoravelmente no processo da remodelação ventricular, reduzindo a incidência de insuficiência cardíaca, prevenindo o reinfarto e aumentando a sobrevida.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os benefícios dos inibidores da enzima conversora da angiotensina foram demonstrados em uma série de estudos clínicos randomizados, que analisaram, no conjunto, mais de 100 mil pacientes^{19,27-29}. Nos estudos em que houve seleção de pacientes de mais alto risco (função ventricular deprimida e/ou sinais/sintomas de insuficiência cardíaca), o início da terapia foi ao redor do terceiro ao sexto dias, obtendo-se o salvamento de 40 a 76 vidas por mil pacientes tratados^{28,29}. Estudos nos quais os inibidores da enzima conversora da angiotensina foram testados de forma rotineira (independentemente da presença de disfunção ventricular)^{26,27},

o medicamento foi introduzido mais precocemente (≤ 24 horas de evolução) e mantido por um período de 4 a 6 semanas; nesses estudos, demonstrou-se que o uso do inibidor da enzima conversora da angiotensina levava ao salvamento de 5 vidas a cada mil pacientes tratados.

Dessa forma, o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina deve ser iniciado precocemente em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, com doses pequenas, que devem ser aumentadas gradualmente (Tabela 2), e mantidos indefinidamente, em especial nos pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Os efeitos indesejáveis mais comuns dos inibidores da enzima conversora da angiotensina são: a) hipotensão arterial sintomática, principalmente com a primeira dose; b) dis-

função renal, levando em conta remodelamento ventricular esquerdo. A comparação dos dados obtidos pela ventriculografia radioisotópica realizada na fase aguda e após 6 meses de acompanhamento demonstrou que os fármacos analisados foram similares em relação à fração de ejeção e aos volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo³⁰.

Na sequência foi publicado o estudo *Valsartan In Acute Myocardial Infarction (VALIANT)*³¹, que analisou mortalidade em aproximadamente 15 mil pacientes com infarto agudo do miocárdio até 10 dias de evolução, todos com sinais clínico-radiológicos de insuficiência cardíaca e/ou disfunção ventricular esquerda, e randomizados para utilizar captopril, valsartan ou a combinação de ambos. O seguimento médio foi de 24,7 meses, e ao final desse tempo foram demonstrados resultados de sobrevida/mortalidade absoluta-

Tabela 2 - Principais inibidores da enzima conversora da angiotensina e suas doses

Inibidor da enzima conversora da angiotensina	Dose inicial	Dose-alvo
Captopril	6,25 mg 2x/dia	50 mg 3x/dia
Enalapril	2,5 mg 2x/dia	10 mg 2x/dia
Ramipril	2,5 mg 2x/dia	5 mg 2x/dia
Lisinopril	5 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia
Trandolapril	1 mg 1x/dia	4 mg 1x/dia

função renal, geralmente com aumento discreto e transitório da creatinina sérica; c) tosse seca e persistente, 1 semana a 6 meses após o início da terapia, que desaparece até 1 semana após a interrupção; e d) angioedema, complicação frequentemente grave, mas de incidência muito rara.

Bloqueadores dos receptores tipo I da angiotensina II (bloqueadores AT1)

Os bloqueadores AT1 ocupam os receptores nos quais a angiotensina II teria que se ligar para exercer sua ação, bloqueando toda sua produção, seja pela via clássica, mediada pela enzima conversora da angiotensina, seja pelas vias das quimases, promovendo assim um bloqueio mais efetivo do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esses agentes são mais bem tolerados que os inibidores da enzima conversora da angiotensina, porque não causam aumento dos níveis de bradicinina.

Em 2003 foi publicado o primeiro estudo que comparou, de forma prospectiva e randomizada, losartan e enalapril em uma população de pacientes com primo-infarto de parede

mente superponíveis nos 3 grupos analisados. Demonstrava-se assim, de forma definitiva, que o bloqueador de AT1 é tão eficaz quanto o inibidor da enzima conversora da angiotensina nesse tipo de paciente, e que a associação do captopril com valsartan não acrescentava benefício adicional.

No caso de contraindicação aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores AT1, fundamentalmente valsartan e candesartan, estão indicados em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST que apresentem fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 40% e/ou sinais clínicos ou radiológicos de insuficiência cardíaca.

Antagonistas da aldosterona

O estudo *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHE-SUS)*³² incluiu pacientes pós-infartados com insuficiência cardíaca ou diabéticos e fração de ejeção ventricular esquerda menor que 40%, randomizados para grupo eplerenone (bloqueador específico da aldosterona) ou placebo. Após acompanhamento médio de ape-

nas 16 meses (menor que o previsto inicialmente), o estudo foi suspenso, tendo demonstrado diminuições significativas na mortalidade por qualquer causa (-15%; $p = 0,008$), morte súbita (-21%; $p = 0,03$) e óbito cardiovascular (-17%; $p = 0,005$).

Mais recentemente, análises suplementares demonstraram que os benefícios anteriormente descritos ocorreram tanto em pacientes submetidos a terapêuticas de recanalização como naqueles não submetidos a esse tipo de terapêutica. Ainda, e talvez mais importante, efeitos benéficos do uso do bloqueador da aldosterona foram demonstrados já nos primeiros 30 dias de evolução, encontrando-se nesse período diminuições de 31% ($p = 0,004$), 32% ($p = 0,003$) e 37% ($p = 0,05$), respectivamente, nas incidências de óbito global, óbito cardíaco e morte súbita.³³

Recomenda-se, portanto, para todo paciente com infarto agudo do miocárdio sem disfunção renal ou hipercalemia, desde que apresente fração de ejeção $\leq 0,40$ e quadro clínico/radiológico compatível com insuficiência cardíaca, ou seja, diabético, a utilização de um bloqueador da aldosterona, que deve ser iniciado o mais precocemente possível e mantido por tempo indefinido.

HIPOLIPEMIANTE

Ainda são poucos os dados sobre o uso dos hipolipemiantes na fase aguda do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Estudo recente, que comparou o tratamento convencional da dislipidemia (pravastatina 40 mg) ao tratamento agressivo (atorvastatina 80 mg)

em 4.162 pacientes com síndromes coronárias agudas, demonstrou significativa redução no risco de eventos cardiovasculares no grupo agressivo, e nesse grupo o LDL-colesterol (mediana) obtido foi de 62 mg/dl (95 mg/dl no grupo pravastatina). É importante salientar que, nesse estudo, os pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST foram incluídos no estudo após 10 dias de evolução, em média.³⁴

Apesar de alguma sugestão³⁵ no sentido de o uso rotineiro das estatinas em doses altas poder ser útil nessa situação, acreditamos que os dados disponíveis são ainda insuficientes para tal indicação, principalmente se for levado em consideração o fator custo. Assim, sugere-se avaliação do perfil lipídico na chegada do paciente ao hospital, iniciando-se terapêutica hipolipemiante (preferencialmente estatina) naqueles com LDL-colesterol maior que 100 mg/dl, devendo-se atingir a meta ideal de 70 mg/dl o mais rapidamente possível. Paciente em uso de estatina previamente à internação não deve descontinuar o tratamento, independentemente dos valores de seu perfil lipídico.

CONTROLE GLICÊMICO

A hiperglicemia é um importante fator de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio, piorando o remodelamento ventricular esquerdo e aumentando a mortalidade nessa população^{36,37}. Por outro lado, cada vez mais se somam evidências de que a hiperglicemia é realmente um agressor miocárdico, e não meramente um marcador de pior prognóstico³⁸.

Tabela 3 – Contraindicações mais importantes dos medicamentos discutidos no capítulo

Ácido acetilsalicílico: úlcera péptica ativa; intolerância comprovada ao medicamento; sangramento digestivo recente

Betabloqueador: doença pulmonar obstrutiva crônica e asma; bradicardias com frequência cardíaca < 60 bpm, principalmente no infarto agudo do miocárdio inferior; choque cardiogênico ou congestão pulmonar; bloqueio atrioventricular de 2ª e 3ª graus; pressão arterial sistólica < 90 mmHg

Inibidor da enzima conversora da angiotensina/ bloqueador de AT1: gravidez; hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda > 30 mmHg em relação ao nível basal)

Diltiazem/verapamil: bloqueio atrioventricular de 2ª e 3ª graus; bradicardia < 55 bpm; não usar cronicamente na disfunção ventricular

Nitrato: hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda > 30 mmHg em relação ao nível basal); frequência cardíaca < 50 bpm ou > 100 bpm; infarto agudo do miocárdio com comprometimento de VD (clínico ou eletrocardiográfico); uso de inibidores da fosfodiesterase para disfunção erétil nas últimas 24 horas

Bloqueador de aldosterona: disfunção renal (creatinina $> 2,0$ - $2,5$ mg/dl) ou hipercalemia ($K > 5,0$ mEq/l)

Entretanto, os resultados obtidos até o momento com o tratamento dessa situação apresentam resultados conflitantes. O estudo *Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI-1)*³⁹ foi o primeiro a comparar controle intensivo vs. conservador da glicemia em pacientes com infarto agudo do miocárdio, e seus resultados foram totalmente favoráveis ao controle intensivo: em seguimento de 3,5 anos, 28% a menos de mortalidade na população global ($p = 0,011$), e de 51% na população virgem de insulina ($p = 0,004$). Já o DIGAMI-2, publicado alguns anos após, não mostrou diferenças significativas entre os tratamentos testados. Entretanto, esse estudo apresentou uma série de problemas metodológicos, entre os quais o fato de o número de pacientes incluídos ter ficado bem abaixo do es-

perado, o que levou o poder estatístico do estudo a ficar em apenas 50%. Em outras palavras, não proporciona informação fidedigna em relação ao assunto.

O estudo INTENSIVE, ora em desenvolvimento, está analisando o controle intensivo em relação ao conservador, levando em conta o remodelamento ventricular esquerdo à ressonância magnética cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio de parede anterior, e seguramente proporcionará informações adicionais sobre o tema.

De qualquer modo, levando em conta as informações disponíveis, recomenda-se o controle adequado da glicemia em pacientes infartados, procurando mantê-la o mais próximo possível do normal, com cuidado especial no sentido de se evitar hipoglicemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2004. www.acc.org
2. III Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio-Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83 Suppl IV. www.cardiol.br
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:210-47. www.acc.org
4. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation.* 1975;52:360-8.
5. 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;2:349-60.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al., for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89.
7. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, 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: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21.
8. Topol EJ. 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;357:1905-14.
9. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605-13.
10. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.
11. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: an European meta-analysis on individual patients' data with long term follow-up. *Eur Heart J.* 2007;28:443-9.
12. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008;16 Supl 2:9-88.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al., for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients

- with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
14. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al., for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-31.
 15. Nicolau JC, Cohen M, Montalescot G. Differences among low-molecular-weight-heparins: evidence in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009. In press.
 16. 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;354:1477-88.
 17. 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;28:1566-73.
 18. GISSI-3. Effects of lisinopril and glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality following acute myocardial infarction: Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343:1115-22.
 19. 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. *Lancet.* 1995;345:69-85.
 20. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction: patient population. *Am J Cardiol.* 1985;56:10G-14G.
 21. Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S. Routine medical management of acute myocardial infarction. Lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation.* 1990;82:II117-II134.
 22. 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;2:57-66.
 23. 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;32:634-40.
 24. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous than oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1622-32.
 25. Nicolau JC, Baracioli LM. O papel dos antagonistas dos canais de cálcio nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. In: Nicolau JC, Marin Neto JA. Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.
 26. Nicolau JC, Ramires JAF, Maggione AP, Garzon SAC, Pinto MA, Silva DJ, et al., on behalf on the CARES (Calcium Antagonist in Reperfusion) Study Group. Diltiazem improves left ventricular systolic function following acute myocardial infarction treated with streptokinase. *Am J Cardiol.* 1996;78:1049-52.
 27. GISSI-3. Effects of lisinopril and glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality following acute myocardial infarction: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343:1115-22.
 28. Pfeffer MA, Braunwald E, Cuddy TE, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al., on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
 29. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8.
 30. Maia LN, Nicolau JC, Vítola JV, Santos M, Brandi JM, Joaquim MR, et al. Prospective evaluation comparing the effects of enalapril and losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;145:e27.
 31. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al., for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
 32. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
 33. Pitt B, White H, Nicolau JC, Martinez F, Gheorghiad

- M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days post-randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
35. 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;285:1711-8.
36. Nicolau JC, Maia LN, Vitola J, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JF. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2007;21:294-9.
37. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 hours after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27:1289-97.
38. Ladeira RT, Nicolau JC, Pesaro AE, Baracioli LM, Faulin TE, Abdalla DS, et al. What really remain behind glucose elevation in patients with myocardial infarction: a mechanistic study. Artigo submetido ao American Journal of Cardiology.
39. 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. *Br Med J*. 1997;314:1512-5.
-

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO

PARTE 1: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

ELIZABETE SILVA DOS SANTOS¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):187-201
RSCESP (72594)-1777

A síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST apresenta ampla variação do risco para ocorrência de óbito ou eventos isquêmicos recorrentes. Determinar a probabilidade desses eventos adversos é importante para identificar os pacientes que se beneficiam de condutas mais potentes, dispendiosas e, muitas vezes, arriscadas. Na avaliação inicial, é considerada ponto-chave, pois os pacientes serão tratados de modo diferente, conforme seu risco de morte ou eventos isquêmicos recorrentes. A estratificação de risco é uma recomendação Classe I, sendo a avaliação prognóstica o primeiro passo para o tratamento médico. Vários fatores clínicos têm sido associados com maior risco de eventos adversos, como o avançar da idade, antecedente de diabetes melito, revascularização miocárdica prévia, evidência de insuficiência cardíaca congestiva e desenvolvimento de angina refratária. O eletrocardiograma de 12 derivações da admissão, especificamente, quando presente o desvio do segmento ST, também é um importante determinante do risco de morte ou infarto do miocárdio. Da mesma forma, os biomarcadores plasmáticos podem adicionar uma informação independente com relação ao prognóstico e às estratégias terapêuticas. Atualmente, para avaliação prognóstica nessa população, dispõe-se, em conjunto com as variáveis independentes, de modelos de estratificação de risco que foram desenvolvidos, na maior parte, utilizando-se populações de ensaios clínicos que não foram selecionadas, primariamente, para esse fim. Em 2008, introduziu-se o escore de risco Dante Pazzanese. Trata-se de um modelo simples, desenvolvido em uma população brasileira não-selecionada, facilmente aplicável no departamento de emergência, com o uso de variáveis clínicas, eletrocardiográficas, bioquímicas e biomarcadores plasmáticos.

Descritores: Angina instável. Infarto do miocárdio. Prognóstico. Fatores de risco.

NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME: RISK STRATIFICATION AND MANAGEMENT PART 1: RISK STRATIFICATION

Patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are at varying degrees of risk for death and recurrent ischemic events. It is therefore important that the likelihood of these adverse events be determined to identify patients who may benefit from therapies that are more aggressive, more expensive, and often more risky. This is of paramount importance in the initial screening, because it allows patients to be treated differently, according to their degree of risk of death or recurrent ischemic events. The risk stratification is considered a class I recommendation, and the prognostic evaluation is the first step in medical treatment. Several clinical factors have been associated with increased risk of adverse events, such as: increasing age, history of diabetes mellitus, previous myocardial revascularization, evidence of congestive heart failure, and development of refractory angina. Specifically, a 12-lead electrocardiogram on admission, in the presence of ST-segment deviation, is a major determinant of the risk of death or myocardial infarction. Likewise, measurement of plasma biomarkers may add independent information about the prognosis and therapeutic strategies. In this population, prognostic evaluation currently relies on risk stratification models developed mostly by using populations of clinical trials that were not selected primarily for this purpose, together with independent variables. In 2008, the Dante Pazzanese Risk Score was introduced. This is a simple risk-stratification model developed in a non-selected Brazilian population that can be easily performed in the emergency department using clinical, electrocardiographic, and biochemical variables, as well as plasma biomarkers.

Key words: Angina, unstable. Myocardial infarction. Prognosis. Risk factors.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Elizabete Silva dos Santos – Rua das Rosas, 126 – ap. 32 – Mirandópolis – São Paulo, SP – CEP 04048-000

INTRODUÇÃO

Em decorrência da natureza heterogênea de pacientes que se apresentam com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST, há ampla variação de risco para ocorrência de óbito ou eventos isquêmicos recorrentes. Determinar o risco da ocorrência desses eventos adversos é importante, não apenas para a triagem inicial na seção de emergência, em que será definido o local ideal para realização dos cuidados médicos, como para a identificação dos pacientes que possam se beneficiar de condutas mais potentes, dispendiosas e, muitas vezes, arriscadas.

Durante as últimas duas décadas, a estratégia para estratificação de risco em pacientes com síndrome coronária aguda tem apresentado grande evolução. De uma prática que envolvia unicamente a avaliação de isquemia residual e disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio, hoje objetiva uma avaliação inicial no departamento de emergência de variáveis clínicas que possam prever o risco de resultados adversos,¹ importante para a elaboração da triagem inicial no pronto-socorro. Esse fato é considerado, talvez, o principal papel dos serviços de emergência, tanto para liberação de pacientes com maior segurança assim como para admissão mais imediata daqueles de alto risco para realização dos cuidados médicos. Deve ser iniciada na admissão e atualizada durante a permanência do paciente no hospital, para que determinadas estratégias de condutas sejam adotadas a curto prazo. A conduta médica na internação para incorporação de medidas mais intensivas, como administração de medicamentos de maior risco ou a estratégia invasiva precoce, deve se basear na probabilidade de ocorrência de eventos adversos.

A estratificação de risco é realizada e iniciada imediatamente na apresentação, para objetivar decisões terapêuticas já no primeiro contato com o paciente, sendo considerada ponto-chave da avaliação inicial, porque os pacientes serão tratados de modo diferente, conforme seu risco de morte ou eventos isquêmicos recorrentes.¹

A formulação e a atualização da avaliação prognóstica em pontos bem definidos no tempo são necessárias: 1. na apresentação no departamento de emergência, para decidir se o paciente deve ou não ser admitido e, se admitido, qual o local mais apropriado para realização dos cuidados médicos (unidade de dor torácica ou unidade coronária); 2. com 24 a 48 horas após a admissão, para definição do tratamento hospitalar, de acordo com a evolução clínica; 3. na alta hospitalar, para decisão do tratamento ótimo a médio prazo; e 4. de 3 a 6 meses após a alta, para selecionar estratégias a longo prazo.²

A noção de estratificação de risco imediata em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do

segmento ST foi primeiramente proposta nas diretrizes norte-americanas de angina instável publicadas em 1994, sendo, atualmente, bastante apoiada em evidências.

Diretrizes atuais recomendam essa estratégia o mais precocemente possível, com a orientação para terapia antitrombótica e anti-isquêmica máxima para aqueles de alto risco e, por outro lado, para alta precoce, após breve período de observação, aos de mais baixo risco.³ Atualmente, para avaliação da estratificação de risco em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST, dispõe-se de variáveis prognósticas independentes e de modelos de estratificação de risco. O principal foco é avaliar a probabilidade de ocorrência de eventos adversos, em especial morte ou infarto (reinfarto), de forma cada vez mais simples e objetiva, analisando dados da história clínica, do exame físico e do eletrocardiograma e os biomarcadores de necrose miocárdica. A estratégia de estratificação de risco precoce é considerada uma recomendação Classe I em pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda, sendo a avaliação prognóstica o primeiro passo para o tratamento médico:

- Pacientes que apresentem desconforto torácico devem ser submetidos a estratificação de risco precoce, focalizando os sintomas anginosos, achados do exame físico, alterações eletrocardiográficas e biomarcadores de injúria cardíaca (Classe I; Nível de evidência C).⁴
- A estratégia para estratificação de risco deve ser baseada na combinação de história clínica, sintomas, alterações eletrocardiográficas, biomarcadores plasmáticos e resultados dos escores de risco.⁵

Em se tratando de uma estratégia que deve ser aplicada inicialmente no departamento de emergência, é necessário simplicidade para sua aplicabilidade na prática diária e para boa aceitação por parte dos médicos emergencistas.

VARIÁVEIS CLÍNICAS

No primeiro contato com o paciente com dor torácica sugestiva de evento isquêmico coronário agudo, é possível identificar subgrupos de mais alto risco, tanto a curto como a longo prazos, pelas características dos sintomas, por seus antecedentes pessoais e pelo exame físico. Vários fatores clínicos têm sido associados com maior risco de eventos adversos, como avançar da idade, antecedente de diabetes melito, revascularização miocárdica prévia, evidência de insuficiência cardíaca congestiva e desenvolvimento de angina refratária.

Pacientes idosos com doença arterial coronária apresentam lesões coronárias mais graves, em comparação com pacientes mais jovens, e experimentam resultados mais desfavoráveis.⁶ Assim, o avançar da idade é considerado uma variável de risco

universal, pois está presente em praticamente todos os modelos de estratificação de risco.

Antecedente de diabetes melito é considerado o maior fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovasculares, levando a uma chance de três a cinco vezes maior no desenvolvimento de doença arterial coronária.⁷ Em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, a presença desse fator de risco leva a uma mortalidade significativamente maior em 30 dias em comparação com os não-diabéticos, havendo interação favorável com o tratamento instituído, em especial, com os inibidores de glicoproteína IIb/IIIa.⁸

Com frequência, o tipo de procedimento de revascularização miocárdica prévio é um marcador da gravidade da doença arterial coronária. Em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea, a doença arterial coronária subjacente é menos acentuada. Naqueles com cirurgia de revascularização miocárdica, a presença de disfunção ventricular esquerda ou doença de múltiplos vasos é encontrada com mais constância. Consequentemente, pacientes com intervenção coronária percutânea apresentam prognóstico mais favorável.⁹

Da mesma maneira que nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, naqueles com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST a classificação de Killip-Kimball, avaliando a presença e a gravidade da insuficiência cardíaca, demonstrou ser uma variável independente de informação prognóstica, tanto a curto como a longo prazos.¹⁰ Pacientes com maior classe de Killip apresentam mais comumente depressão do segmento ST e elevação dos marcadores de necrose miocárdica.¹⁰ Dessa forma, a presença de insuficiência cardíaca no momento da apresentação está associada com maior mortalidade.

Isquemia recorrente detectada durante a monitorização contínua do segmento ST pode refletir episódios de maior agregação plaquetária. Pacientes com angina instável e isquemia recorrente apresentam risco maior de infarto do miocárdio ou de morte.¹¹

VARIÁVEIS ELETROCARDIOGRÁFICAS

Apesar dos benefícios da utilização de variáveis clínicas para estratificação de risco, é difícil determinar com segurança o prognóstico dos pacientes com síndrome coronária aguda sem o uso de marcadores objetivos.

O eletrocardiograma de 12 derivações da admissão, especificamente, quando presente o desvio do segmento ST (elevação transitória ou depressão do segmento ST), é um importante determinante do risco de morte ou de infarto do miocárdio.¹² O infradesnivelamento do segmento ST $\geq 0,5$ mm é a grandeza de depressão do segmento ST utilizada com maior frequência. Tra-

ta-se de uma maneira prática e de fácil análise usada no departamento de emergência, além de ser considerado isoladamente um marcador de pior prognóstico em análise independente.¹³

No registro *Thrombolysis in Myocardial Infarction III* (TIMI III) de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, depressão recente de, pelo menos, 0,5 mm foi um determinante de resultados adversos.¹⁴

Recentemente, demonstrou-se que o risco aumentado de eventos adversos eleva-se de modo progressivo com a gravidade da depressão do segmento ST.¹⁵ Da mesma forma, novo bloqueio do ramo esquerdo está associado a elevado risco de morte ou infarto do miocárdio a longo prazo.¹⁴

Em um estudo que avaliou a fisiopatologia subjacente da depressão do segmento ST em pacientes com angina instável, demonstrou-se que a presença da depressão do segmento ST foi mais associada a doença de múltiplos vasos ou estenose de tronco da artéria coronária esquerda.¹⁶

O registro de alterações transitórias do segmento ST $\geq 0,5$ mm, que ocorre durante um episódio sintomático de dor precordial, que é resolvido com repouso, sugere, de forma significativa, isquemia aguda e alta probabilidade de doença arterial coronária mais grave.⁴ Os pacientes cujos eletrocardiogramas atuais sugerem isquemia miocárdica podem ser avaliados com maior acurácia diagnóstica se um eletrocardiograma prévio estiver disponível para comparação.

A inversão das ondas T também pode indicar síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. Em pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda, a inversão das ondas T em parede precordial ≥ 2 mm sugere isquemia aguda, particularmente, em decorrência de estenose crítica da artéria coronária descendente anterior.⁴

Assim, o eletrocardiograma, isoladamente ou em associação com variáveis clínicas ou marcadores de injúria cardíaca, oferece valiosa informação prognóstica complementar em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, sendo muito útil na previsão de resultados adversos a curto ou a longo prazos.

BIOMARCADORES PLASMÁTICOS NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Com o amplo conhecimento da fisiopatologia da aterotrombose e a maior habilidade em se identificar biomarcadores potencialmente importantes, há uma proliferação do número de biomarcadores disponíveis. Entretanto, uma tendência a favor de relatos positivos focaliza, frequentemente, o valor prognóstico. Em síndrome coronária aguda, os biomarcadores plasmáticos podem adicionar uma informação independente com rela-

ção à fisiopatologia, ao prognóstico e às estratégias terapêuticas.

Troponinas cardíacas

As troponinas cardíacas são consideradas os mais específicos dos marcadores bioquímicos de injúria miocárdica, demonstrando superioridade no diagnóstico de infarto do miocárdio. Em particular, as troponinas I e T são identificadas, sendo associadas a uma sequência específica de aminoácidos catalogados por genes diferentes daqueles que codificam a série de aminoácidos das isoformas do musculoesquelético, o que permitiu que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos, facilitando o diagnóstico de infarto.¹⁷

Desde 1992, seu valor prognóstico em síndrome coronária aguda foi convincentemente demonstrado, sendo de grande valia para prever eventos cardiovasculares adversos, como morte e infarto do miocárdio. Lesões envolvendo maior número de vasos estão presentes em pacientes com troponina positiva em comparação com aqueles com troponina negativa.¹⁸ Da mesma forma, desvio do segmento ST no eletrocardiograma da admissão é significativamente mais presente em pacientes com troponina positiva.¹⁹

Aparecem em uma fase precoce no soro depois do início dos sintomas (2 a 4 horas), com pico de 12 a 48 horas, permanecendo anormalmente elevada por 5 a 14 dias.²⁰

Uma importante informação adicional é a análise do grau de extensão da necrose miocárdica, representada pelo valor quantitativo da elevação dos marcadores de injúria cardíaca. O risco de eventos adversos é proporcional ao grau de elevação desses marcadores.¹⁹ É considerado importante indicador prognóstico, afetando não apenas decisões na triagem inicial no pronto-socorro, mas também na escolha do tratamento médico e na indicação de estratégia invasiva.

Vários estudos investigaram o risco de morte ou de infarto não-fatal em diferentes períodos de seguimento após a apresentação. Os pesquisadores do estudo *FRagmin during InStability in Coronary artery disease* (FRISC) observaram importante correlação entre a elevação da troponina e a mortalidade em 5 meses.²¹ Stubs et al.²² demonstraram tendência mais frequente de morte ou de infarto entre pacientes com troponina positiva em relação àqueles com troponina negativa durante seguimento de 3 anos (29% vs. 17%, respectivamente; $p = 0,07$). Os investigadores do estudo TIMI IIIB encontraram risco aumentado da mortalidade em 42 dias entre pacientes com troponina positiva.¹⁹

Uma metanálise que considerou diferentes durações no seguimento ajudou a refinar a estimativa do grau de risco associado com elevações da troponina.²³ A maior razão de chances para morte ou infarto, em 30 dias, foi de 2,86 (intervalo de con-

fiança [IC] 95% 2,35-3,47; $p < 0,0001$) em pacientes com elevação do segmento ST e de 4,93 (IC 95% 3,77-6,45; $p < 0,0001$) para pacientes sem elevação do segmento ST.

Evidenciou-se, portanto, a habilidade da troponina cardíaca em detectar necrose miocárdica na ausência de elevação do segmento ST e prever o risco de eventos adversos em ambos os grupos de pacientes.

Proteína C-reativa

Pela primeira vez, em 1930, Tillett e Francis descreveram a proteína C-reativa como um marcador de infecção pneumocócica. Trata-se de uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos e, possivelmente, pelas células musculares lisas e macrófagos em resposta ao estímulo inflamatório.²⁴ É considerada importante marcador clínico em decorrência de sua estabilidade, de resultados reproduzíveis e por ser dosada com facilidade.²⁴

Originalmente, a proteína C-reativa foi considerada um marcador inespecífico de inflamação, mas vários relatos sugerem que exerce papel fisiopatológico direto no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose.²⁴

Há correlação entre elevação da troponina cardíaca e nível da proteína C-reativa, embora porcentagem significativa de pacientes sem elevação de troponina apresente níveis elevados de proteína C-reativa. A causa da proteína C-reativa elevada na ausência de necrose miocárdica manifesta é incerta, mas pode estar relacionada à instabilidade da placa ou à necrose de miócito, abaixo do limite de detecção.²⁵

Estudos têm demonstrado que a elevação da proteína C-reativa, após episódio de síndrome coronária aguda, pode prever o risco de morte precoce e a longo prazo. Pacientes com angina instável e proteína C-reativa maior que 3 mg/l na alta hospitalar são mais comumente admitidos por eventos cardiovasculares recorrentes em seguimento de 1 ano.²⁶

A proteína C-reativa pode ser dosada por meio de uma técnica padronizada, acessível comercialmente e de alta sensibilidade [proteína C-reativa-ultrassensível (PCR-us)], apresentando pouca variação sazonal ou diurna.

Na distribuição dos níveis de PCR-us, diferenças importantes são encontradas em relação ao sexo e à raça. As mulheres apresentam níveis séricos aproximadamente duas vezes maiores que os homens e os homens negros, por sua vez, valores 30% maiores que os brancos.²⁷

Em pacientes com síndrome coronária aguda, pontos de corte diferentes para PCR-us elevada em comparação com pacientes assintomáticos devem ter melhor capacidade preditiva. Na atualidade, não existe ponto de corte definido exclusivo para esse grupo de pacientes, diferentemente daqueles com doença arterial coronária assintomática.

Apesar dessas recomendações, até o momento, o tratamento de pacientes com síndrome coronária aguda não tem sido influenciado pelos níveis de proteína C-reativa.

Peptídeo natriurético cerebral

O peptídeo natriurético cerebral tipo B apresenta uma sequência de 32 aminoácidos, e é sintetizado predominantemente pelo miocárdio ventricular, em resposta ao estiramento dos miócitos. Da mesma forma que o peptídeo natriurético atrial, o peptídeo natriurético cerebral tem propriedades fisiológicas benéficas que incluem vasodilatação, natriurese e inibição do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, níveis de peptídeo natriurético cerebral mais elevados são encontrados naqueles que faleceram em comparação aos que sobreviveram. Em um subestudo do *Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction 16* (OPUS-TIMI 16),²⁸ no qual o peptídeo natriurético cerebral foi dosado, aproximadamente, 40 horas após o início dos sintomas, a incidência de morte e de insuficiência cardíaca em seguimento de 10 meses aumentou com os níveis basais mais elevados. Essa associação foi observada em todas as modalidades de síndrome coronária aguda, com ou sem elevação da troponina I cardíaca e nos com ou sem insuficiência cardíaca.

No estudo *Treat Angina with Agravastat and Determine Cost of therapy with an Invasive or Conservative Strategy* (TATICS) TIMI-18, demonstrou-se que mulheres com peptídeo natriurético cerebral ou proteína C-reativa elevados beneficiaram-se de intervenção coronária percutânea, mesmo com valores normais de troponina cardíaca.²⁹

Em população não selecionada de pacientes com síndrome coronária aguda, o nível de peptídeo natriurético cerebral acima da média também permaneceu associado à mortalidade a longo prazo, mesmo após ajuste de potenciais fatores confundidores, como idade, classe de Killip-Kimball e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.³⁰

Se uma estratégia de tratamento para pacientes com troponina negativa puder ser desenvolvida baseada nos níveis de peptídeo natriurético cerebral, sua dosagem passará a ser uma importante ferramenta na avaliação dos pacientes com síndrome coronária aguda.

MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os modelos de estratificação de risco, até então publicados, foram realizados na maior parte em populações altamente selecionadas de ensaios clínicos. À medida que ocorre a evolução

no tratamento médico ou o surgimento de novas estratégias terapêuticas, adequações de modelos anteriores devem ser realizadas ou novos modelos incorporados, para a análise da persistência de variáveis prognósticas ou incorporação de novas variáveis.

Estratificação de risco de Braunwald

Com a publicação de Braunwald et al., em 1994, *Diagnosing and Managing Unstable Angina*,³¹ a estratégia de estratificação de risco precoce para eventos adversos em pacientes com angina instável foi idealizada pela primeira vez. Essa estratificação ilustra a importância das características dos sintomas, do exame físico, das alterações eletrocardiográficas e dos marcadores de necrose miocárdica para avaliação prognóstica precoce. De forma objetiva, existe uma categorização dos pacientes, conforme os dados de uma tabela, em alto, intermediário ou baixo risco para ocorrência a curto prazo de morte ou infarto (reinfarto). Trata-se de um método simples, no qual a presença de uma determinada variável enquadraria o paciente em um grupo de risco específico: o paciente de risco intermediário não apresenta nenhuma característica do grupo de alto risco e o de baixo risco, qualquer característica dos grupos intermediário e alto riscos. Grande importância é dada ao tempo entre a ocorrência dos sintomas e a admissão hospitalar, bem como sua duração em minutos. Pacientes com sintomas que surgem nas últimas 48 horas ou de forma prolongada são considerados de alto risco.

A idade foi apresentada de maneira qualitativa. Pacientes com mais de 75 anos enquadram-se no grupo de alto risco, independentemente de qualquer outra variável presente. Aqueles com 70 anos ou menos necessitam de outra característica para que sua estratificação seja definida.

Dados importantes do exame físico, que denotam risco iminente de resultado desfavorável, são considerados para o grupo de alto risco.

Entre as características de alto risco, há também a análise do eletrocardiograma representada de forma qualitativa pelas mudanças transitórias do segmento ST > 0,5 mm, que não foi incorporada à avaliação quantitativa dessa variável. Inversão de onda T > 0,2 mV ou ondas Q patológicas foram incorporadas ao grupo de risco intermediário.

Assim, em muitos casos, pacientes considerados de baixo risco poderiam ser tratados ambulatorialmente. Estes corresponderiam aos que haviam experimentado novo episódio de angina ou exacerbação dos sintomas preexistentes, possivelmente em consequência de isquemia miocárdica, mas que não fossem considerados episódios graves, prolongados ou não tivessem ocorrido em repouso nas últimas 2 semanas. Dentro de um seguimento de 72 horas, uma pesquisa sistemática deveria ser re-

alizada em busca de causas não-cardíacas para explicar novos episódios de angina ou ocorrência de instabilidade em um paciente com angina estável. Para isso, cada paciente deveria ter: 1. um novo eletrocardiograma, em busca de isquemia assintomática ou arritmias; 2. medidas de temperatura e pressão arterial; 3. determinação do hematócrito e da hemoglobina; e 4. exame físico detalhado à procura de outras doenças cardíacas ou de hipertireoidismo.

Ao ser diagnosticada a presença de angina instável, o tratamento médico deveria ser instituído. Em pacientes de risco intermediário ou alto risco, o tratamento médico iniciar-se-ia imediatamente no departamento de emergência. Em pacientes de alto risco, a avaliação e o tratamento simultaneamente teriam maior urgência em comparação àqueles de risco intermediário.

Em 2000, com as diretrizes norte-americanas publicadas para o tratamento de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, a estratificação de risco de Braunwald apresentou uma nova versão com a inclusão do valor prognóstico dos biomarcadores de injúria cardíaca, associado a história clínica, exame físico e achados eletrocardiográficos no momento da apresentação. Os riscos de morte e eventos isquêmicos recorrentes foram estimados, categorizando, da mesma forma que a versão anterior, os pacientes em baixo, intermediário e alto risco para eventos adversos (Tabela 1).³²

A estratégia de estratificação de risco precoce é considerada, desde então, uma recomendação Classe I em pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda, sendo a avaliação prognóstica o primeiro passo para o tratamento médico.

Escore de risco PURSUIT⁹

Nesse modelo de estratificação de risco, a relação entre as características basais e a ocorrência de morte ou de infarto não-fatal em 30 dias foi avaliada. A população estudada correspondeu a 9.461 pacientes do ensaio clínico *Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy* (PURSUIT). A análise univariada seguida de um modelo de regressão logística foi usada como método estatístico.

Muitas das variáveis prognósticas, que foram significantes na análise univariada, permaneceram no modelo multivariado. A idade mostrou ser a variável de maior peso para o risco de morte, seguida de frequência cardíaca. Interações entre diagnóstico da admissão e idade ou frequência cardíaca foram mantidas até o modelo final.

Outros importantes fatores de risco foram: sexo (mulheres foram de mais baixo risco que os homens), sintomas de angina prévia nas últimas 6 semanas, pressão arterial sistólica, depressão do segmento ST e sinais de insuficiência cardíaca. Para o

desfecho composto de morte ou infarto não-fatal, a idade permaneceu como variável de maior peso.

Um esquema simples para a estimativa do risco de complicações em 30 dias foi desenvolvido e pontos foram atribuídos para cada variável prognóstica. Com relação à idade e à frequência cardíaca, pontos distintos foram designados, de acordo com o diagnóstico de angina instável ou de infarto agudo do miocárdio (Tabela 2). A soma dos pontos do escore total de cada paciente pode ser convertida na probabilidade do evento adverso.

A acurácia preditiva do modelo para o desfecho de morte mostrou *C statistic* de 0,814, evidenciando boa habilidade para discriminar entre os que apresentaram ou não um desfecho fatal. Já para o desfecho composto, a capacidade discriminatória foi inferior, com *C statistic* de 0,669.

Escore de risco TIMI³³

O escore de risco TIMI foi desenvolvido apoiado no banco de dados do estudo TIMI 11B,³⁴ que comparou a administração da enoxaparina com a da heparina não-fractionada em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Para o desenvolvimento desse modelo de estratificação de risco, investigou-se a população de 1.957 pacientes do grupo submetido à administração de heparina não-fractionada. O composto de morte por todas as causas, infarto (ou reinfarto) ou revascularização miocárdica urgente por isquemia recorrente no período de 14 dias, após a randomização, foi analisado como desfecho primário. O modelo incorporou características basais facilmente identificadas na apresentação.

No início, foi realizada uma análise univariada de regressão logística de 12 variáveis consideradas de forma dicotômica, como candidatas prognósticas de risco para desenvolver o desfecho. Em seguida, as que apresentavam nível de significância menor que 0,2 foram selecionadas para um modelo de regressão logística multivariado. Finalmente, variáveis com significância menor que 0,05 na análise multivariada foram consideradas para o modelo final.

Das 12 variáveis selecionadas, 7 permaneceram de forma significativa na análise multivariada e formaram o conjunto de variáveis prognósticas do escore de risco TIMI: 1. idade ≥ 65 anos; 2. antecedente de doença arterial coronária $\geq 50\%$; 3. uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 7 dias; 4. presença de três ou mais fatores de risco para doença arterial coronária; 5. dois ou mais episódios de angina em 24 horas; 6. desvio do segmento ST $\geq 0,5$ mm; e 7. elevação dos marcadores de necrose miocárdica.

Como o peso estimado para cada uma das 7 variáveis foi de magnitude semelhante, o escore foi calculado determinando-se

Tabela 1 - Risco de morte ou infarto do miocárdio não-fatal a curto prazo em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST³²

Variável prognóstica	Alto risco (pelo menos uma das características que se seguem deve estar presente)	Risco intermediário (nenhuma característica de alto risco, mas com alguma das que se seguem)	Baixo risco (nenhuma característica de risco intermediário ou alto risco, mas com alguma das que se seguem)
História	Sintomas isquêmicos nas últimas 48 horas	Infarto prévio, doença cerebrovascular ou periférica ou cirurgia de RM; uso prévio de AAS	
Característica da dor	Dor prolongada (> 20 min) persistente em repouso	Dor prolongada (> 20 min) em repouso resolvida, mas com moderada ou alta probabilidade de DAC, angina em repouso (< 20 min ou aliviada com repouso ou nitrato sublingual)	Novo episódio de angina classe III ou IV da CCS nas duas últimas semanas com moderada ou alta probabilidade de DAC
Dados clínicos	Edema pulmonar mais comumente relacionado a isquemia; novo ou piora de sopro sistólico de regurgitação mitral ou estertores; hipotensão, bradicardia, taquicardia; idade > 75 anos	Idade > 70 anos	
ECG	Angina de repouso com mudanças transitórias do segmento ST > 0,05 mV; bloqueio de ramo novo ou presumivelmente novo; TV sustentada	Inversão da onda T > 0,2 mV; ondas Q patológicas	Normal ou não alterado durante um episódio de desconforto torácico
Marcadores de necrose miocárdica	Marcadamente elevados (por exemplo, cTnI ou cTnT > 0,1 ng/ml)	Discretamente elevados (por exemplo, cTnI ou cTnT > 0,01 ng/ml, porém < 0,1 ng/ml)	Normal

Uma estimativa de risco, a curto prazo, de morte ou eventos isquêmicos recorrentes em angina instável é complexa, não podendo ser determinada unicamente com dados em um quadro. No entanto, os dados desse quadro ilustram uma diretriz geral mais que um algoritmo rígido.

AAS = ácido acetilsalicílico; CCS = Canadian Cardiovascular Society; cTnI = troponina I cardíaca; cTnT = troponina T cardíaca; DAC = doença arterial coronária; ECG = eletrocardiograma; min = minutos; mV = milivolts; ng/ml = nanogramas por mililitro; RM = revascularização miocárdica; TV = taquicardia ventricular.

Tabela 2 - Modelo de risco PURSUIT⁹

		Pontos	
		Apenas morte	Morte ou infarto
Idade em anos*	50	0	8 (11)
	60	2 (3)	9 (12)
	70	4 (6)	11 (13)
	80	6 (9)	12 (14)
Sexo	Feminino	0	0
	Masculino	1	1
Angina prévia (CCS)	Sem angina, I ou II	0	0
	III ou IV	2	2
Frequência cardíaca (bpm)*	80	0	0
	100	1 (2)	0
	120	2 (5)	0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120	0	0
	100	1	0
	80	2	0
Sinais de insuficiência cardíaca	Não	0	0
	Sim	3	2
Depressão do segmento ST	Não	0	0
	Sim	3	1

* Com relação à idade e à frequência cardíaca, pontos distintos foram designados de acordo com o diagnóstico de angina instável ou de infarto do miocárdio (entre parênteses).

bpm = batimentos por minuto; CCS = Canadian Cardiovascular Society; mmHg = milímetros de mercúrio.

o valor de 1 (um) quando uma variável estava presente. A simples soma aritmética do número de variáveis presentes constituiu o escore de risco TIMI para cada paciente. No modelo inicial, houve progressivo e significativo aumento da taxa de eventos com o aumento do escore de risco TIMI, e os pacientes foram categorizados em baixo risco (0 a 2 pontos), risco intermediário (3 ou 4 pontos) ou alto risco (5 a 7 pontos). O desempenho do modelo, definido pelo *C statistic* de 0,65, foi modesto, tendo sido validado internamente³³ no estudo TIMI 11B e em duas populações diferentes do estudo ESSENCE. O modelo ganhou aceitação, sobretudo, pela sua praticidade, sendo de fácil aplicabilidade. A simples soma aritmética do número de variáveis presentes pode ser calculada sem o auxílio de um computador, o que o distingue de outros modelos mais complexos.

Modelo de risco GRACE³⁵

O escore *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) desenvolveu-se com base no banco de dados do registro GRACE, com o objetivo de criar um método simples e aplicável a todas as formas de síndrome coronária aguda. O desfecho clínico primário foi mortalidade por todas as causas, que se verificou no período de, aproximadamente, 6 meses após a alta hospitalar.

Os pacientes foram recrutados com todas as modalidades de síndrome coronária aguda (infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST ou angina instável) no período de 1º de abril de 1999 a 31 de março de 2002. Posteriormente, o modelo final foi validado em uma população de pacientes consecutivos do registro GRACE entre 1º

de abril de 2002 e 31 de dezembro de 2003 (7.638 pacientes).

Para cada variável prognóstica designou-se uma pontuação, de acordo com seus respectivos betacoefficientes.

Características basais, tratamento no hospital e resultados em 15.007 pacientes foram analisados para desenvolver o modelo (população de desenvolvimento). Em 6 meses, a mortalidade foi semelhante na população de desenvolvimento (4,8%, 717 pacientes) e na população de validação (4,7%, 331 pacientes). O escore foi gerado, usando um modelo de regressão proporcional de Cox, sendo seu desempenho avaliado pela área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), definida pelo *C statistic*.

Foram identificadas 9 variáveis prognósticas, sendo o escore total de um determinado paciente obtido pela soma dos pontos de cada uma das 9 variáveis do modelo: 1. idade avançada; 2. história prévia de infarto do miocárdio; 3. história de insuficiência cardíaca; 4. frequência cardíaca na admissão; 5. baixa pressão sistólica na apresentação; 6. níveis séricos elevados de creatinina; 7. elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica; 8. depressão do segmento ST; e 9. não indicação de intervenção coronária percutânea no hospital. O desempenho do modelo avaliado pelo *C statistic* na população de desenvolvimento (*C statistic* de 0,81) e na população de validação (*C statistic* de 0,75) demonstra sua boa habilidade prognóstica, justificando sua utilidade no mundo real.

Com a contagem total obtida pela soma dos pontos auferidos, aplica-se a pontuação final a um nomograma de referência, mostrando o risco correspondente de morte em 6 meses (Tabela 3).

Escore de risco Dante Pazzanese³⁶

O escore de risco Dante Pazzanese foi um estudo prospectivo de 1.027 pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, recrutados no período de 1º de julho de 2004 a 31 de outubro de 2006 em um centro brasileiro de cardiologia.³⁷ O critério de inclusão foi diagnóstico de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST com sintomas dentro das últimas 48 horas: dor precordial ou retroesternal descrita como desconforto, aperto ou queimação com duração maior que 10 minutos, dispneia ou síncope de provável origem isquêmica. Os critérios de exclusão foram: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; sintomas de causas não-cardíacas; angina instável secundária da classificação de Braunwald; alterações confundidoras do eletrocardiograma (ritmo de marcapasso, ritmo de fibrilação atrial, bloqueios de ramo).

Uma análise descritiva foi realizada, complementada por regressão logística simples de variáveis clínicas, eletrocardiográficas, bioquímicas e biomarcadores plasmáticos. O desfe-

cho do estudo foi composto de morte por todas as causas ou infarto (reinfarto), ocorrendo no período de 30 dias. Para identificar variáveis prognósticas independentes, uma análise de regressão logística múltipla foi realizada com as variáveis para um nível de significância de 10% na análise exploratória, mantendo-se o ajuste para o sexo. Variáveis com nível de significância menor que 0,05 foram mantidas no modelo final. A acurácia preditiva do modelo foi determinada pelo *C statistic*.

As seguintes alterações do eletrocardiograma da admissão foram analisadas: depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica medida a 80 ms do ponto J, seguida de segmento ST horizontal ou descendente, utilizando como base o segmento TP precedente; inversão da onda T ≥ 1 mm em duas derivações contíguas, sendo quantificada pela medida de seu nadir; onda T negativa em aVR; ondas Q patológicas com duração igual ou maior que 0,04 segundos e amplitude maior que um terço da amplitude da onda R subsequente, em duas derivações contíguas.

Amostras de sangue foram coletadas dentro de 24 horas da admissão. As seguintes variáveis laboratoriais foram analisadas: hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais, glicemia, creatinina, troponina I cardíaca e PCR-us. Uma segunda coleta foi realizada 12 horas após a primeira para dosagem da troponina I cardíaca e da PCR-us. Foi selecionado o maior valor da troponina I cardíaca e da PCR-us entre as duas coletas. A troponina I cardíaca foi analisada de forma categórica ($\geq 0,5$ ng/ml), por não serem detectáveis valores menores que 0,5 ng/ml ou maiores que 100 ng/ml, pela metodologia empregada.

O desfecho combinado de morte ou infarto (reinfarto) em 30 dias ocorreu em 54 pacientes (5,3%).

Para o modelo de regressão logística múltipla, as seguintes variáveis foram selecionadas: sexo, idade, tabagismo atual, diabetes melito, angina estável prévia, doença arterial periférica, antecedente de acidente vascular cerebral, doença arterial coronária prévia $\geq 50\%$, uso prévio de inibidor da enzima conversora da angiotensina, frequência cardíaca, depressão do segmento ST, onda T negativa em aVR, hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais, creatinina, troponina I cardíaca e PCR-us. As variáveis que se seguem não demonstraram significância estatística nessa análise: sexo; tabagismo atual; angina estável prévia; doença arterial periférica; doença arterial coronária prévia $\geq 50\%$; frequência cardíaca; hematócrito; hemoglobina; leucócitos totais; PCR-us; onda T negativa em aVR e depressão do segmento ST.

Embora não seja estatisticamente significativa, a depressão do segmento ST foi retida no modelo final em decorrência de seu significado clínico, sendo esse resultado atribuído ao problema de multicolinearidade^{38,39} entre a depressão do segmento ST e a troponina I cardíaca.

Tabela 3 - Escore de risco GRACE e nomograma para mortalidade por todas as causas após 6 meses da alta hospitalar³⁵

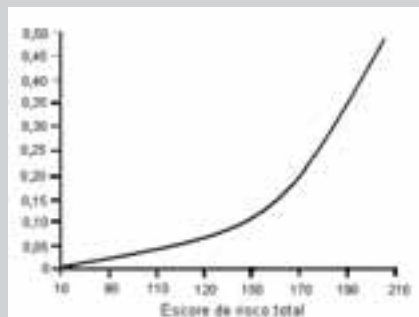
História clínica	Características encontradas na admissão	Características encontradas durante a hospitalização
1) Idade em anos	4) Frequência cardíaca (bpm)	7) Creatinina sérica (mg/dl)
≤ 29 0	≤ 49,9 0	0-0,39 1
30-39 0	50-69,9 3	0,4-0,79 3
40-49 18	70-89,9 9	0,8-1,19 5
50-59 30	90-109,9 14	1,2-1,59 7
60-69 55	110-149,9 23	1,6-1,99 9
70-79 73	150-199,9 35	2-3,99 15
80-89 91	≥ 200 43	≥ 4 20
≥ 90 100		
2) História de ICC 24	5) Pressão arterial sistólica (mmHg)	8) Elevação de enzimas cardíacas 15
3) História de infarto do miocárdio 12	≤ 79,9 24	9) Não submetido a ICP no hospital 14
	80-99,9 22	
	100-119,9 18	
	120-139,9 14	
	140-159,9 10	
	160-199,9 4	
	≥ 200 0	
	6) Depressão do segmento ST 11	

Pontos

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____
- 6) _____
- 7) _____
- 8) _____
- 9) _____

Soma dos pontos ____ =
 escore de risco total;
 riscos de mortalidade ____

Prognóstico de todas as causas de mortalidade em 6 meses após a alta hospitalar



bpm = batimentos por minuto; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; mg/dl = miligramas por decilitro; mmHg = milímetros de mercúrio.

As seguintes variáveis prognósticas foram identificadas: aumento da idade em anos (*odds ratio* [OR] 1,06; IC 95% 1,03-1,09; $p < 0,001$); história prévia de diabetes melito (OR 1,90; IC 95% 1,05-3,45; $p = 0,03$); antecedente de acidente vascular cerebral (OR 3,46; IC 95% 1,43-8,40; $p = 0,006$); utilização prévia de inibidor da enzima conversora da angiotensina (OR 0,57; IC 95% 0,31-1,02; $p = 0,05$); elevação da troponina I cardíaca (OR 2,06; IC 95% 1,12-3,78; $p = 0,01$); elevação da creatinina (OR 1,58; IC 95% 1,17-2,12; $p = 0,003$); e depressão do segmento ST (OR 1,54; IC 95% 0,83-2,83; $p = 0,16$).

Para se verificar a ocorrência de multicolinearidade entre a depressão do segmento ST e a elevação da troponina I cardíaca, dois modelos de regressão logística múltipla foram realizados. Em um deles não foi incluída a troponina I cardíaca, apresentando os seguintes resultados: aumento da idade em anos (OR 1,06; IC 95% 1,03-1,09; $p < 0,001$); história prévia de diabetes melito (OR 1,93; IC 95% 1,07-3,49; $p = 0,02$); antecedente de acidente vascular cerebral (OR 3,41; IC 95% 1,43-8,14; $p =$

0,006); utilização prévia de inibidor da enzima conversora da angiotensina (OR 0,54; IC 95% 0,30-0,97; $p = 0,04$); elevação da creatinina (OR 1,65; IC 95% 1,24-2,22; $p = 0,001$); e depressão do segmento ST (OR 1,82; IC 95% 1,01-3,28; $p = 0,04$). O outro modelo foi realizado sem a depressão do segmento ST: aumento da idade em anos (OR 1,06; IC 95% 1,03-1,09; $p < 0,001$); história prévia de diabetes melito (OR 1,95; IC 95% 1,07-3,52; $p = 0,02$); antecedente de acidente vascular cerebral (OR 3,54; IC 95% 1,46-8,58; $p = 0,005$); utilização prévia de inibidor da enzima conversora da angiotensina (OR 0,58; IC 95% 0,32-1,04; $p = 0,07$); elevação da troponina I cardíaca (OR 2,27; IC 95% 1,26-4,10; $p = 0,006$); e elevação da creatinina (OR 1,59; IC 95% 1,17-2,17; $p = 0,003$).

Com a não inclusão da troponina I cardíaca, a depressão do segmento ST apresenta-se como variável prognóstica independente para o nível de significância de 5% (OR 1,82; IC 1,01-3,28; $p = 0,04$), sendo mantida no modelo final, no qual a depressão do segmento ST e a troponina I cardíaca foram combi-

Tabela 4 - Modelo de regressão logística múltipla para o escore de risco Dante Pazzanese³⁶

Variáveis	Betacoefficiente	Odds ratio [IC 95%]	p
Aumento da idade em anos	0,058	1,06 [1,03-1,09]	< 0,001
Sexo masculino	0,075	1,08 [0,58-1,99]	0,81
Antecedente de diabetes melito	0,668	1,95 [1,07-3,54]	0,02
Antecedente de acidente vascular cerebral	1,247	3,48 [1,43-8,43]	0,006
Utilização prévia de IECA	-0,564	0,57 [0,31-1,02]	0,05
Sem elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST	————	————	0,02
Sem elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST	0,661	1,94 [0,82-4,59]	0,13
Com elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST	0,910	2,48 [1,13-5,45]	0,02
Com elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST	1,132	3,10 [1,42-6,77]	0,005
Elevação da creatinina	0,452	1,57 [1,16-2,11]	0,003
Constante	-7,886	————	————

A depressão do segmento ST foi representada pela depressão $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica, com exceção da derivação aVR.

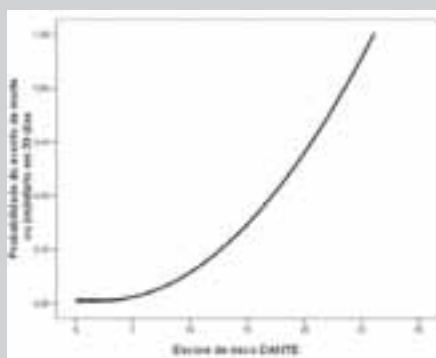
IC = intervalo de confiança; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Tabela 5 - Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST³⁶

História clínica					
1) Idade em anos		2) Antecedente		3) Medicamento prévio	
< 40	0	Diabetes melito	2	Não utilização	
40<50	1	Acidente vascular		de IECA	1
50<60	2	cerebral	4		
60<70	3				
70<80	4				
80<90	7				
≥ 90	9				
4) Troponina I cardíaca e ECG		5) Creatinina sérica (mg/dl)		Soma total dos pontos em cada item	
- Sem elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST	0	< 1	0	1) _____	
- Sem elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST	1	1<2	1	2) _____	
- Com elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST	3	2<4	4	3) _____	
- Com elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST	4	≥ 4	10	4) _____	
				5) _____	
				Escore de risco total	

				(0 a 30 pontos)	

Probabilidade do evento combinado em 30 dias



ECG = eletrocardiograma; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

nadas (Tabela 4).

O *C statistic* para esse modelo foi de 0,78 (IC 0,71-0,84; $p < 0,01$), sendo utilizado para o escore de risco Dante Pazzanese.

A probabilidade de ocorrer o evento combinado foi calculada a todos os pacientes. Para facilitar a utilização do modelo, foi idealizado um escore com pontuações designadas, conforme as respectivas probabilidades do evento combinado do modelo original. Para o menor valor da probabilidade, foi designado o valor igual a 1; para aqueles que eram duas vezes maior, pontuação 2; aos que eram três vezes maior, pontuação 3; e assim por diante. Para as variáveis contínuas foram definidas faixas com valores de probabilidades próximos de um, duas vezes maior, três vezes maior, e assim por diante. Desenvolveu-se, então, uma escala de pontuação que pode variar de 0 a 30 pontos. Após o somatório final, o escore para cada paciente seria determinado, podendo o risco do evento combinado ser mostrado por meio de um gráfico. Na Tabela 5, observa-se a representação da pontuação do escore de risco Dante Pazzanese e nomograma para probabilidade do desfecho combinado.

Para avaliar se a escala de pontuação mediria a probabilidade do evento combinado na população de desenvolvimento, para

cada paciente foi calculada sua pontuação. Verificou-se a ocorrência de aumento na probabilidade do evento combinado com o aumento gradativo da pontuação. Em seguida, os pacientes foram categorizados quanto ao risco, conforme a pontuação encontrada, em: muito baixo (até 5 pontos), baixo (6 a 10 pontos), intermediário (11 a 15 pontos) e alto risco (16 a 30 pontos) para o evento de morte ou infarto (reinfarto) em até 30 dias. Houve progressivo crescimento da proporção do evento com o aumento do escore de risco: até 5 pontos = 2%; 6 a 10 pontos = 6%; 11 a 15 pontos = 15%; e 16 a 30 pontos = 47%. O *C statistic* para a escala de pontuação foi de 0,74 (IC 0,67-0,81; $p < 0,001$), demonstrando bom desempenho para discriminar quem terá ou não o evento.

Dessa forma, com os dados rotineiramente coletados no departamento de emergência, um escore simples de estratificação de risco foi desenvolvido em uma população brasileira com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, sendo de fácil execução e com alto valor preditivo para eventos cardiovasculares. Pode ser fonte de informações à equipe médica, ao paciente e a seus familiares, englobando importante avaliação prognóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes [editorial]. *Circulation*. 2002;106(13):1588-91.
2. Maseri A, Rebuszi AG, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation*. 1997;96(12):4141-2.
3. Mathis AS, Meswani P, Spinler SA. Risk stratification in non-ST segment elevation acute coronary syndromes with special focus on recent guidelines. *Pharmacotherapy*. 2001;21(8):954-87.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Junior DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304.
5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
6. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA*. 1996;275(14):1104-12.
7. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1992;12(6):647-56.
8. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(23):2767-71.
9. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with

- acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9,461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.
10. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290(16):2174-81.
 11. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, Lenderink T, Simoons ML. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation*. 1998;98(14):1358-64.
 12. 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.
 13. Yan RT, Yan AT, Granger CB, Lopez-Sendon J, Brieger D, Kennelly B, et al. Usefulness of quantitative versus qualitative ST-segment depression for risk stratification of non-ST elevation acute coronary syndromes in contemporary clinical practice. Global registry of acute coronary events (GRACE) electrocardiogram substudy group. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):919-24.
 14. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):133-40.
 15. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):371-80.
 16. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(7):1495-502.
 17. Godoy MF, Braile DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(4):629-33.
 18. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol*. 2000;85(7):801-5.
 19. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
 20. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):1-11.
 21. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996;93(9):1651-7.
 22. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J*. 1996;313(7052):262-4.
 23. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140(6):917-27.
 24. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation*. 2006;113(7):e152-5.
 25. Hoffmeister HM, Ehlers R, Büttcher E, Steinmetz A, Kazmaier S, Helber U, et al. Relationship between minor myocardial damage and inflammatory acute-phase reaction in acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15(1):33-9.
 26. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99(7):855-60.
 27. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):464-9.
 28. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014-21.
 29. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*. 2004;109(5):580-6.
 30. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T,

- Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8.
31. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation*. 1994;90(1):613-22.
32. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062.
33. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
34. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593-601.
35. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.
36. dos Santos ES. *Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.
37. dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MT, Palacio MA, Ramos RF, et al. Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):597-602.
38. Marill KA. *Advanced statistics: linear regression, Part II: Multiple linear regression*. Acad Emerg Med. 2004;11:94-102.
39. Slinker BK, Glantz SA. Multiple linear regression: Accounting for multiple simultaneous determinants of a continuous dependent variable. *Circulation*. 2008;117:1732-7.

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO

PARTE 2: TRATAMENTO

ARI TIMERMAN¹, LUIZ MINUZZO¹, JOÃO FERNANDO MONTEIRO FERREIRA²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):202-22
RSCESP (72594)-1778

A causa mais comum da síndrome coronária aguda é a redução ou a cessação da perfusão miocárdica por um trombo sobre uma placa aterosclerótica instável, que leva à oclusão parcial ou total da artéria coronária. Na abordagem do paciente com suspeita de síndrome coronária aguda no pronto-socorro, tanto o diagnóstico como a estratificação de risco inicial baseiam-se em quatro elementos: história, exame físico, eletrocardiograma e marcadores bioquímicos de necrose miocárdica. Por meio desses quatro elementos, é possível definir rapidamente a forma de abordagem desses pacientes, classificando-os em classes que orientarão a escolha do local ao atendimento, do nível de monitorização e da terapêutica aplicada a cada paciente. O tratamento da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST visa, fundamentalmente, à estabilização da placa aterosclerótica, ao alívio dos sintomas isquêmicos e à prevenção de eventos como arritmia, recorrência de isquemia, infarto, necessidade de revascularização de urgência e morte, utilizando-se de antianginosos, antitrombóticos (antiplaquetários e antitrombóticos) e intervenção percutânea.

Descritores: Síndrome isquêmica aguda. Infarto agudo do miocárdio. Angina instável.

NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME: RISK STRATIFICATION AND MANAGEMENT PART 2: MANAGEMENT

The most frequent cause of acute coronary syndrome is myocardial perfusion reduction or cessation in consequence of a thrombus over an instable plaque with the partial or total occlusion of the coronary vessel. A detailed history, physical examination and electrocardiogram are mandatory to the diagnosis of acute coronary syndrome. After diagnosis is done, the early risk stratification is based on symptoms, physical examination, abnormalities of the electrocardiogram and serum cardiac markers, which are independent predictors of high risk. The prognosis in each case depends on this dynamic process that will determine the strategies for treatment. The objectives are plaque stabilization, relief of ischemia and arrhythmias prevention, and treatment regimens include antianginal, antiplatelet and antithrombotic agents and percutaneous coronary intervention.

Key words: Acute coronary syndrome. Acute myocardial infarction. Angina, unstable.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

² Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Ari Timerman – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – São Paulo, SP – CEP 04012-909

INTRODUÇÃO

A síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, que engloba a angina instável e o infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, é responsável por cerca de 1.433.000 internações anuais nos Estados Unidos e por cerca de 300.000 no Brasil^{1,2}. A causa mais comum é a aterosclerose coronária com diferença entre oferta e consumo de oxigênio, resultante da redução da perfusão miocárdica por um trombo não-oclusivo em uma placa instável de uma artéria coronária.

A diferenciação entre as duas apresentações está na gravidade da isquemia, manifestada pela detecção de lesão miocárdica (níveis séricos de troponina e de isoforma MB da creatinina fosfoquinase). Na presença de elevação desses marcadores de lesão, confirma-se o infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, ao passo que, em sua ausência, se configura a angina instável. As apresentações clínicas das síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST são diversas, dificultando sua diferenciação com outras formas de dor torácica de etiologia não coronária. O prognóstico é variável em termos da chance de eventos desfavoráveis como infarto agudo do miocárdio, óbito ou necessidade de revascularização de urgência. A diferenciação entre as apresentações está no grau de gravidade da isquemia, evidenciado pelo eletrocardiograma e pelos marcadores miocárdicos de necrose ou pelos métodos de imagem (ecocardiograma, cintilografia miocárdica, ressonância nuclear magnética). Essa variabilidade orientará a escolha do local de atendimento, do nível de monitorização e da terapêutica aplicada a cada paciente³⁻⁵. O tratamento da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST visa à estabilização da placa aterosclerótica, ao alívio dos sintomas isquêmicos e à prevenção de eventos como recorrência de isquemia, (re)infarto e morte.

ABORDAGEM NA ADMISSÃO

Ao chegar à Emergência, o paciente deverá ser avaliado pela história clínica, com caracterização de sua dor precordial, exame físico geral, eletrocardiograma, além da utilização de um escore de risco para estratificá-lo quanto a seu grau de risco (baixo, intermediário ou alto). Para tanto, são utilizados escores de risco preconizados pelo *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* em suas últimas diretrizes, como TIMI, GRACE e PURSUIT⁶, e o escore preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia⁷. Estes, associados às variáveis citadas anteriormente, visam a determinar o local mais adequado para

a abordagem inicial do paciente: sala de emergência, unidade de dor torácica ou unidade coronária, reduzindo custos nos pacientes de baixo risco e objetivando uma terapêutica mais potente e precoce nos de riscos intermediário e alto, com a intenção de reduzir eventos adversos como (re)infarto ou morte.

No momento do diagnóstico da síndrome coronária aguda na unidade de emergência, depois de serem instituídos monitorização eletrocardiográfica e acesso venoso, o paciente deverá receber tratamento medicamentoso geral inicial enquanto se providencia a realização do eletrocardiograma e dos demais procedimentos de diagnóstico e estratificação de risco. Esses medicamentos atuam promovendo imediata ação sobre o trombo intracoronário e proteção da célula miocárdica contra a hipoxia.

Oxigenoterapia

O oxigênio deve ser administrado a pacientes com dispnéia por cerca de 4 horas, a pacientes que apresentem saturação de oxigênio abaixo de 90% ou, ainda, com risco de desenvolver hipoxemia, seja por doença pulmonar associada seja por congestão pulmonar (Classe I; Nível de evidência B).

Analgesia

Os nitratos agem na redução das pré e pós-cargas por seu efeito dilatador venoso e arterial. A redução da pré-carga diminui o retorno venoso e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, aliviando o estresse de parede, com menor consumo de oxigênio pelo miocárdio. Pela diminuição das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo na diástole, observa-se aumento do fluxo coronário. A redução da pós-carga, com diminuição da resistência periférica e da pressão arterial, alivia também a sobrecarga ventricular. Entretanto, estudos não demonstram o impacto dos nitratos na mortalidade dos pacientes com síndrome coronária aguda.

Trata-se de medicação de escolha para aliviar a dor precordial, sendo utilizada na dose de 5 mg a cada 5 minutos, via sublingual, no total de 3 doses, podendo, em seguida, passar à via endovenosa (Nível de evidência C). A dose preconizada inicialmente é de 5 a 10 mcg/min, aumentando-se de 5 a 20 mcg/min a cada 3 a 5 minutos até alívio da dor, pressão arterial sistólica não inferior a 110 mmHg em pacientes normotensos ou redução máxima da pressão arterial média de 25% se o paciente estiver hipertenso. Evitar em pacientes com pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou redução de 30 mmHg ou mais da inicial, ou ainda em bradi ou taquicardia acentuadas. Seu uso poderá perdurar por até 48 horas em pacientes com isquemia persistente, in-

suficiência cardíaca ou hipertensão (Nível de evidência B). O emprego de nitratos é contraindicado com o uso de inibidores de fosfodiesterase como o sildenafil, nas últimas 24 a 48 horas, podendo levar a efeitos deletérios graves.

O sulfato de morfina é uma medicação de segunda escolha, embora seja amplamente usado para analgesia e sedação nesses pacientes. Apresenta como efeitos indesejáveis depressão respiratória, vômitos e hipotensão arterial. Sua dose varia de 2 mg a 5 mg por via endovenosa, quando a dor não for aliviada pelos nitratos ou quando houver recorrência da mesma, podendo ser repetida a cada 5 a 15 minutos.

Ácido acetilsalicílico

A trombose coronária exerce papel de destaque no desencadeamento e progressão dos quadros de síndrome coronária aguda, sendo essencial o emprego de antitrombóticos no tratamento de pacientes com tais síndromes. A aspirina é o antiplaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrita, exceção a raros casos de contraindicação (alergia, asma, intolerância gástrica, sangramento ativo, hemofilia e úlcera péptica ativa). Nesses casos, o clopidogrel será de escolha (Classe I; Nível de evidência A). A dose inicialmente preconizada é de 160 a 325 mg/dia, por via oral e mastigável, seguida de manutenção de 80 a 200 mg/dia, por tempo indefinido. Com o emprego de doses baixas são raros os efeitos colaterais gastrointestinais. Dispneia e náuseas são os mais citados. Cerca de 5% a 8% dos pacientes apresentam resistência ao ácido acetilsalicílico, com aumento dos eventos recorrentes.

O ácido acetilsalicílico promove inibição irreversível da ciclooxigenase, responsável pela conversão do ácido araquidônico em tromboxano A₂ na plaqueta, o que induz agregação plaquetária e vasoconstrição. O estudo *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)* mostrou redução de mortalidade em 5 semanas de 23% com administração somente de ácido acetilsalicílico, 25% somente com estreptoquinase e 42% com associação de ambas. Em metanálise de estudos que realizaram angiografia, observou-se diminuição da taxa de reoclusão e isquemia recorrente após trombólise com uso do ácido acetilsalicílico.

Em outra análise de quatro estudos clínicos controlados que reuniram mais de 2 mil pacientes com angina instável tratados com ácido acetilsalicílico, observou-se redução do desfecho combinado de óbito e/ou infarto não-fatal de 11,8% (controle) para 6,9% (ácido acetilsalicílico)⁸⁻¹¹.

Derivados tienopiridínicos

Os dois representantes dessa classe são a ticlopidina e o clopidogrel, antagonistas da ativação plaquetária mediada

pelo difosfato de adenosina, importante via para agregação plaquetária. Também reduzem o nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand. São medicamentos com potente ação antiplaquetária. Há muito são empregados como substitutos preferenciais para o ácido acetilsalicílico, em casos de intolerância ou alergia a essa substância. Seu início de ação é algo retardado (12 a 24 horas), sendo o clopidogrel o que age mais rápido. Ademais, o clopidogrel apresenta menos efeitos colaterais que a ticlopidina. Além de alergia e intolerância gastrointestinal, são descritos neutropenia e plaquetopenia, reversíveis com a suspensão do tratamento.

Casos raros de púrpura trombocitopênica trombótica, com mais frequência associada à ticlopidina, foram relatados. A dose recomendada de ticlopidina é de 250 mg duas vezes por dia e a de clopidogrel é de 300 mg como ataque e de 75 mg/dia como manutenção. É importante salientar que, nas doses de 75 mg/dia, 300 mg/dia e 600 mg/dia, a inibição plaquetária ocorre, respectivamente, em 3 a 5 dias, 4 a 6 horas, e em 2 horas. Há também um estudo multicêntrico em andamento (*Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-7 – OASIS-7*), com cerca de 14 mil pacientes, que definirá a dose ideal de ataque nesse grupo de pacientes.

O clopidogrel foi testado em comparação com o ácido acetilsalicílico em pacientes com doença arterial coronária crônica no estudo *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)*¹². Nesse estudo, o clopidogrel foi superior ao ácido acetilsalicílico, demonstrando-se diminuição do risco relativo de eventos maiores de 8,7% ($p = 0,043$) ao final de quase 2 anos de seguimento. Mais recentemente, o estudo *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE)*¹³ testou o papel do clopidogrel em adição ao ácido acetilsalicílico em mais de 12.500 pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, acompanhados por 3 a 12 meses (prazo médio, 9 meses). Ao final do seguimento, demonstrou-se diminuição de 20% (RR 0,80; IC 95% 0,72-0,89; $p = 0,00005$) na incidência dos eventos (óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico) a favor do grupo clopidogrel + ácido acetilsalicílico comparativamente ao grupo ácido acetilsalicílico + placebo, à custa do aumento na incidência de sangramento (RR 1,38; $p = 0,001$). Interessante notar que os efeitos benéficos com a utilização do clopidogrel ocorreram tanto nos pacientes de alto risco como naqueles de riscos intermediário ou baixo. Publicações subsequentes demonstraram que existe benefício adicional com a utilização do clopidogrel após o primeiro mês e até 1 ano após o evento agudo¹⁴, que o clopidogrel é muito

útil no subgrupo submetido a intervenção coronária percutânea durante o período de internação hospitalar¹⁵, e que o aumento de sangramento com a utilização de ácido acetilsalicílico + clopidogrel ocorre fundamentalmente com o uso de doses maiores de ácido acetilsalicílico¹⁶. No subestudo que realizou tratamento percutâneo (cerca de 2.500 pacientes), houve redução de morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio de 31% ($p = 0,002$) em 30 dias e 1 ano.

Em 2002, o estudo *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation* (CREDO) demonstrou que o subgrupo de pacientes que receberam clopidogrel até 6 horas antes do tratamento percutâneo teve redução de eventos isquêmicos significativamente menor em até 28 dias ($p = 0,05$). Em 1 ano, houve redução de 26,9% ($p = 0,02$) nos eventos morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico¹⁷.

Ainda, segundo as diretrizes, nos pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST com indicação de terapia invasiva, o tratamento antiplaquetário deve ser duplo, com adição de clopidogrel ou inibidor da glicoproteína IIb/IIIa antes do estudo hemodinâmico (Nível de evidência A), e nos pacientes selecionados para estratégia conservadora, o clopidogrel deve ser associado ao ácido acetilsalicílico e mantido por, pelo menos, 1 mês (Nível de evidência A) e idealmente por 1 ano (Nível de evidência B).

Antagonistas dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa

A ativação dos receptores existentes na superfície das plaquetas (ao redor de 80 mil para cada plaqueta), denominados glicoproteína IIb/IIIa, constitui-se no mecanismo final e obrigatório da ativação plaquetária, independentemente da via de ativação utilizada. A alteração morfológica sofrida pelo receptor aumenta sua afinidade para se ligar à molécula de fibrinogênio, elemento que funciona como ponte entre duas plaquetas. A esse processo denominamos agregação plaquetária. Os antagonistas desses receptores impedem a ligação do fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário. Esses fármacos têm sido utilizados em situações clínicas com grande potencial de ativação plaquetária, como intervenções coronárias percutâneas complexas ou não, síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST e infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, em associação aos fibrinolíticos ou à angioplastia primária.

Três agentes de uso intravenoso estão liberados para uso clínico, quais sejam abciximab, tirofiban e eptifibatide, estando apenas os dois primeiros disponíveis comercialmente

no mercado nacional. Embora pertencendo a uma mesma categoria, esses agentes possuem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas muito diferentes entre si. O abciximab é um anticorpo monoclonal que atua como bloqueador não-competitivo e irreversível dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa. Quando administrado, tem meia-vida plasmática curta de 5 a 10 minutos, pois a molécula rapidamente se liga aos receptores plaquetários. Sua meia-vida biológica é de 6 a 12 horas após a injeção de bolo isolado. Com doses terapêuticas, consegue-se o bloqueio de 80% a 90% dos receptores de superfície, dos quais 50% ainda permanecem bloqueados uma semana após sua utilização. A dose recomendada é de 0,25 mg/kg em bolo, seguida da administração de 0,125 mg/kg/min (máximo de 10 mg/min) por 12 a 24 horas.

O tirofiban é um derivado sintético, não peptídeo, de molécula pequena, que possui em sua estrutura molecular uma sequência RGD (arginina-glicina-aspartato), sítio de reconhecimento das integrinas, presente nas proteínas adesivas do tipo fibrinogênio, fator de von Willebrand e vetronectina, entre outras. A capacidade da glicoproteína IIb/IIIa de enlaçar as proteínas adesivas é decorrente da presença dessa sequência comum. Age competitivamente no receptor celular IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio. A dose recomendada é de 0,4 mg/kg/min por 30 minutos, seguida da dose de manutenção de 0,1 mg/kg/min por 48 a 96 horas. No caso de se iniciar a utilização do medicamento na sala de hemodinâmica, deve-se começar com a dose de 10 mg/kg administrada em bolo em 3 minutos, seguida de 0,15 mg/kg/min durante 48 a 96 horas.

O eptifibatide é um heptapeptídeo cíclico sintético, derivado do veneno de víboras. Pertence à família das desintegrinas e possui em sua molécula a sequência KGD (lisina-glicina-aspartato), que mimetiza a estrutura do fibrinogênio, atuando como antagonista competitivo e reversível do receptor de glicoproteína IIb/IIIa. O eptifibatide apresenta rápida dissociação e *clearance* aumentado, diminuindo os riscos de sangramento. Em razão do pequeno tamanho de sua molécula, não causa imunogenicidade, permitindo novas administrações, caso necessário.

A dose empregada no estudo mais recente, o *Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy* (ESPRIT)¹⁸, em 2.064 pacientes submetidos a implante de stents eletivo ou de emergência, é a de dois bolos de 180 mg/kg, separados por um intervalo de 10 minutos, e a administração de 2 mg/kg/min a partir do término do primeiro bolo durante 18 a 24 horas. A ação benéfica desses fármacos foi bem demonstrada em inúmeros estudos de prevenção de complicações em intervenções coronárias percutâneas complexas, muitos incluindo substancial número de paci-

entes com angina instável.

Em estudos específicos de angina instável, dois estudos com tirofiban, *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM)*¹⁹ e *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM PLUS)*²⁰, e um com eptifibatide, *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT)*²¹, documentaram sua eficácia nessa indicação.

Ambos os agentes reduziram a taxa de desfechos compostos, que incluía isquemia refratária, novo infarto agudo do miocárdio e óbito. O tirofiban foi empregado como pré-tratamento no estudo *Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TACTICS-TIMI 18)*²², que analisou o valor da intervenção precoce em 2.200 pacientes com angina instável. Esse estudo demonstrou melhor evolução do grupo submetido a estratégia intervencionista precoce, sendo mais frequente a intervenção coronária percutânea (41%). Com a estratégia invasiva, considerando 6 meses de observação, houve 22% de redução no desfecho primário (morte, infarto agudo do miocárdio, reintervenção ou nova internação) em comparação com a estratégia conservadora (15,9% vs. 19,4%, respectivamente; OR = 0,78; p = 0,025).

Quanto ao desfecho morte ou infarto agudo do miocárdio, houve 26% de redução com a estratégia invasiva, comparativamente à conservadora (p = 0,049). Os pacientes que apresentavam segmento ST infradesnívelado ou elevação dos níveis de troponina T foram mais beneficiados. Os autores consideraram que o tirofiban contribuiu para melhor evolução do grupo que recebeu intervenção precoce.

O abciximab foi avaliado em diversos estudos que incluíam também casos de angina instável. Essa indicação específica foi avaliada no estudo *The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries, number IV – Acute Coronary Syndromes (GUSTO IV)*²³, que incluiu 7.800 pacientes, randomizando-os para dois regimes de administração de abciximab, 24 e 48 horas, ou placebo. O estudo foi idealizado para avaliar o abciximab na ausência de procedimentos de intervenção percutânea, porém não conseguiu demonstrar redução no número de óbito e/ou infarto agudo do miocárdio não-fatal em 30 dias, mesmo naqueles que apresentavam troponina elevada. Especula-se que a administração prolongada possa ter ocasionado efeito pró-inflamatório indesejável.

Esses resultados contrariaram a expectativa da maioria dos investigadores atuantes na área de isquemia miocárdica. Baseado fundamentalmente no estudo *c7E3Fab Anti Plate-*

*let Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE)*²⁴, no qual se administrou abciximab por 18 a 24 horas antes da intervenção percutânea em pacientes com angina instável refratária ao tratamento padrão, o uso do abciximab só estaria indicado quando houvesse indicação de intervenção percutânea dentro de, no máximo, 24 horas. Esses tratamentos aumentam o risco de sangramentos, muitas vezes relacionados aos locais de punção. Percebe-se que nenhum estudo demonstrou aumento de sangramento intracerebral. A trombocitopenia é uma complicação rara. Mais recentemente, em artigo de metanálise realizado por Karvouni et al., foi observada diminuição significativa de mortalidade com o uso de bloqueadores IIb/IIIa em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea e que, tão importante quanto, a heparina utilizada após o procedimento não acrescenta benefício, aumentando inclusive a incidência de sangramento²⁵. Finalmente, utilizando altas doses iniciais de clopidogrel (600 mg) e ácido acetilsalicílico (500 mg), Kastrati et al. demonstraram benefício adicional com a adição de abciximab em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST com troponina positiva, submetidos a intervenção coronária percutânea²⁶. Deve ser ressaltado que o emprego desse grupo de fármacos não exclui o uso concomitante e necessário de ácido acetilsalicílico e heparina, e, nos casos mais graves e com o propósito de intervenção coronária percutânea, de clopidogrel.

Betabloqueadores

Essa classe de medicamentos deverá ser iniciada nas primeiras 24 horas, salvo contra-indicação (Nível de evidência B).

Os betabloqueadores são fármacos que apresentam atividade simpatomimética intrínseca e seletividade por receptores beta-1 e beta-2, com bloqueio alfa concomitante. Têm efeito antiarrítmico independente do bloqueio beta. Pela redução do inotropismo e do cronotropismo que provocam, diminuem o consumo de oxigênio do miocárdio, além do fato de a redução na frequência cardíaca aumentar o tempo diastólico e, conseqüentemente, a perfusão coronária.

Existem contra-indicações relativas ao uso desses agentes, como insuficiência cardíaca moderada, quando devem ser utilizados com cautela (Classe IIb), evidência de baixo débito cardíaco e aumento do risco de choque cardiogênico (idade acima de 70 anos, pressão arterial sistólica abaixo de 120 mmHg, taquicardia sinusal com frequência cardíaca acima de 110 bpm e abaixo de 60 bpm, além do tempo prolongado do início dos sintomas isquêmicos), sempre sob rigorosa monitorização clínica.

Assim como os nitratos, a experiência clínica controlada

do emprego de betabloqueadores na angina instável é limitada, embora maior. A evidência de efeitos benéficos baseia-se em seu mecanismo de ação, em estudos clínicos controlados de pequeno porte e na extrapolação de resultados de estudos em angina estável e infarto agudo do miocárdio com elevação do supradesnívelamento do segmento ST, em que a administração precoce de betabloqueadores no infarto agudo do miocárdio reduziu a área de infarto e a incidência de eventos arrítmicos.

Os betabloqueadores inibem competitivamente os efeitos das catecolaminas circulantes. Na angina instável, seus benefícios estão relacionados a sua ação nos receptores beta-1. Diminuem a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, provocando redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Apesar da inexistência de estudos randomizados em larga escala, avaliando a ação sobre desfechos clínicos maiores como mortalidade, esses fármacos, como os nitratos, são considerados agentes de primeira escolha no tratamento das síndromes coronárias agudas. Na angina instável, foram poucos e de pequeno porte os estudos que compararam betabloqueadores com placebo²⁷⁻²⁹. Embora estudos limitados não tenham conseguido detectar redução da mortalidade, o mesmo não ocorre no infarto agudo do miocárdio agudo ou recente. Nessa situação, os estudos clínicos controlados conseguiram demonstrar redução significativa na mortalidade. Metanálise de cinco pequenos estudos realizada por Yusuf et al.³⁰, avaliando a utilização da terapêutica betabloqueadora em 4.700 pacientes com angina instável, demonstrou redução de 13% no risco relativo de progressão para infarto agudo do miocárdio.

Embora tenha sido desenvolvido em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, o estudo *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)* sugere que a utilização rotineira de betabloqueador endovenoso seguido do oral pode aumentar a incidência de choque cardiogênico, sobretudo quando utilizado nas primeiras 24 a 48 horas de evolução e em pacientes com quadro clínico de disfunção ventricular esquerda³¹.

Assim, recomenda-se o uso rotineiro de betabloqueador oral nos pacientes sem contra-indicação, devendo-se iniciar sua utilização com o paciente estável, em doses pequenas, que devem ser gradualmente aumentadas no sentido de se manter a frequência cardíaca ao redor de 60 bpm (Classe I). No caso de o paciente apresentar dor isquêmica persistente e/ou taquicardia (não compensatória de um quadro de insuficiência cardíaca), pode-se utilizar a formulação endovenosa. Vários regimes terapêuticos na dependência do betabloqueador selecionado serão usados. Não existem evidências

da superioridade de um betabloqueador sobre outro. Os três mais empregados na prática clínica são o metoprolol, o atenolol e o propranolol. As doses preconizadas são as seguintes:

– Metoprolol:

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

VO – 50-100 mg a cada 12 horas, iniciadas 15 minutos após a última administração IV.

Dose máxima: 200 mg/dia.

– Atenolol:

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

VO – 25-50 mg a cada 12 horas, iniciadas 15 minutos após a última administração IV.

Dose máxima: 200 mg/dia.

– Propranolol:

IV – 0,5 a 1,0 mg em bolo.

VO – 120 a 320 mg/dia (dividida em 2 ou 3 doses), iniciadas 15 minutos após a dose IV.

Durante a administração intravenosa, deverá haver cuidadosa monitorização da frequência cardíaca, da pressão arterial, do eletrocardiograma e da ausculta pulmonar.

Antagonistas dos canais de cálcio

Na verdade, os antagonistas dos canais de cálcio constituem um grupo heterogêneo de fármacos, que possuem em comum uma ação vasodilatadora. Esse grupo de fármacos com ação anti-isquêmica diminui o fluxo de cálcio através da membrana celular, reduzindo a contratilidade tanto miocárdica como vascular, a velocidade de condução atrioventricular e a atividade do nó sinusal. Existem três subgrupos de antagonistas dos canais de cálcio, quimicamente distintos e com efeitos farmacológicos diferentes, quais sejam: os derivados diidropiridínicos (o protótipo da primeira geração é a nifedipina e como derivado da terceira geração, a amlodipina), as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzotiazepínicos (diltiazem). Esses fármacos agem bloqueando os canais de cálcio tipo L.

Esses agentes diferenciam-se em relação a sua capacidade de produzir vasodilatação, redução da contratilidade miocárdica e retardo na condução atrioventricular. Os efeitos benéficos nas síndromes coronárias agudas devem-se a uma combinação de suas ações, diminuindo o consumo de oxigênio pelo coração, a pós-carga, a contratilidade e a frequência cardíaca ao lado de uma melhoria 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 usado. A nifedipina e a amlodipina ocasionam mais vasodilatação arterial periféri-

ca, o verapamil pode induzir bloqueio atrioventricular, e o diltiazem retarda a condução atrioventricular.

Para controlar os sintomas^{32,33}, esses medicamentos são tão eficientes quanto os betabloqueadores, porém não reduzem a incidência de angina refratária, infarto agudo do miocárdio ou óbito. Uma metanálise dos efeitos dos antagonistas dos canais de cálcio na angina instável sugere que esses fármacos não previnem o aparecimento de infarto agudo do miocárdio nem reduzem a mortalidade³⁴, ao contrário, parecem acentuá-los. Até o momento foram avaliados na angina instável apenas os representantes de primeira geração. Essas ações deletérias foram observadas com todas as classes de antagonistas do cálcio^{29,30,35} testados com essa indicação.

Por outro lado, em casos de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, existem evidências de que o diltiazem e o verapamil possam ter efeito protetor^{36,37}. Em razão dessas características, não é recomendado o emprego rotineiro de antagonistas dos canais de cálcio, sendo contraindicado, em particular, o uso isolado da nifedipina, embora em forma de liberação lenta esta última possa ser considerada. Os demais têm seu uso reservado para situações especiais. Podem ser usados para tentar controlar sintomas isquêmicos refratários em pacientes que já estão recebendo nitratos e betabloqueadores em doses plenas e adequadas, em pacientes que não toleram o uso de nitratos ou betabloqueadores (sobretudo nos casos de contraindicação) ou, ainda, nos casos de angina variante.

A dose padrão da nifedipina, de preferência de ação prolongada, é de 10 mg a 20 mg três vezes por dia; do verapamil, a dose padrão é de 80 mg a 120 mg três vezes por dia; e do diltiazem, de 60 mg três a quatro vezes por dia. Na angina instável, o diltiazem tem sido o bloqueador de cálcio mais utilizado. A nifedipina de ação rápida não deve ser empregada, pois tem sido a mais relacionada à ocorrência de eventos adversos graves. Em pacientes com comprometimento significativo da função ventricular esquerda ou com alterações da condução atrioventricular, 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.

Assim, o emprego de antagonistas de cálcio de longa ação (diltiazem e verapamil) é razoável em pacientes com isquemia refratária após o uso de betabloqueadores e nitratos (Classe IIa; Nível de evidência C) ou quando houver contraindicação aos betabloqueadores (Classe I).

Inibidores do sistema renina-angiotensina

Os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca e em alguns grupos de pacientes com doença arterial coronária são potentes. São também utilizados com êxito no diabetes melito, na disfunção ventricular esquerda pós-infarto agudo do miocárdio e mesmo no infarto agudo do miocárdio recente sem manifestações de insuficiência cardíaca. Não existem evidências de benefícios quando do emprego precoce desses fármacos, exceção feita aos pacientes com disfunção ventricular e congestão pulmonar (Classe I; Nível de evidência A), mas alguns estudos sugerem que podem ser úteis na fase crônica após o episódio agudo.

O estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*³⁸ demonstrou que pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares, frequentemente com doença arterial aterosclerótica significativa e independente da fase em que se encontravam, se beneficiavam com o uso de ramipril 10 mg/dia a longo prazo. Em 5 anos, observou-se redução do risco relativo de óbito de 26% ($p < 0,001$), de infarto agudo do miocárdio de 20% ($p < 0,001$), e de acidente vascular cerebral de 32% ($p < 0,001$). Resultados similares também foram demonstrados, em pacientes com coronariopatia crônica, com o uso de perindopril³⁹.

Por outro lado, o estudo *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE)*, que testou otrandolapril, não mostrou benefício na população geral (admitte-se que a população tinha muito baixo risco), apesar de ter sido encontrada menor incidência de eventos com o uso dotrandolapril na subpopulação com filtração glomerular estimada menor que 60 mg/ml/min/1,73 m²^{40,41}. Embora não sejam empregados rotineiramente na angina instável, têm sua indicação reconhecida no controle da hipertensão arterial sistêmica e da disfunção ventricular esquerda. A longo prazo, apresentam efeitos anti-isquêmicos, com redução de infarto agudo do miocárdio e necessidade de revascularização miocárdica.

Antitrombóticos

Embora houvesse no passado alguma discordância⁴², hoje predomina o conceito de que a erosão (fissura) ou a rotura da placa aterosclerótica sejam mecanismos essenciais que disparam os eventos fisiopatológicos que se exteriorizam clinicamente como, respectivamente, angina instável e infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST⁴³⁻⁴⁵. Com a fissura, mais ou menos extensa, da placa aterosclerótica, os elementos figurados do sangue, bem como os fatores de coagulação, são expostos ao contato com o material subendotelial. Isso leva à adesão, à ativação e à agregação plaquetária, assim como à geração acelerada

de trombina, como mecanismos essenciais de trombose subsequente localizada no local da fissura.

Os dois mecanismos (plaquetário e trombínico) atuam de forma sinérgica, potenciando-se mutuamente para a manutenção e a ampliação do processo de trombose. Entre outros efeitos, a trombina é um potente ativador plaquetário, assim como o fator Xa da cascata coagulante; além disso, a ativação da cascata trombínica, pelos fatores Va e Xa, ocorre na membrana plaquetária. Além desses distúrbios fisiopatológicos que se verificam nos locais da lesão vascular detonadora do evento clínico, há evidências convincentes de que em pacientes com síndrome coronária aguda seja vigente um estado pró-trombótico transitório de características sistêmicas^{46,47}.

Finalmente, deve ser considerado que o incremento da atividade trombínica em pacientes com síndrome coronária aguda tem conotação prognóstica negativa^{48,49}. Por todos esses aspectos, é lógico que se tenha estabelecida a noção de, em concomitância à terapêutica antiplaquetária, se utilizar o fármaco antitrombótico padrão, a heparina não-fracionada, para o tratamento rotineiro de pacientes com as diversas modalidades de síndrome coronária aguda.

Embora por um mecanismo indireto, o principal efeito anticoagulante da heparina é o dependente de sua ligação específica à antitrombina, que ocorre mediante atuação de uma sequência pentassacarídea presente em cerca de um terço das moléculas de heparina. O complexo heparina-antitrombina altera-se do ponto de vista estereotático, permitindo o acoplamento simultâneo tanto à trombina como ao fator Xa, assim, neutralizados. Essa alteração conformacional da molécula do complexo heparina-antitrombina somente é possível quando a heparina contiver um mínimo de 18 unidades polissacarídeas, o que corresponde a cerca de 6.000 dáltons. Metanálise de seis estudos randomizados realizados até 1996 referenda a conduta, virtualmente generalizada durante a década passada, de se tratar pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST pela combinação de ácido acetilsalicílico e heparina não-fracionada⁵⁰. No conjunto de 1.353 pacientes, observou-se risco relativo (RR) de óbito e infarto agudo do miocárdio não-fatal de 0,67 – heparina não-fracionada + ácido acetilsalicílico vs. ácido acetilsalicílico –, mas com intervalo de confiança (IC) ultrapassando a unidade (0,44-1,02), portanto com $p = 0,06$.

Assim, a conclusão da metanálise baseou-se na forte tendência observada quanto ao benefício, inclusive pelo comportamento bastante homogêneo dos estudos individualizados. Nesses estudos, o regime de heparinização mais utilizado foi o convencional, com injeção inicial de 5.000 UI, se-

guida de infusão de 1.000 UI/h, e ajuste do TTPa para dobrar o valor controle. Embora seja teoricamente recomendável ajustar as doses pelo peso do paciente, de forma a permitir anticoagulação mais efetiva em termos do valor de TTPa desejado⁵¹, não há demonstração de vantagens clínicas com esse regime terapêutico. Já injeções intermitentes de heparina não-fracionada mostraram-se efetivas apenas em um relato, mas não no estudo *Research on Instability in Coronary Artery Disease* (RISC) nem em outro menor, progresso⁵². Rotina bastante generalizada é ajustar-se o regime de heparinização para valores de TTPa entre 1,5-2,0 vezes o controle laboratorial (50 a 70 s), de acordo com a estratégia do estudo TIMI-3⁵³.

Durante as investigações para compreender a estrutura da heparina convencional (heparina não-fracionada), verificou-se que suas cadeias polissacarídes podem ser despolimerizadas por meio de vários processos físico-químicos, de forma a se obter compostos também heterogêneos, porém de mais baixo peso molecular, que recebem o nome genérico de heparinas fracionadas ou de baixo peso molecular^{54,55}. Por definição, uma heparina de baixo peso molecular deve ter peso molecular médio inferior a 8.000 dáltons, com, pelo menos, 60% de suas moléculas também atendendo a esse critério⁵⁶. Tipicamente, são obtidos compostos com peso molecular entre 2.000 e 10.000 dáltons, a partir da heparina não-fracionada que possui de 5.000 a 30.000 dáltons.

Conforme mencionado anteriormente, a atividade antitrombótica essencial da heparina não-fracionada consiste em potencializar a antitrombina que pertence ao sistema naturalmente desenvolvido para se contrapor às tendências coagulantes. Estimulada por sua ligação à heparina não-fracionada, a antitrombina inativa os fatores IIa e Xa. As heparinas de baixo peso molecular também possuem a mesma sequência polissacaríde que permite a ligação à antitrombina-III. Contudo, com peso molecular médio de 4.000 a 6.000 dáltons, menos de 25% a 50% de suas moléculas terão unidades com 18 monossacarídes (peso molecular > 6.000 dáltons). Em consequência, a antitrombina ligada à heparina de baixo peso molecular não terá quase capacidade de se ligar simultaneamente à trombina (fator-II), apenas conservando intacta sua propriedade de se ligar ao fator Xa, inativando-o. Esta última característica, comum às heparinas de baixo peso molecular, embora em grau variável, confere-lhes a singular capacidade de exercer efeito antitrombótico, sem alterar substancialmente (a não ser em altas doses) os testes de coagulação usualmente empregados para monitorar o efeito terapêutico da heparina não-fracionada.

Outra diferença marcante deriva do fato de as heparinas de baixo peso molecular não se ligarem às proteínas plasmá-

ticas, às superfícies celulares (plaquetas, macrófagos e osteoblastos) e ao endotélio de forma tão intensa (20 vezes menos) como a heparina não-fracionada. Com isso, evita-se a inativação não-específica, variável individualmente e de acordo com estados patológicos, por proteínas plasmáticas (inclusive o fator-4 plaquetário), que constitui o principal mecanismo de *clearance* da heparina não-fracionada, e consegue-se, para a heparina de baixo peso molecular, quando administrada por via subcutânea, muito maior biodisponibilidade (80% a 90% para a heparina de baixo peso molecular vs. 30% para a heparina não-fracionada). Além disso, a meia-vida da heparina de baixo peso molecular prolonga-se marcadamente com relação à da heparina não-fracionada. Um corolário clínico geral dessas características é que, com a heparina de baixo peso molecular, torna-se possível administrá-la subcutaneamente, em doses esparsas uma ou duas vezes por dia, inclusive ambulatorialmente, e obter-se dose-resposta estável e previsível, com ação terapêutica mais constante, dispensando-se assim a monitoração de efeitos anticoagulantes por testes laboratoriais.

No Brasil, existem três heparinas de baixo peso molecular disponíveis para uso clínico, todas testadas em estudos internacionais, multicêntricos, prospectivamente desenhados para comparar sua eficácia clínica com a da heparina não-fracionada no tratamento de pacientes com síndrome coronária aguda: nadroparina, dalteparina e enoxaparina. O estudo *Fraxiparine in Ischemic Syndrome* (FRAXIS) permitiu concluir-se que a nadroparina, usada por apenas 6 ± 2 dias, possibilita resultados comparáveis, em termos de eficácia e segurança clínica, aos obtidos com heparina não-fracionada utilizada durante o mesmo período, em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, para evitar um conjunto de complicações isquêmicas (englobadas as mais relevantes: óbito e infarto agudo do miocárdio não-fatal).

Por outro lado, não há benefício em se prolongar o tratamento com essa heparina de baixo peso molecular e, previsivelmente, incrementar-se o risco de complicações hemorrágicas sérias. Caracteristicamente, nesse estudo não foram confirmadas as expectativas mais otimistas de superioridade da nadroparina sobre a heparina não-fracionada, derivadas de estudo preliminar anterior⁵⁷.

Três grandes estudos internacionais, multicêntricos, foram já divulgados sobre o uso de dalteparina nesse contexto. No estudo *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease* (FRISC),⁵⁸ 1.506 pacientes, recrutados durante as primeiras 72 horas de quadro clínico de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, foram randomizados para receber ácido acetilsa-

licílico ou dalteparina (120 UI/kg, por via subcutânea, 2 vezes por dia) + ácido acetilsalicílico durante a primeira fase, até 6 dias. Na segunda fase, até o 45º dia do evento, receberam dalteparina (7.500 UI por via subcutânea por dia) ou placebo injetado subcutaneamente. O desfecho composto primário no 6º dia (óbito, infarto agudo do miocárdio não-fatal ou revascularização urgente) foi reduzido no grupo recebendo dalteparina + ácido acetilsalicílico, em comparação àquele recebendo apenas ácido acetilsalicílico (5,4% vs. 10,3%; $p = 0,005$). O benefício ainda era aparente no 40º dia após o evento ($p = 0,005$), mas não após 6 meses ($p = 0,18$).

No estudo *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease* (FRIC) foi verificada a superioridade da dalteparina combinada ao ácido acetilsalicílico, o uso deste último isolado. Restava comparar sua eficácia diretamente contra a heparina não-fracionada na angina instável e no infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Para isso, nesse estudo FRIC^{59,60}, 1.482 pacientes foram novamente admitidos até 72 horas do início de um desses contextos clínicos e randomizados para tratamento com dalteparina ou heparina não-fracionada durante 6 dias e, na fase crônica, para dalteparina ou placebo até o 45º dia. As doses de dalteparina foram idênticas às do estudo FRISC, enquanto a heparina não-fracionada foi administrada apenas na fase aguda, em doses de 5.000 UI iniciais por via intravenosa, seguidas de 1.000 UI/h por via intravenosa até 48 horas, e depois, até o 6º dia, 12.500 UI por via subcutânea duas vezes por dia. As taxas de ocorrência do desfecho primário composto por morte, infarto agudo do miocárdio não-fatal e angina recorrente ao final dos 6 dias foram estatisticamente similares ($p = 0,33$) nos dois grupos: 7,6% para heparina não-fracionada e 9,3% para dalteparina.

As taxas de ocorrência de intervenções de revascularização miocárdica e de sangramentos graves também foram superponíveis. Finalmente, em ambos os grupos (placebo e dalteparina), ao final da fase crônica a taxa de eventos compostos primários foi a mesma (12,3%). Dessa forma, à semelhança do constatado com a heparina não-fracionada, a dalteparina adicionada ao ácido acetilsalicílico mostra-se nitidamente superior ao tratamento com ácido acetilsalicílico isoladamente (estudo FRISC). Como no caso da nadroparina, com a dalteparina não se conseguiu demonstração de superioridade sobre a heparina não-fracionada, na fase inicial do tratamento (estudo FRIC). Novamente, não houve benefício demonstrável com o tratamento prolongado após a fase aguda (ambos os estudos).

No estudo FRISC-II, além da comparação das estratégias terapêuticas invasiva vs. não-invasiva, foi analisado o tratamento prolongado com dalteparina administrada subcuta-

neamente em duas doses diárias, ajustadas por peso e sexo do paciente, contra placebo^{61,62}. Inicialmente, 2.267 pacientes em três países escandinavos, com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, durante período de, pelo menos, 5 dias, receberam, de maneira aberta, dalteparina, em duas doses diárias. Depois disso, foram randomicamente alocados para receber placebo ou dalteparina por período prolongado (3 meses) e, simultaneamente, também aleatorizados para o tratamento invasivo precoce (após período de alguns dias de estabilização) ou conservador. Verificou-se redução relativa de risco da ordem de 47%, quanto ao desfecho primário composto de óbito ou infarto agudo do miocárdio não-fatal no grupo tratado não-invasivamente, apenas até o primeiro mês de tratamento prolongado com dalteparina (RR = 0,53; IC 95% 0,35-0,80; p = 0,002). Esse benefício restringiu-se ao grupo de pacientes de mais alto risco, caracterizado por elevação dos níveis de troponina T em análise *post-hoc*⁶¹.

No entanto, mesmo esse efeito benéfico restrito não se manteve no seguimento mais prolongado nessa coorte tratada não-invasivamente ao final dos 3 meses; 8% e 6,7% dos pacientes, respectivamente, nos grupos placebo e dalteparina, apresentaram um evento primário (óbito ou infarto agudo do miocárdio não fatal), correspondendo a RR = 0,81, IC 95% 0,6-1,1 e p = 0,17. Combinando-se aos eventos mais graves a necessidade de revascularização, redução significativa do risco (13%) foi observada apenas enquanto perdurou o tratamento (3 meses), mas não se manteve aos 6 meses de seguimento.

Os resultados do estudo FRISC-II, embora não demonstrem qualquer vantagem do uso prolongado de dalteparina, abrem perspectivas promissoras de que: a) essa heparina de baixo peso molecular possa ter benefício inicial em subgrupos de pacientes com mais elevado risco de eventos graves; e b) seu uso, combinado a intervenções de revascularização miocárdica, possa conferir benefício significativo pelo menos nas primeiras fases de evolução⁶².

Essas hipóteses atraentes requerem estudos especificamente desenhados, para testá-las de forma conclusiva. Na mesma época, dois estudos foram publicados, comparando a enoxaparina com a heparina não-fracionada, em termos de eficácia clínica e segurança no tratamento de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. No estudo *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin In Non-Q wave Coronary Events* (ESSENCE), multicêntrico, com desenho randômico, duplo-cego, controlado por placebo, 3.171 pacientes na fase aguda da angina instável e do infarto agudo do miocárdio não-Q foram recrutados em 176 hospitais⁶³. Todos os

pacientes foram tratados com ácido acetilsalicílico e, aleatoriamente, alocados para receber, durante 48 horas a 8 dias, enoxaparina (1 mg/kg, em duas doses subcutâneas diárias) ou heparina não-fracionada em infusão endovenosa contínua (5.000 UI injeção inicial, depois titulação para TTPa entre 55-85s). Vale realçar que, entre 12 e 48 horas após início do tratamento, 84% dos pacientes recebendo heparina não-fracionada já mantinham TTPa dentro do ou mesmo ultrapassando o limite anticoagulante desejado.

O desfecho composto primário consistiu de óbito, infarto agudo do miocárdio não-fatal e angina recorrente, com alteração de eletrocardiograma dinâmica ou requerendo revascularização miocárdica. A incidência do desfecho após 14 dias foi de 19,8% e 16,5%, respectivamente, para a heparina não-fracionada e a enoxaparina, correspondendo a significativa (p = 0,019) redução de risco (16,2%). O RR foi de 0,80 e o correspondente IC 95% 0,67-0,96. Esse benefício ainda era manifesto, após 30 dias: 23,3% vs. 19,8% de eventos nos dois grupos respectivos, conferindo à enoxaparina, portanto, redução de risco da ordem de 15% sobre a heparina não-fracionada (RR = 0,81; IC 95% 0,68-0,96; p = 0,02). É importante ressaltar que, pela persistência do benefício aos 30 dias, não pareceu ocorrer o fenômeno rebote, descrito quando da suspensão do tratamento com heparina não-fracionada⁶⁴. A incidência de sangramento grave foi equivalente nos dois grupos (6,5% vs. 7%), mas a de sangramento leve predominou no grupo tratado com enoxaparina (13,8%), em comparação com o da heparina não-fracionada (8,8%), sobretudo por causa de equimoses no local de aplicação subcutânea. Além disso, a análise prospectivamente contemplada de subgrupo com maior risco de eventos isquêmicos (depressão de ST, revascularização prévia, doença multivascular, uso anterior de ácido acetilsalicílico) evidenciou mais nítido benefício, estatisticamente significativo, da enoxaparina em relação à heparina não-fracionada. Não obstante esses aspectos positivos, cabe assinalar que a discriminação estatística dos resultados de eficácia entre enoxaparina e heparina não-fracionada foi determinada pelas taxas menos elevadas de angina recorrente, mas não por redução significativa do risco de óbito ou infarto agudo do miocárdio. Os resultados para 1 ano de acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo ESSENCE foram reportados por Goodman et al.⁶⁵.

As taxas de aproveitamento relativas ao número inicial de pacientes estudados foram de 91,4% e de 92,5%, respectivamente, nos grupos tratados com enoxaparina e heparina não-fracionada. O risco do desfecho composto de óbito, infarto agudo do miocárdio não-fatal ou isquemia recorrente manteve-se menor no grupo tratado na fase do estudo com

enoxaparina (n = 1.617), quando comparado ao grupo que recebeu heparina não-fracionada (n = 1.584): 32% e 35,7%, respectivamente (RR = 0,87; p = 0,022). Durante o período de 1 ano, as taxas de procedimentos diagnósticos invasivos e de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) foram significativamente menores no grupo tratado com enoxaparina (55,8% e 35,9%), em comparação com as verificadas no grupo tratado com heparina não-fracionada (59,4% e 41,2%) (p = 0,036 para o cateterismo diagnóstico e p = 0,002 para os procedimentos de revascularização).

O segundo estudo comparando enoxaparina e heparina não-fracionada foi o TIMI 11B, em que 3.910 pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST foram randomizados para se testar a eficácia e a segurança dos fármacos⁶⁶. Diferentemente do estudo ESSENCE, todos os pacientes no grupo alocado para enoxaparina receberam injeção endovenosa inicial de 30 mg dessa heparina de baixo peso molecular. Como no estudo ESSENCE, por até 8 dias, os pacientes receberam, em formato duplo-cego, enoxaparina ou heparina não-fracionada. Entretanto, novamente em distinção ao estudo ESSENCE, no trabalho TIMI 11B, após esse período, ocorreu nova randomização. Um grupo continuou a receber enoxaparina e o outro passou a receber placebo, por até 43 dias. O desfecho primário composto (morte, infarto agudo do miocárdio não-fatal e angina recorrente) foi estipulado, prospectivamente, aos 14 e 43 dias. Com 14 dias, observou-se redução de 15% na taxa de eventos compostos primários com o uso de enoxaparina (14,2%), em comparação ao emprego de heparina não-fracionada (16,7%; p = 0,03). Ao cabo de 43 dias, verificou-se tendência não estatisticamente significativa à manutenção desse benefício (p = 0,06), sendo as taxas de eventos de 17,3% e 19,7%, respectivamente, para enoxaparina e heparina não-fracionada. Desse modo, seria possível admitir que o benefício conferido pela enoxaparina fosse apenas pelo fato de não se obter nível adequado de heparinização com a heparina não-fracionada. No entanto, a superioridade, considerando-se o desfecho composto, persistiu na análise *post hoc* para todos os subgrupos desse estudo (heparinização adequada, acima ou abaixo do esperado), sendo estatisticamente significativa quando se observava a diferença no subgrupo hiper-heparinizado⁶⁷.

Com os dois estudos tomados isoladamente, registrava-se nítida tendência, mas sem alcançar-se nível de significância estatística, para redução da taxa de eventos mais graves, isto é, morte e infarto não-fatal, usando-se enoxaparina em comparação com o emprego de heparina não-fracionada. Não havia suficiente número de pacientes e de eventos mais graves – óbito e infarto agudo do miocárdio não-fatal – e cor-

respondente poder estatístico para se detectar eventuais diferenças entre os dois regimes terapêuticos confrontados, quanto a esse aspecto clinicamente crucial. No sentido de melhor avaliar essa questão, publicou-se uma metanálise, prospectivamente planejada quando do desenvolvimento dos estudos ESSENCE e TIMI-11B⁶⁸. Para essa análise conjunta, 92% dos pacientes arrolados para o estudo ESSENCE foram considerados com base nos resultados disponíveis aos 43 dias de seguimento. Assim, por combinação de resultados, relativamente a 7.081 pacientes, observou-se consistente benefício associado à enoxaparina, com RR da ordem de 13%-18% desde a primeira semana, até o 43º dia de seguimento, em comparação com a heparina não-fracionada. Previsivelmente, os resultados combinados evidenciaram que o uso de enoxaparina associava-se a risco significativamente mais elevado de complicações hemorrágicas menores, mas não de eventos graves dessa natureza.

Assim, contrastando com os resultados dos estudos que exploraram os efeitos clínicos da dalteparina e da nadroparina, as investigações com enoxaparina evidenciam que essa heparina fracionada pode acarretar benefícios mais expressivos que os conferidos pelo tratamento padrão com heparina não-fracionada. Essa vantagem é, certamente, real para a combinação de complicações isquêmicas – morte, infarto agudo do miocárdio e angina recorrente grave – e, muito provavelmente, aplica-se também em termos dos eventos mais graves, óbito e infarto agudo do miocárdio não-fatal, de acordo com os resultados analisados para eficácia e segurança clínica. Parece inquestionável, à luz das evidências expostas, que as heparinas de baixo peso molecular, empregadas por tempo curto (até cerca de 7 dias), se associam a efeitos benéficos no mínimo equivalentes aos proporcionados pelo uso de heparina não-fracionada, também nesse prazo, sempre tratando-se todos os pacientes com ácido acetilsalicílico. A eficácia assim conseguida com esses dois regimes antitrombóticos adicionados ao antiplaquetário ácido acetilsalicílico, para redução de complicações miocárdicas isquêmicas, verifica-se com segurança clínica também comparável, em termos de complicações hemorrágicas.

Em conclusão, os estudos anteriormente citados demonstram que a fraxiparina e a nadroparina são similares à heparina não-fracionada, sendo a enoxaparina superior a esse composto. Entretanto, esses estudos foram desenvolvidos em população de risco relativamente baixo, não necessariamente submetida a terapêuticas antiplaquetárias agressivas ou a estratificação invasiva precoce. Por conta disso, diversos estudos foram desenvolvidos no sentido de avaliar se, com o tratamento contemporâneo das síndromes coronárias agudas sem supradesnívelamento do segmento ST, os benefícios

anteriormente demonstrados manter-se-iam. No estudo *Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin* (ACUTE-II)⁶⁹, Cohen et al. analisaram 525 pacientes submetidos a tratamento com tirofiban + aspirina e randomizados para heparina não-fracionada ou enoxaparina. As incidências de óbito ou infarto agudo do miocárdio foram similares entre os dois grupos (9% vs. 9,2%), mas as incidências de angina refratária necessitando de revascularização urgente e de re-hospitalização por angina instável foram mais frequentes no grupo heparina não-fracionada (4,3% vs. 0,6% e 7,1% vs. 1,6%, respectivamente). Sangramento significativo teve maior incidência no grupo heparina de baixo peso molecular (1% vs. 0,3%), mas a diferença entre os grupos não atingiu significância estatística.

Goodman et al.⁷⁰ desenvolveram estudo similar em uma população de 746 pacientes, porém utilizaram eptifibatide em lugar de tirofiban. Do ponto de vista de eficácia, a meta principal do estudo foi a incidência de isquemia detectada ao Holter após 48 horas de evolução. Esse parâmetro foi significativamente favorável à enoxaparina, comparativamente à heparina não-fracionada (14,3% vs. 25,4%, respectivamente; $p = 0,0002$), demonstrando-se ainda diminuição significativa na incidência de óbito ou infarto agudo do miocárdio aos 30 dias (5% vs. 9%, $p = 0,031$) a favor da heparina de baixo peso molecular. A meta primária, do ponto de vista de segurança, foi sangramento maior não relacionado à cirurgia 96 horas após o início do tratamento. Esse parâmetro também foi favorável à enoxaparina (1,8% vs. 4,6%; $p = 0,03$), porém sangramentos menores tiveram maior incidência no grupo enoxaparina (30,3% vs. 20,8%; $p = 0,003$). O estudo *A to Z* analisou 3.987 pacientes, que utilizaram tirofiban e foram randomizados para enoxaparina ou heparina não-fracionada. A meta principal de eficácia do estudo foi a incidência de óbito, (re)infarto agudo do miocárdio ou isquemia refratária aos 7 dias de evolução; as incidências foram, respectivamente, de 8,4% e 9,4%, favoráveis, portanto, à heparina de baixo peso molecular. Apesar de a diferença entre os grupos não atingir significância estatística, preenchem critério de não inferioridade (pré-especificado). As incidências de sangramento foram baixas e similares entre os grupos (3% vs. 2,2%; $p = 0,13$).

Finalmente, o estudo *Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors* (SYNERGY)⁷¹ incluiu 10.027 pacientes de alto risco (pelo menos 2 dos seguintes marcadores de alto risco: idade > 60 anos, marcadores bioquímicos de necrose elevados, infradesnível ou supradesnível transitório de ST), submetidos a tratamento clínico intensivo e estratégia invasiva precoce. Nos grupos enoxaparina e heparina não-fracionada,

o uso de bloqueadores IIb/IIIa ocorreu em 56% e 58% dos casos, respectivamente, coronariografia foi realizada em 92% da população global, em mediana 21 horas após a chegada ao hospital, intervenção coronária percutânea foi realizada em 46% e 47%, e cirurgia de revascularização miocárdica foi realizada em 19% e 18%, respectivamente. Do ponto de vista de eficácia, a meta principal do estudo foi o desfecho de óbito ou (re)infarto agudo do miocárdio aos 30 dias, que teve incidência de 14% e 14,5%, respectivamente, nos grupos enoxaparina e heparina não-fracionada ($p = 0,396$). Tampouco houve diferenças significativas em relação a cada um dos parâmetros isoladamente, mas todas as análises atingiram as metas de não inferioridade. Ainda, quando se analisou especificamente a população submetida a intervenção coronária percutânea, demonstrou-se que a enoxaparina é tão eficaz quanto a heparina não-fracionada nos diversos parâmetros analisados, que incluíram insucesso do procedimento, oclusão aguda ou necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência. Do ponto de vista de sangramento importante, houve incidência significativamente maior no grupo enoxaparina quando se levou em consideração o critério TIMI (9,1% vs. 7,6%; $p = 0,008$), mas não quando se levou em conta o critério GUSTO (2,9% vs. 2,4%; $p = 0,106$) ou transfusão sanguínea (17% vs. 16%; $p = 0,155$). A incidência de hemorragia cerebral foi < 0,1% em ambos os grupos. Aproximadamente um terço da população analisada utilizou ambas as heparinas testadas no período de internação, o que era permitido por protocolo em situações específicas, e em aproximadamente 800 casos ocorreu por conta de *crossover* (portanto, falha do investigador). Analisando-se especificamente a população com terapêutica “consistente” (que utilizou apenas uma das heparinas testadas; $n = 6.138$), os autores demonstraram claro benefício a favor da enoxaparina (incidências de óbito ou infarto agudo do miocárdio aos 30 dias de 12,8% vs. 15,6%, respectivamente; $p = 0,0029$). Finalmente, ao se analisar os pacientes que sofreram ou não *crossover*, foi observado claro aumento nas incidências de sangramento no grupo *crossover*, sem que houvesse qualquer benefício em termos de efetividade. Mais recentemente, Mahaffey et al.⁷² publicaram o seguimento para 6 meses (óbito/infarto agudo do miocárdio) e 1 ano (óbito) da população analisada, demonstrando fundamentalmente que os resultados iniciais foram mantidos no prazo de acompanhamento.

Petersen et al.⁷³, analisando em conjunto 6 estudos randomizados que compararam enoxaparina com heparina não-fracionada ($n = 21.946$ pacientes), encontraram diminuições significativas nas incidências de óbito/infarto agudo do miocárdio aos 30 dias, a favor da heparina de baixo peso mole-

cular, com razões de probabilidade de 0,91 (IC 95% 0,83-0,99) na população global (NNT = 107) e de 0,81 (IC 95% 0,71-0,94) na população com “terapêutica consistente” (NNT = 72). Não houve diferenças significativas em termos de sangramento importante ou transfusões sanguíneas entre os grupos. No sentido de minimizar-se o problema de sangramento, a enoxaparina deve ter sua dose de manutenção diminuída em 25% (0,75 mg/kg a cada 12 horas, ao invés de 1,0 mg/kg a cada 12 horas) em idosos, e em 50% em pacientes com *clearance* de creatinina ≤ 30 ml/min (1,0 mg/kg uma vez por dia).

Essas diferenças clínicas em relação às diversas heparinas de baixo peso molecular têm sido explicadas por diferenças entre as mesmas, relacionadas a diferentes processos de manufatura, que, em última análise, explicam perfis diferentes relacionados a seus pesos moleculares, tempo de absorção e de eliminação, ativação plaquetária e ação sobre fatores como o de von Willebrand^{55,74-79}. Assim, pode-se concluir que, de uma forma geral, as heparinas de baixo peso molecular são, pelo menos, tão eficazes quanto a heparina não-fracionada^{80,81}. Entretanto, a enoxaparina aparentemente é superior à heparina não-fracionada⁷³. Nos pacientes que receberam enoxaparina para tratamento de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST e são enviados para intervenção coronária percutânea em até 8 horas após a última dose por via subcutânea, não há necessidade de anticoagulação adicional. Naqueles encaminhados para intervenção coronária percutânea entre 8 e 12 horas, uma dose adicional de 0,3 mg/kg por via intravenosa deve ser administrada imediatamente antes do procedimento⁷¹. Finalmente, sugere-se manter a heparina inicialmente utilizada durante todo o período de heparinização, evitando-se o uso de heparina de baixo peso molecular e heparina não-fracionada concomitante ou alternado.

É importante recordar que, no paciente de alto risco submetido a tratamento com bloqueadores IIb/IIIa e estratificação invasiva precoce, se deve dar preferência à utilização da heparina não-fracionada ou enoxaparina.

Dois outros compostos, a hirudina e a bivalirudina, ainda não disponíveis no Brasil, têm propriedades antitrombóticas diretas, sendo potencialmente úteis em pacientes com síndromes de trombocitopenia induzida pela heparina. Combinando-se os resultados do estudo OASIS-2⁸² com os obtidos no TIMI-9B e no GUSTO-IIb, demonstra-se redução de 22% no RR de óbito/infarto agudo do miocárdio após 72 horas ($p = 0,0004$), de 16% após 1 semana ($p = 0,002$), e de 10% após 35 dias ($p = 0,016$). O conjunto dessas evidências é compatível com a noção de que a hirudina, um antitrombótico direto, poderia representar alternativa mais eficaz que a heparina não-fracionada para se tratar pacientes com síndro-

me coronária aguda, mantendo-se razoável perfil de segurança. Entretanto, não há vantagens operacionais de uso, requerendo-se monitoração do efeito anticoagulante e administração endovenosa. É possível também que suas vantagens de combinação direta, comparativamente à heparina não-fracionada, sejam parcialmente contrabalançadas por limitações, pelo menos teoricamente, plausíveis: “exaustão” da disponibilidade, pois a ligação à trombina é irreversível, e insuficiência de doses para antagonizar a ativação plaquetária induzida pela trombina, nas concentrações propiciadas pelo uso clínico (por sua vez balizado pelo risco de complicações hemorrágicas).

Assim se explicaria, provavelmente, a atenuação do benefício inicialmente observado nos estudos citados. Revisão sistemática dos resultados de estudos divulgados usando hirulog em pacientes com todos os tipos de síndrome coronária aguda (inclusive os pacientes do que seria o estudo TIMI-8) foi recentemente publicada, englobando-se um total de 5.674 pacientes em 6 estudos⁸³. Destes, 4.603 casos relacionavam-se a procedimentos eletivos de revascularização percutânea e os outros 1.071 apresentavam vários tipos de síndrome coronária aguda. Métodos metanalíticos foram empregados para comparar resultados de 4 estudos randomizados comparativos de hirulog com heparina não-fracionada, em 4.973 pacientes, verificando-se que o primeiro se associou a significativa ($p = 0,02$) redução da razão de chances de óbito ou infarto agudo do miocárdio (OR = 0,73, IC 95% 0,57-0,95) aos 30-50 dias de seguimento. Também ocorreu, com hirulog, diminuição significativa da razão de chances de hemorragia grave, em comparação com a heparina não-fracionada (OR = 0,41; IC 95% 0,32-0,52; $p < 0,001$)⁸³.

Assim, os autores consideraram que a bivalirudina constituiria agente antitrombótico de eficácia no mínimo comparável à da heparina não-fracionada, porém com melhor perfil de segurança para uso clínico em pacientes com síndrome coronária aguda. Todavia, é necessário considerar que os estudos incluídos na metanálise eram bastante heterogêneos, e que os resultados foram muito provavelmente influenciados pelo grande contingente (87%) de pacientes tratados com angioplastia coronária por via percutânea relatados no estudo *Hirulog Angioplasty Study* (HAS). Algumas das limitações apontadas para a hirudina, mencionadas anteriormente, aplicam-se também a esse outro antitrombótico direto, no que se refere à facilidade de uso e à ausência de estudos de custo-eficácia-benefício. Dessa forma, a hirudina e a bivalirudina deverão ser empregadas em pacientes de riscos intermediário ou alto, em substituição às heparinas, na ocorrência de síndrome de trombocitopenia induzida.

Outro produto ainda não disponível em nosso meio é o

fondaparinux, testado no estudo OASIS-5 contra a enoxaparina. Nesse estudo, o desfecho primário de óbito/infarto agudo do miocárdio/isquemia refratária aos 9 dias de evolução foi similar nos grupos enoxaparina e fondaparinux (5,8% e 5,9%, respectivamente), sendo similares também as incidências de cada um dos componentes do desfecho. Entretanto, as incidências de sangramento, inclusive sangramento maior, foram desfavoráveis à heparina de baixo peso molecular (4% vs. 2,1%, respectivamente; $p < 0,0001$). É interessante observar que a incidência de óbito aos 30 dias de evolução foi superior no grupo enoxaparina (3,5% vs. 2,9%; $p < 0,03$).

Terapia fibrinolítica

Estudos prospectivos têm demonstrado que a terapia trombolítica em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST não traz nenhum benefício^{6,53,84}, presumivelmente, por causa de a artéria relacionada ao infarto não estar ocluída em 60% a 85% dos casos⁸⁵⁻⁸⁸, e de o trombo não-oclusivo ser formado predominantemente de plaquetas, portanto menos responsivo à terapia trombolítica⁸⁹, ao contrário dos pacientes com infarto com supradesnivelamento do segmento ST, em que ocorre a presença de fibrina⁹⁰. Dessa forma, nas diretrizes é considerada Classe III.

Estatinas

A terapia com estatinas deve ser iniciada previamente à alta hospitalar em todos os pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, por causa dos efeitos pleiotrópicos da droga e por apresentar maior aderência dos pacientes ao tratamento a longo prazo. Não se deve esquecer da mudança dietética e do estilo de vida como auxiliares no tratamento.

Múltiplos estudos para tratamento secundário das dislipidemias têm demonstrado benefícios nos pacientes com perfil lipídico alterado, entre eles o *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVET-IT) e o *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL), em que foram utilizadas a atorvastatina na dose de 80 mg/dia, com resultados bastante satisfatórios a longo prazo^{91,92}. O primeiro comparou atorvastatina (80 mg/dia) vs. pravastatina (40 mg/dia) em 4.162 pacientes, em que dois terços deles apresentavam quadro de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. Nesse estudo, no regime mais intensivo de tratamento, houve redução de 16% nos eventos morte, reinfarto, angina requerendo re-hospitalização, revascularização e acidente vascular encefálico em seguimento de 24 meses. No segundo estudo, foram randomizados 3.086 pacientes com

dose alta de atorvastatina (80 mg/dia) vs. placebo. Nos pacientes que receberam atorvastatina, houve redução de 16% no risco relativo de morte, reinfarto, parada cardíaca ou isquemia sintomática recorrente após 16 semanas.

Outro estudo importante foi o *A to Z*, em que 4.487 pacientes (60% com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST) foram randomizados para estratégia intensiva, ou seja, sinvastatina na dose de 40 mg/dia por 1 mês e após 80 mg/dia (2.265 pacientes) vs. estratégia conservadora, ou seja, placebo por 4 meses e após 20 mg/dia de sinvastatina (2.232 pacientes). A primeira estratégia mostrou tendência de redução de eventos como morte cardiovascular, infarto, readmissão por síndrome coronária aguda e acidente vascular encefálico⁹³.

Metanálise de 12 estudos, envolvendo 13.024 pacientes com síndrome coronária aguda e comparando uma terapia com estatina vs. “cuidados usuais”, demonstrou que não há diferença entre as estratégias quando são avaliados os desfechos compostos de morte, infarto e acidente vascular encefálico em seguimento de até 4 meses⁹⁴.

As diretrizes americanas estabelecem, como Classe I de recomendação, iniciar a terapia com estatinas cerca de 24 a 96 horas após a internação para quem tem colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) maior que 100 mg/dl (Nível de evidência A). Futuras reduções dos níveis para menos de 70 mg/dl são consideradas razoáveis (Classe IIa; Nível de evidência A).

Níveis de triglicérides entre 200 mg/dl e 499 mg/dl devem ser reduzidos para menos que 130 mg/dl (Nível de evidência B); se estiverem acima de 500 mg/dl, deve-se iniciar fibrato ou niacina, com o propósito de prevenir pancreatite.

Intervenção coronária percutânea

A primeira angioplastia coronária com cateter-balão foi realizada por Andreas Gruntzig, em 1977, abrindo novas fronteiras no tratamento da doença coronária com a possibilidade de intervenção minimamente invasiva. A evolução dos equipamentos e materiais utilizados na coronariografia (cateretes, balões, stents), associada à aquisição de conhecimento sobre o método, fez da intervenção coronária por cateter um procedimento rotineiro na prática cardiológica. Após o diagnóstico e o tratamento medicamentoso inicial, os pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST podem ser conduzidos para duas estratégias distintas: conservadora, com a manutenção exclusiva do tratamento medicamentoso, e invasiva, com o encaminhamento rotineiro para coronariografia e intervenção conforme os achados anatômicos. Inicialmente, os estudos que analisaram essas duas estratégias tiveram resultados controversos,

como TIMI III-B, *Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion* (MATE) e *Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital* (VANQWISH), que favoreciam o tratamento conservador, e o estudo FRISC II, que indicava estratégia invasiva como melhor tratamento⁹⁵⁻⁹⁸.

No entanto, na década de 1990, esses estudos apresentavam problemas em sua metodologia e tanto o tratamento medicamentoso como o intervencionista aplicados na época não são extrapoláveis para a prática clínica atual, já que nos últimos anos ocorreram avanços significativos nas técnicas percutâneas, com o uso de stents coronários e nova terapia adjuvante à angioplastia⁹⁹. Assim, a resposta para essa dúvida vem de estudos mais recentes – *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18* (TATICS-TIMI 18), *Randomized Intervention Treatment of Angina* (RITA-3), *Treatment of Refractory Unstable Angina in Geographically Isolated Areas without Cardiac Surgery* (TRUCS), *Value of First Day Angiography/Angioplasty in Evolving Non-ST Segment Myocardial Infarction: An Open Multicenter Randomized Trial* (VINO), *Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes* (ICTUS) e *Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off* (ISAR-COOL) –, realizados na era pós-stent e com utilização de medicamentos antiplaquetários, como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e os antiplaquetários tienopiridínicos¹⁰⁰⁻¹⁰⁵.

No estudo TATICS-TIMI 18, 2.220 pacientes receberam ácido acetilsalicílico, heparina e tirofiban por 48 a 96 horas e foram divididos em dois braços: invasivo (coronariografia e intervenção dentro de 4 a 48 horas) e conservador. No braço invasivo, a incidência de eventos combinados foi significativamente menor em 30 dias (7,4% vs. 10,5%; $p = 0,001$) e 6 meses (15,9% vs. 19,4%; $p = 0,025$) e diminuição de morte ou infarto aos 6 meses (7,3% vs. 9,5%; $p < 0,05$)¹⁰⁰.

No entanto, o estudo ICTUS – estratégia invasiva vs. conservadora em síndrome coronária aguda instável –, em que foram randomizados 1.200 pacientes com troponina elevada com terapia clínica otimizada, demonstrou que, após 1 ano, os desfechos de morte, infarto do miocárdio ou re-hospitalização por angina não foram diferentes nas duas estratégias¹⁰⁴. Uma possível explicação para a falta de benefício na abordagem invasiva nesse e outros estudos pode estar relacionada com a alta taxa de revascularização nos pacientes do braço que abordaram seletivamente (cerca de 47%) e baixa taxa de eventos (população de menor risco). Esses resultados foram mantidos até os 3 anos de seguimento¹⁰⁶. Assim, esse estudo sugere que uma estratégia invasiva seletiva pode ser aceitável em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnívelamento do segmento ST.

Uma metanálise posterior agrupou os resultados de 7 estudos com essas características, incluindo o ICTUS, e demonstrou que pacientes tratados de forma invasiva apresentaram redução significativa de 25% de mortalidade em 2 anos de observação e redução de 31% da recorrência de angina com necessidade de nova revascularização em 13 meses¹⁰⁷. Outra revisão de estudos contemporâneos na era dos stents usando o *Cochrane database* chegou às mesmas conclusões¹⁰⁸.

Com os resultados expostos, as diretrizes atuais, americana e brasileira, recomendam uma estratégia conservadora para pacientes de baixo risco e invasiva para pacientes com critérios de alto risco, como elevação de troponina, nova depressão do segmento ST, angina recorrente com insuficiência cardíaca ou angina ao repouso, disfunção ventricular esquerda, instabilidade hemodinâmica, taquicardia ventricular sustentada, prévia angioplastia nos últimos 6 meses ou prévia revascularização miocárdica cirúrgica, porém a decisão de um procedimento invasivo deverá ser feito individualmente em cada paciente^{6,109}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DATASUS – Dados de mortalidade 2006. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.phphttp://tabnet.datasus.gov.br/>
2. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69-171.
3. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
4. Ferreira JFM, Timerman A. Diagnóstico e estratificação de risco na sala de emergência. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2007;17(3):243-56.
5. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
6. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):e1-e157.
7. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (II Edição, 2007). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):e89-e131.
 8. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, III, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983 Aug 18;309(7):396-403.
 9. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985 Nov 28;313(22):1369-75.
 10. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990 Oct 6;336:827-30.
 11. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988 Oct 27;319(17):1105-11.
 12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*. 1996 Nov 16;348:1329-39.
 13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
 14. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):966-72.
 15. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
 16. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1682-7.
 17. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
 18. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000 Dec 16;356:2037-44.
 19. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina *N Engl J Med*. 1998 May 21;338(21):1498-505.
 20. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97. Erratum in: *N Engl J Med*. 1998;339(6):415.
 21. Topol E, Califf R, Simoons M, Diaz R, Paolasso E, Klein W, et al. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):436-43.
 22. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1879-87.
 23. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 16;357(9272):1915-24.
 24. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1429-35.
 25. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):26-32.
 26. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten BJ,

- Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1531-8.
27. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baughman KL, Traill TA, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1986 Feb;73(2):331-7.
28. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981 Jun 6;1(8232):1225-8.
29. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987 Jul 15;60(2):18A-25A.
30. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988 Oct 21;260(15):2259-63.
31. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1622-32.
32. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Mar;5(3):717-22.
33. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986 Apr 15;57(11):899-906.
34. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J*. 1989 Nov 11;299(6709):1187-92.
35. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1305-11.
36. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991 Jun 1;67(15):1295-7.
37. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1751-6.
38. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
39. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.
40. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2058-68.
41. Solomon SD, Rice MM, Jablonski A, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):26-31.
42. Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction? *Eur Heart J*. 1998 Sep;19 Suppl K:K2-K4.
43. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985 Apr;53(4):363-73.
44. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988 Jun;77(6):1213-20.
45. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2844-50.
46. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1993 Oct 30;342(8879):1076-9.
47. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J*. 1991 Aug;122(2):545-51.
48. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de

- Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar 9;332(10):635-41.
49. Ardissino D, Merlini PA, Eisenberg PR, Kottke-Marchant K, Crenshaw BS, Granger CB. Coagulation markers and outcomes in acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 1998 Oct;136(4 Pt 2):S7-18.
50. Cairns JA, Lewis HD J., Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest.* 1995 Oct;108(4 Suppl):S380-S400.
51. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993 Nov 1;119(9):874-81.
52. Neri Sernerri GG, Gensini GF, Poggesi L, Trotta F, Modesti PA, Boddi M, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet.* 1990 Mar 17;335(8690):615-8.
53. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation.* 1994;89:1545-56.
54. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood.* 1992 Jan 1;79(1):1-17.
55. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol.* 1998 Sep 10;82(5B):3L-10L.
56. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25 Suppl 3:5-16.
57. Guerrero RAA, Amuchastegui M, Badaracco J, Elizari M, Martellotto R, DelaHoz RP, et al. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRaxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999 Nov;20(21):1553-62.
58. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996 Mar 2;347(9001):561-8.
59. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease.* *Am J Cardiol.* 1997 Sep 4;80(5A):30E-4E.
60. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC).* *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):61-8.
61. Wallentin L, Swahn E, Kontny F, Husted S, Lagerqvist B, Stahle E, et al. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators.* *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):701-7.
62. Wallentin L, Swahn E, Kontny F, Husted S, Lagerqvist B, Stahle E, et al. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators.* *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):708-15.
63. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group.* *N Engl J Med.* 1997 Aug 14;337(7):447-52.
64. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med.* 1992 Jul 16;327(3):141-5.
65. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le I, V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events.* *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep;36(3):693-8.
66. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999 Oct 12;100(15):1593-601.
67. Bozovich GE, Gurfinkel EP, Antman EM, McCabe CH,

- Mautner B. Superiority of enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction regardless of activated partial thromboplastin time. *Am Heart J*. 2000 Oct;140(4):637-42.
68. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999 Oct 12;100(15):1602-8.
69. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):470-7.
70. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation*. 2003;107:238-44.
71. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):45-54.
72. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, Antman E, Kleiman NS, Goodman SG, et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA*. 2005 Nov 23;294(20):2594-600.
73. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):89-96.
74. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet*. 1999 Oct 2;354(9185):1202-4.
75. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Nonn R. Biochemical and pharmacologic inequivalence of low molecular weight heparins. *Ann NY Acad Sci*. 1989;556:333-53.
76. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost*. 1996;22 Suppl 1:77-91.
77. Fareed J, Haas S, Sasahar A. Past, present and future considerations on low molecular weight heparin differentiation: an epilogue. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 3:145-7.
78. Montalescot G, Collet JP, Lison L, Choussat R, Ankri A, Vicaut E, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):110-4.
79. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez E, Poulard JE, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation*. 1998 Jul 28;98(4):294-9.
80. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1699-712.
81. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000 Jun 3;355(9219):1936-42.
82. Yusuf S, Pogue J, Anand S, Flather M, Fox K, Tognoni G, et al. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet*. 1999 Feb 6;353(9151):429-38.
83. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, White HD, Theroux P, Hasselblad V, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation*. 1999 Nov 16;100(20):2049-53.
84. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1643-50.
85. Liebson PR, Klein LW. The non-Q wave myocardial infarction revisited: 10 years later. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;39:399-444.
86. The TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation*. 1993;87:38-52.

87. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1456-63.
88. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *Circulation.* 2002;106:202-7.
89. Jang IK, Gold HK, Ziskind AA, Fallon JT, Holt RE, Leinbach RC, et al. Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A possible explanation for resistance to coronary thrombolysis. *Circulation.* 1989;79:920-8.
90. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:287-91.
91. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
92. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1711-8.
93. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z Trial. *JAMA.* 2004;292:1307-16.
94. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2046-56.
95. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia.* *Circulation.* 1994;89:1545-56.
96. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A time-to-treatment analysis in the Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE) trial. *J Interv Cardiol.* 2001;14:415-22.
97. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:1785-92.
98. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease.* *Lancet.* 2000;356:9-16.
99. Ribeiro EE, Lemos PA, Martinez EE, Ribeiro HB. Intervenções coronárias percutâneas na coronariopatia aguda. In: Timerman A, Stefanini E, Serrano Jr CV, eds. *Tratado de Cardiologia SOCESP.* 2 ed. São Paulo: Manole; 2009. p. 949-68.
100. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al.; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001 Jun 21;344(25):1879-87.
101. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al.; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: The British Foundation RITA-3 randomized trial. *Lancet.* 2002;360:743-51.
102. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Nio-kou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J.* 2000;21:1954-9.
103. Spacek R, Widimský P, Straka Z, Jiresová E, Dvorák J, Polásek R, et al. Value of first day coronary angiography/angioplasty in evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J.* 2002;23:230-8.
104. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al.; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndro-

- mes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353:1095-104.
105. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
106. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
107. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1319-25.
108. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004815.
109. Diretriz de Intervenção Coronária e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6 Supl 1):1-58.
-

Terapia Intensiva em Cardiologia

Desde a publicação da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** sobre “Terapia Intensiva em Cardiologia”, em 1998, pudemos observar grande desenvolvimento tanto em relação aos conceitos como à prática assistencial aos pacientes com disfunções cardíacas agudas internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Cada vez mais fica evidente que muitos pacientes com doença cardíaca aguda apresentam disfunções e comprometimentos extracardíacos. Da mesma forma, pacientes graves internados em UTI com grande frequência desenvolvem disfunções cardiocirculatórias nem sempre diagnosticadas. Torna-se assim mais que evidente a necessidade de que intensivistas aperfeiçoem seus conhecimentos em cardiologia e que os cardiologistas conheçam mais sobre as disfunções dos diversos órgãos, além do coração.

Antes de mais nada, acreditamos que a formação e as práticas médicas devem ter ampla abrangência e o paciente deve ser abordado como um todo, de forma holística. Não podemos considerar um paciente como portador de uma doença cardíaca exclusiva. Na sua evolução quase sempre aparecerá outro tipo de comprometimento orgânico, e o cardiologista deverá estar alerta a essa possibilidade. Não existe um divisor de águas entre cardiologia e medicina intensiva. O que existe é um paciente grave que deverá ser abordado com os mais tradicionais recursos propedêuticos e com o auxílio da moderna tecnologia.

Nesta edição da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, colegas altamente conceituados abordam alguns temas de interesse na área da cardiologia intensiva, de maneira objetiva e didática, procurando contribuir para o aperfeiçoamento daqueles que atuam nessa área de assistência aos pacientes graves.

Elias Knobel
Editor Convidado

DISFUNÇÃO CARDÍACA NA SEPSE

CONSTANTINO JOSÉ FERNANDES JUNIOR¹, MARCOS KNOBEL¹, NELSON AKAMINE¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):224-36
RSCESP (72594)-1779

A ligação entre depressão miocárdica clínica e efeitos de substâncias depressoras do miocárdio, circulantes no soro de pacientes sépticos, já é conhecida desde meados de 1970. Mediadores inflamatórios têm participação nessa patogênese, tais como fator de necrose tumoral e interleucina 1 β (IL-1 β), que, em última análise, induzem a liberação da óxido nítrico sintetase, forma induzida (NOS-2), levando à produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, depressão miocárdica. A inibição das citocinas, com anticorpos monoclonais, e do óxido nítrico, com L-NAME e L-NMMA, não reverteu, completamente, a depressão miocárdica experimental. Estudos histopatológicos demonstram evidente miocardite intersticial em 27% de 71 pacientes sépticos submetidos a necropsia. O ventrículo direito é, frequentemente, comprometido, ocorrendo aumento do volume e da pressão diastólica: o formato habitual de meia-lua desaparece e o septo interventricular é desviado para o interior do ventrículo esquerdo, reduzindo seu tamanho e sua complacência. A monitorização hemodinâmica tem limitações, e o diagnóstico da depressão miocárdica pode ser avaliada pela medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, que guarda uma relação prognóstica. Mais recentemente, foi documentada a liberação de troponina I pelos miócitos lesados e sua determinação da troponina tem se mostrado superior à dos demais marcadores de lesão miocárdica para o diagnóstico e o prognóstico da miocardite séptica.

Descritores: Sepsis. Choque séptico. Coração/sepsis. Disfunção cardiocirculatória/sepsis. Miocárdio/sepsis.

CARDIAC DYSFUNCTION IN SEPSIS

Since the ancient Greeks, we have learned that the pathophysiology of the human diseases relies on bloodborne humoral factors. This was the case with sepsis and myocardial depression, whose associated morbidity and mortality remained untouched during the last decades. Despite the growing knowledge of the possible involved mechanisms, our understanding of this serious condition is still in its infancy. Controversies have surrounded the real origin of septic-induced myocardial dysfunction, and it has been ascribed to inflammatory mediators, nitric oxide generation, interstitial myocarditis, coronary ischemia, calcium trafficking, endothelin receptor antagonist, and apoptosis. Although not fully understood, myocardial injury/depression remains a challenge for critical care practitioners.

Key words: Sepsis. Shock, septic. Heart/sepsis. Myocardial dysfunction/sepsis. Myocardium/sepsis.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Constantino José Fernandes Junior – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein –
Av. Albert Einstein, 627 – 5^o andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma síndrome grave caracterizada por alterações hemodinâmicas e disfunção de um ou vários órgãos, em decorrência da interação de produtos liberados das bactérias com o tecido celular. É uma das principais causas de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Nos Estados Unidos, ocorrem cerca de 751 mil casos de sepse grave, com aproximadamente 215 mil óbitos.¹ Cerca de 50% dos pacientes admitidos em uma UTI com hipotensão resultante de sepse sobrevivem, enquanto os 50% restantes morrem em decorrência de hipotensão refratária ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Em 10% a 20% desses pacientes com hipotensão refratária, pode-se constatar quadro de baixo débito cardíaco, decorrente de disfunção miocárdica grave. Essa disfunção, que foi e ainda é motivo de grandes controvérsias, vem sendo objeto de inúmeras pesquisas experimentais e clínicas, com o intuito de evoluir no diagnóstico e na terapêutica dessa síndrome.

HISTÓRICO

Na era moderna, o conceito de depressão ou disfunção miocárdica reversível foi pela primeira vez descrito por Wiggers, em 1947, que postulou a existência de um fator depressor do miocárdio responsável por disfunção miocárdica no choque hemorrágico.² Nas décadas de 60 e 70, estudos experimentais demonstraram evidências de disfunção miocárdica transitória em várias formas de doença crítica, incluindo choque hemorrágico e séptico.^{3,4}

Em 1973, foi publicada uma metanálise de sete estudos correlacionando sobrevida de pacientes sépticos com índice cardíaco. A redução do índice cardíaco correlacionou-se a maiores taxas de mortalidade ($p < 0,02$). Esses estudos foram corroborados por modelos animais de sepse induzida por injeção de endotoxina ou organismos vivos.⁵⁻⁷ Quase todos os modelos produziam choque caracterizado por débito cardíaco reduzido e resistência aumentada. As críticas a esses estudos fundamentam-se na comparação do choque induzido experimental com o choque séptico em humanos, e na utilização das medidas da pressão venosa central como estimativa do volume diastólico ventricular final. Evidências acumuladas nas últimas quatro décadas sugerem que a pressão venosa central tem correlação fraca com a pré-carga do ventrículo esquerdo nos pacientes críticos, particularmente no doente séptico.^{8,9} Alguns autores propuseram que o déficit de volume circulante seria o responsável pelo débito cardíaco reduzido no choque séptico.^{10,11}

Estudos sequenciais demonstraram que pacientes porta-

dores de choque séptico adequadamente ressuscitados tipicamente apresentavam estado circulatório hemodinâmico de alto débito e baixa resistência sistêmica, com depressão miocárdica, apesar do alto débito.¹²⁻¹⁵ Nos pacientes que morriam, esse padrão hemodinâmico persistia até o óbito.

A fase final de entendimento e estudo das manifestações cardiovasculares da sepse e choque séptico teve início com o desenvolvimento das técnicas de cineangiografia de radionuclídeos portátil (ventriculografia radioisotópica) e com a aplicação da ecocardiografia volumétrica no manejo do paciente crítico.

ASPECTOS ANÁTOMO E HISTOPATOLÓGICOS

A avaliação anatomopatológica do coração nos estados de choque data de 1948, quando Moon¹⁶ descreveu alterações miocárdicas degenerativas em 10 pacientes vítimas de graves processos infecciosos. A partir dessa data, muitos estudos documentaram as alterações anatômicas em várias situações fatais, como síndrome da angústia respiratória do adulto e síndrome de Waterhouse-Friederichsen,¹⁷ evidenciando graus variáveis de vasculite e miocardite intersticial. Em 1988, Fernandes Júnior et al.¹⁸ analisaram 10 necropsias de pacientes vítimas de choque séptico, observando presença de miocardite intersticial, vasculite necrotizante e também abscessos miocárdicos, demonstrando que o coração é atingido principalmente pelas endotoxinas e mediadores, e, às vezes, por ação direta das bactérias (Figura 1). Desses 10 pacientes com comprovado comprometimento estrutural do coração, apenas 2 apresentaram evidências clínicas de depressão miocárdica, sugerindo que o envolvimento cardíaco no choque séptico é muito mais frequente do que parece e que não há boa correlação anatomoclínica desse processo. Os mesmos autores¹⁹, em 1994, publicaram outra revisão com os achados histopatológicos do miocárdio em 71 autópsias de pacientes que obedeceram critérios morfológicos de sepse, comparando-os com um grupo controle, observando a presença de miocardite intersticial em 27% da amostra, colonização bacteriana em 11%, necrose de fibras cardíacas em 7%, e edema intersticial em 28%, porém esse último achado não mostrou diferença significativa com o grupo controle.

FISIOPATOLOGIA

As discussões sobre o real envolvimento cardíaco na sepse e no choque séptico, independentemente das condições hemodinâmicas, datam do início dos anos 60²⁰, quando alguns estudos já utilizavam modelos de choque endotóxico em ani-

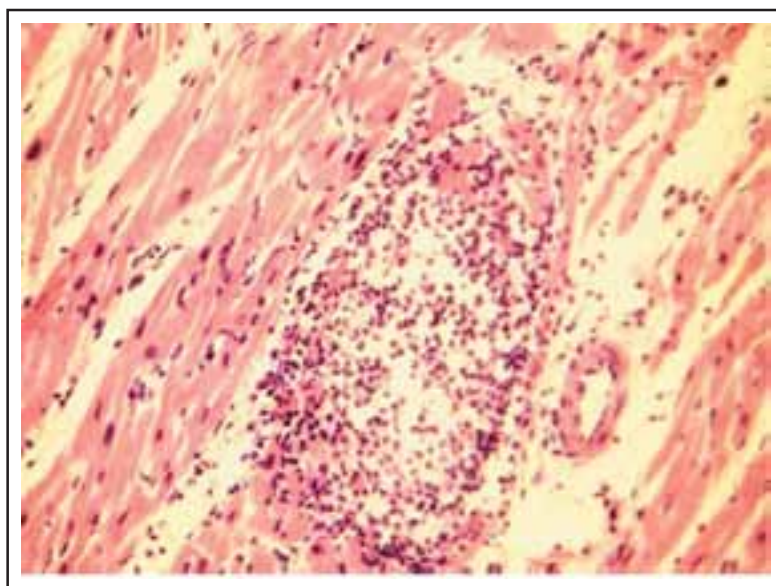


Figura 1. Miocardite intersticial e microabscesso evidenciado pela coloração hematoxilina-eosina.

mais. Nos anos 80, Parker et al.¹⁴ demonstraram, por meio de técnicas de medicina nuclear, a diminuição da fração de ejeção biventricular nesses pacientes sépticos. No entanto, a etiologia dessa disfunção permanecia duvidosa, havendo duas teorias para explicar tal fenômeno. A primeira sugeria o comprometimento isquêmico desses pacientes resultante de uma hipoperfusão coronária. Vários estudos, porém, dentre eles o de Cunnion et al., em 1986,²¹ provaram, por meio de cateterismo do seio coronário, que esse fluxo era igual ou maior nos pacientes com choque séptico quando comparados com indivíduos normais, e que produção de ácido láctico no local era normal. A segunda teoria se baseava na proposta de Wiggers et al., em 1947,² sobre a presença de um fator depressor do miocárdio obtido em modelo experimental de choque hemorrágico. Nos anos 60, muitos autores descreveram substâncias similares responsáveis pela depressão miocárdica. Em meados dos anos 70, Lefer e Martin²⁰ documentaram a existência de um fator depressor do miocárdio no sangue de cães induzidos a choque endotóxico com padrão hipodinâmico, sugerindo ser um peptídeo entre 800 e 1.000 dáltons originado no pâncreas. McConn et al.²², para demonstrar a existência da substância depressora do miocárdio, infundiram plasma de pacientes sépticos no óstio das artérias coronárias de cães *in vivo*, demonstrando a presença de duas moléculas com atividade depressora. A primeira fração com peso menor que 1 kD apresentava efeito depressor imediato, enquanto a segunda, com peso entre 1 kD e 10 kD, mostrava ação depressora tardia. Outros estudos subsequentes caracteriza-

ram substâncias similares à encontrada por Lefer e Martin, porém esta não chegou a ser isolada.

A ligação entre a depressão miocárdica clínica e os efeitos das substâncias depressoras do miocárdio foi descrita por Parillo et al.²³, no fim da década de 80, através da dosagem no soro desses pacientes durante a fase séptica. Os autores inicialmente identificaram uma subpopulação de pacientes com choque séptico e depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (média = 33%) por meio de ventriculografia radioisotópica. Paralelamente, prepararam uma cultura de células miocárdicas de ratos, usando microscopia de contraste e um detector eletrônico da área de contração celular, com o objetivo de documentar o grau de encurtamento da célula. O soro desses pacientes foi introduzido nesse meio de células, observando significativa queda no grau e na velocidade do encurtamento dessas células, quando comparadas com o grupo controle (33% e 25%, respectivamente). Esse estudo estabeleceu

forte elo entre as observações *in vivo* e *in vitro* da função cardíaca e da atividade de substâncias depressoras miocárdicas no choque séptico.

Abrangendo os estudos que investigaram a atividade das substâncias depressoras do miocárdio, concluímos que essa atividade está presente em duas frações: 0,5-5 kD e > 10 kD. Essa substância é solúvel em água, mas não no etilacetato, e é lábil com o calor, características consistentes com polipeptídeos ou proteínas.²⁴

Por mais que esses estudos tenham demonstrado algumas características das substâncias depressoras do miocárdio, sua estrutura molecular continua ainda pouco esclarecida. A partir daí, iniciou-se a investigação de fatores circulantes já conhecidos por estarem elevados na sepse e que poderiam contribuir para o melhor conhecimento das substâncias depressoras do miocárdio. Esses fatores são os mediadores da depressão miocárdica na sepse.

O modelo mais conhecido é o da endotoxina, componente da parede das bactérias gram-negativas. Muitos estudos simularam choque séptico com infusão de endotoxina, obtendo os mesmos achados hemodinâmicos comumente observados em choque séptico espontâneo de humanos. Estudos *in vitro* não demonstraram grande comprometimento contrátil após a injeção isolada de endotoxina no músculo atrial de porcos, enquanto a infusão de quantidades muito menores de endotoxina em porcos *in vivo* produziu depressão miocárdica significativa, sugerindo que fatores endógenos mediam, *in vivo*, a resposta à endotoxina. Demonstrou-se que a

incubação de endotoxina com macrófagos ativados produziu um sobrenadante com atividade depressora vascular e miocárdica. Dentre os principais mediadores inflamatórios que contribuem para a depressão miocárdica na sepse estão: interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10), interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β).

A ação da IL-2 no choque séptico não está bem estabelecida, provavelmente mediando a liberação de TNF- α e IL-1. A IL-4, a IL-8 e a IL-10, apesar de apresentarem características descritas anteriormente como substâncias depressoras do miocárdio, não causaram alterações hemodinâmicas significativas quando injetadas em modelos experimentais. Nenhuma das três citocinas demonstrou causar depressão miocárdica quando testada *in vitro*. A IL-6 representa mais um marcador que um mediador na sepse, sendo bom preditor de mortalidade no choque séptico¹⁷. Sua ação como depressor miocárdico é controversa, não apresentando sinais de instabilidade hemodinâmica nos modelos animais, enquanto os estudos *in vitro* demonstraram tal efeito sobre o tecido cardíaco.^{24,25}

O IFN- γ apresenta discreta ação depressora quando atua isoladamente, porém tanto *in vivo* como *in vitro* atua em sinergismo com endotoxinas, TNF- α , IL-1 e outros fatores inflamatórios, potencializando seus efeitos.^{26,27}

As duas citocinas que apresentam o maior efeito cardiovascular nos animais e nos humanos são: TNF- α e IL-1 β . Quando injetada pequena quantidade de endotoxina em humanos, foi constatado aumento dos níveis de TNF- α ,^{28,29} enquanto a administração de TNF- α recombinante em modelos animais levou ao aparecimento de febre, acidose láctica, alterações hemodinâmicas e até morte.³⁰ Muitos estudos utilizando anticorpos anti-TNF- α , tanto em humanos como em animais, demonstraram rápida melhora nos parâmetros cardiovasculares, sem diminuição da mortalidade.^{28,30} A administração de IL-1 em animais também reproduziu efeitos hemodinâmicos encontrados no choque séptico. Um dado muito importante a se ressaltar é que, em doses baixas, muitas vezes nem o TNF- α nem a IL-1 produziram, experimentalmente, depressão miocárdica quando administradas separadamente, porém sua administração em conjunto e nas mesmas doses produziu sinergismo entre as duas citocinas, levando ao efeito depressor.

Apenas o TNF- α e a IL-1 apresentaram comprometimento da contração da célula cardíaca quando injetados *in vitro* e observados por microscopia eletrônica, fato que não ocorreu com as outras citocinas.

O óxido nítrico apresenta um papel já bem estabelecido na vasculatura intrínseca. Em situações normais, no endotélio vascular, por meio de cálcio e nicotinamida-adenina di-

nucleotídeo fosfato (NADPH), a óxido nítrico sintetase constitutiva (NOSc) converte a L-arginina em óxido nítrico em resposta ao estímulo endotelial por estresse ou mediadores vasodilatadores, como acetilcolina, bradicinina ou histamina. O óxido nítrico possui meia vida curta (entre 6 e 10 segundos), mas com grande potencial de difusão, entrando no citosol da célula muscular lisa adjacente onde vai ativar o guanilatociclase solúvel, produzindo o monofosfato de guanosina cíclica (GMPc). Este, por sua vez, promove o sequestro de cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático através dos canais de cálcio do tipo L, o que resulta no decréscimo do cálcio citoplasmático, levando então ao relaxamento da musculatura lisa e à consequente vasodilatação.³¹ Esse processo ocorre também na célula cardíaca, resultando na diminuição da contração dos miócitos.

Na sepse, há produção aumentada de fator ativador plaquetário, tromboxano e prostaciclina, o que se associa a maior mortalidade. O aumento do nível desses prostanoídeos relaciona-se ao aumento da expressão da ciclooxigenase-2 nas células endoteliais, nas células musculares lisas e nas células do endocárdio. Essa enzima poderia alterar a autorregulação vascular coronária, a ativação leucocitária e a função endotelial, com implicações na disfunção miocárdica.

Outras substâncias recentemente apontadas como mediadoras da depressão miocárdica na sepse são as caspases, proteases intracelulares da cisteína que participam da ativação de citocinas inflamatórias e da apoptose celular. Algumas isoformas das caspases são conhecidas, como a m-calpaína e a d-calpaína. Ativação excessiva das calpaínas tem sido implicada na fisiopatologia de inflamação, trauma e isquemia/reperfusão.³¹ Tissier et al.³² demonstraram que o tratamento com inibidores da calpaína melhorou a disfunção miocárdica e a inflamação induzida pela endotoxina em ratos.

Outra molécula ultimamente discutida como possivelmente relacionada à depressão cardíaca da sepse é a esfingosina.³³ A produção celular da esfingosina poderia inibir a liberação sarcoplasmática de cálcio e reduzir o cálcio do miócito, resultando em disfunção contrátil.³⁴

Charpentier et al.³⁵ ilustraram o provável papel do peptídeo natriurético cerebral como marcador de disfunção sistólica da sepse, representando um fator de mau prognóstico nesses pacientes. Knuefermann et al.³⁶ têm defendido o papel dos receptores *toll-like* na mediação inflamatória da sepse com possível efeito no colapso cardiovascular da sepse.

QUADRO CLÍNICO

Disfunção cardíaca ocorre em associação com sepse em aproximadamente 40% dos casos. É um evento precoce e

contribui de maneira significativa para a morbidade e a mortalidade dessa condição, provavelmente por limitar o aporte adequado de oxigênio aos tecidos.

A frequente redução da pós-carga, aliada à intensa ativação simpatomimética, contribui para mascarar uma eventual disfunção miocárdica, ocorrendo em meio a franco estado hiperdinâmico. Mais além, a utilização de pressões de enchimento para construção de curvas de Starling não é adequada, pois não leva em conta as frequentes alterações de complacência ventricular do paciente séptico.³⁷ Por outro lado, a determinação tanto cintilográfica como ecocardiográfica dos volumes diastólicos finais, de forma seriada, é pouco acessível e de alto custo. A bioimpedância elétrica transtorácica tem subestimado avaliações do débito cardíaco em alguns pacientes sépticos, quando comparada ao método de aferição por termodiluição. Parece-nos que qualquer método, quando utilizado de forma isolada, tem risco significativamente maior de erro que uma associação de dois ou três métodos.

Considerando que a manutenção de elevados níveis de transporte de oxigênio é obtida por meio de ofertas progressivas de volume, a resposta desproporcional da pressão capilar pulmonar a essas manobras obriga a instituição de suporte inotrópico como forma de maximizar o débito cardíaco com segurança.

Na fase inicial da sepse, a hipovolemia está quase sempre presente em decorrência de vasodilatação arterial e venosa, além da passagem de fluido para o espaço extravascular. A reposição volêmica adequada, em mais de 90% desses pacientes, acarreta, nessa fase inicial, um quadro hiperdinâmico caracterizado por queda da resistência vascular sistêmica, débito cardíaco normal ou elevado, e taquicardia. Nessas situações, existe má distribuição do fluxo sanguíneo para os diversos tecidos, caracterizando choque distributivo.

Mesmo apresentando débito cardíaco normal ou elevado, esses pacientes com certa frequência têm função ventricular anormal. Variações na pré e/ou na pós-carga alteram o volume sistólico e, conseqüentemente, o débito cardíaco. Da mesma forma, o débito cardíaco pode estar alto em decorrência da elevação da frequência cardíaca, tão comum nos pacientes sépticos. O trabalho sistólico ventricular, outro parâmetro utilizado nas avaliações hemodinâmicas, é o produto do volume sistólico pela pressão arterial média. Este se apresenta usualmente rebaixado no choque séptico, em decorrência da hipotensão arterial existente.³

A fração de ejeção, que corresponde à porcentagem do volume diastólico final ejetado em cada batimento, tem sido útil na avaliação do desempenho ventricular nos pacientes sépticos. Em uma situação em que o volume diastólico final

é de 200 ml e o volume sistólico final é de 150 ml, o volume de sangue ejetado será de 50 ml. Esse mesmo volume (50 ml) será ejetado em outra situação em que o volume diastólico final seja de 100 ml e o volume sistólico final, de 50 ml. Em ambos os casos, se a frequência cardíaca for de 100 bpm, o débito cardíaco será o mesmo, ou seja, $50 \times 100 = 5.000$ ml (débito cardíaco = volume sistólico \times frequência cardíaca), não diferenciando, portanto, uma situação de outra. No entanto, o cálculo da fração de ejeção $[(\text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final})/\text{volume diastólico final}]$ demonstra nítida diferença: na primeira condição, a fração de ejeção é de 25% $[(200 - 150)/200]$, ao passo que na segunda é de 50% $[(100 - 50)/100]$, ou seja, o dobro da primeira (Figura 2).

Esse exemplo demonstra como é importante a determinação da fração de ejeção na avaliação inicial da função ventricular e durante o tratamento do paciente séptico. Embora o método radioisotópico seja mais preciso, necessita de uma tecnologia mais sofisticada, não sendo disponível atualmente na maioria dos centros de terapia intensiva. Em resumo, observamos, nos pacientes com choque séptico, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, e volume ejetado normal. A frequência cardíaca e o débito cardíaco estão habitualmente elevados e a resistência vascular sistêmica, diminuída. A redução da fração de ejeção e a dilatação biventricular ocorrem 24 a 48 horas após o início do processo séptico. Naqueles que sobrevivem, essas alterações se reverterem após 5 a 10 dias.

O reconhecimento precoce e a intervenção agressiva, associados a uma equipe bem treinada numa UTI, propiciaram redução da mortalidade no choque séptico de 74% para 57% e de 92% para 61%, conforme relatos.^{1,4} A reposição volêmica é a primeira medida terapêutica a ser adotada no choque séptico. Após reposição volêmica adequada, deve-se seguir a terapêutica com drogas inotrópicas e vasoconstritoras. A dopamina deve ser utilizada para manter pressão arterial média de, no mínimo, 60 mmHg. Caso sejam necessárias doses superiores a 10 mg/kg/min para essa finalidade, deve-se dar preferência à noradrenalina e associar dopamina, numa dose pequena e adequada, para manutenção de fluxo renal e esplâncnico. A dobutamina tem emprego quase que obrigatório, aumentando o transporte de oxigênio e a perfusão tissular no choque séptico.

Nessa grave condição, as desigualdades entre o funcionamento dos dois ventrículos se acentuam: ao direito, com frequência, se oferece pós-carga elevada, em função da frequente hipertensão pulmonar da sepse, enquanto ao ventrículo esquerdo, com maior massa muscular, oferece-se pós-carga muito baixa, em função da vasodilatação sistêmica.

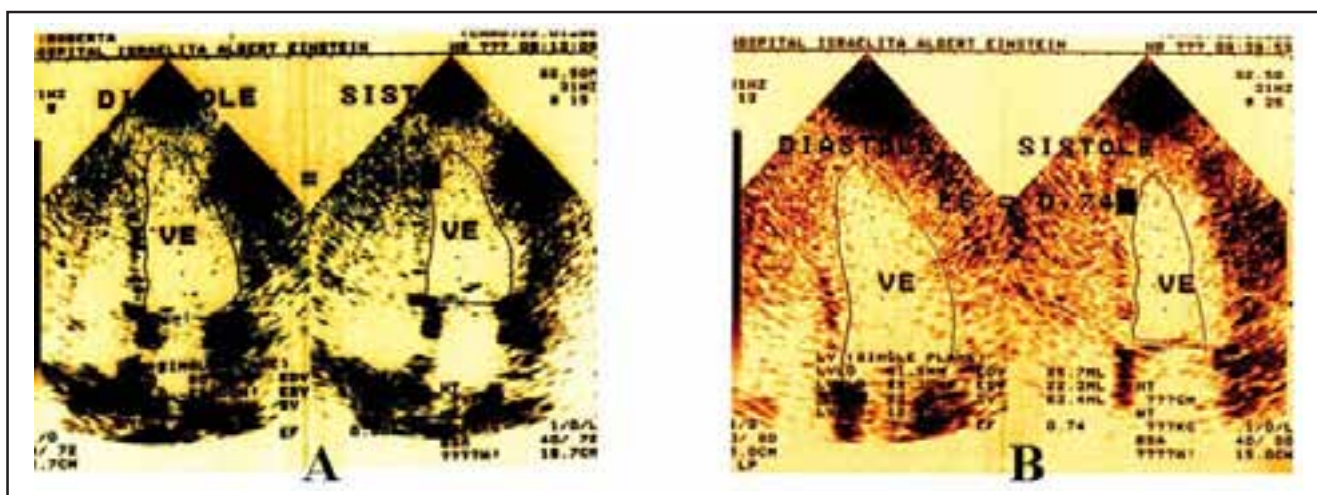


Figura 2. Em A, fração de ejeção = 0,30 em paciente séptico no início da internação. Em B, 8 dias depois do tratamento, observa-se melhora clínica e da fração de ejeção (fração de ejeção = 0,74).

DIAGNÓSTICO

Mais recentemente, foi documentada a liberação de macromoléculas, como a troponina I, pelos miócitos lesados. Não se trata de isquemia, mas de uma ação citotóxica.³⁸ Observa-se, com frequência, a redução da pós-carga na sepse, mascarando eventual disfunção miocárdica.

A mensuração do débito cardíaco torna-se muito pouco sensível para detectar depressão miocárdica. A própria utilização da mensuração das pressões de enchimento, para construção de curvas de Starling, é inadequada, pelas frequentes alterações de complacência ventricular do paciente séptico. Dessa forma, as pressões de enchimento não refletem, via de regra, a pré-carga ventricular. A intensa estimulação catecolaminérgica, dando suporte a um franco estado hiperdinâmico, tende a ocultar função ventricular deprimida.

MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

A monitorização hemodinâmica tem sido questionada, recentemente, pelo seu baixo poder discriminatório no diagnóstico dessa condição clínica. A determinação do trabalho sistólico tanto do ventrículo esquerdo como do ventrículo direito apresenta baixa especificidade para o diagnóstico de depressão miocárdica na sepse. Não se deve esperar queda do débito cardíaco, pois a pós-carga do ventrículo esquerdo costuma estar baixa, mascarando o diagnóstico. Pressões de enchimento dos átrios costumam estar elevadas quando há adequada reposição volêmica para o estado de vasodilatação séptica.

Com essas limitações, o diagnóstico da depressão miocárdica, à beira do leito, fica baseado na determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

Pode ser considerado padrão para o diagnóstico dessa condição clínica, junto com a ventriculografia radioisotópica.

A avaliação da fração de ejeção é importante, principalmente nas fases iniciais do choque séptico, pois guarda relação prognóstica.

A queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo para menos de 50%, com hipocinesia global dos ventrículos, caracteriza o acometimento do coração na sepse, em um paciente previamente saudável.

A elevação da fração de ejeção, inicialmente rebaixada, no contexto séptico, é indicativa de bom prognóstico (Figura 3). Contudo, o achado de uma fração de ejeção normal não afasta o comprometimento do coração na sepse.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

A necessidade de um exame de acurácia superior se impõe, mas os marcadores CK-MB e mioglobina mostraram-se insensíveis e inespecíficos. A troponina, como já comentado, tem se mostrado superior aos demais no diagnóstico da lesão miocárdica isquêmica, e, recentemente, tornou-se útil também para o diagnóstico e o prognóstico da miocardite séptica, exibindo acurácia semelhante à do ecocardiograma.³⁸ Concentrações de troponina I $\geq 1,0 \mu\text{g/l}$ guardam direta rela-

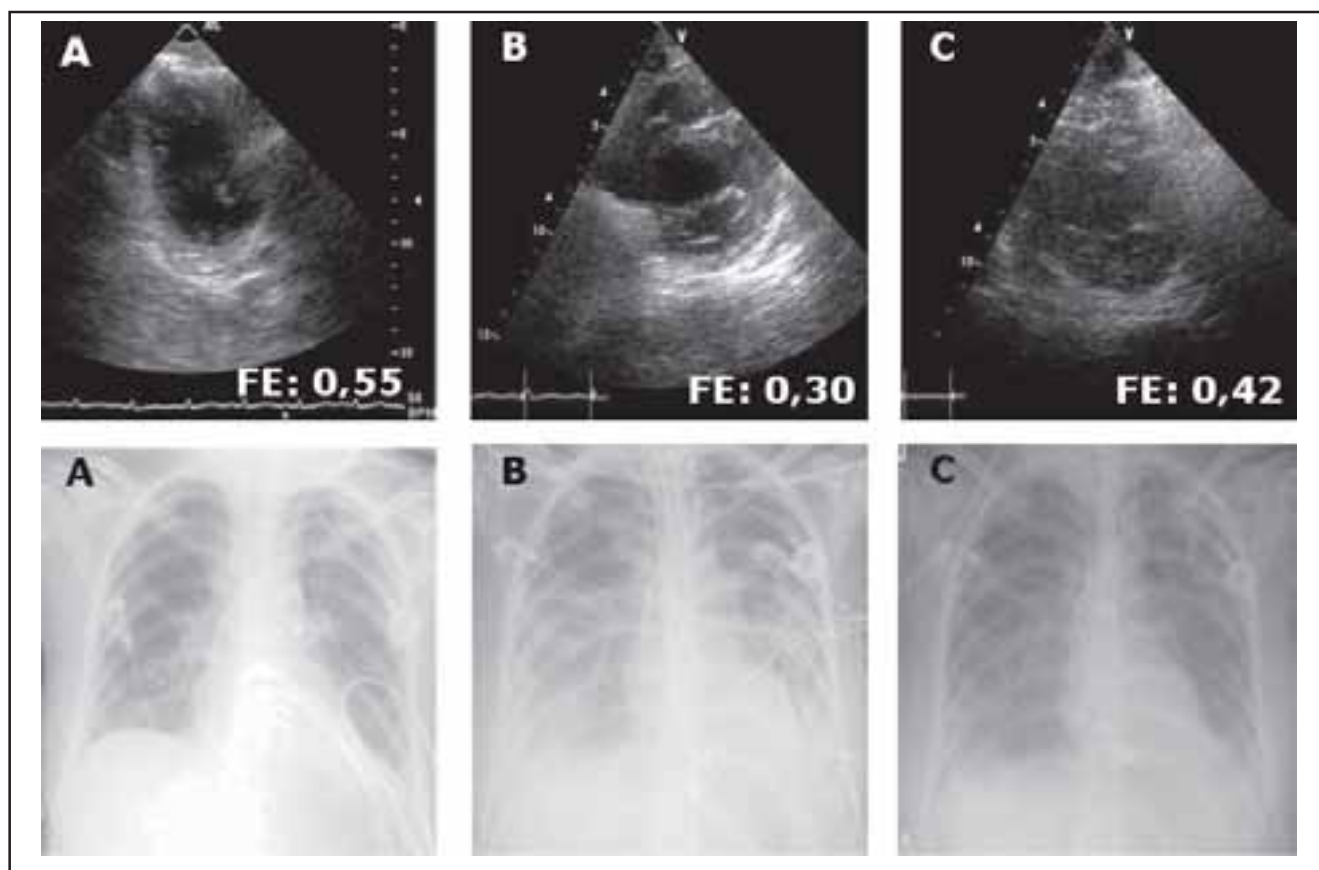


Figura 3. Alterações na fração de ejeção (FE) na fase aguda da sepse (depressão miocárdica). Em A, avaliação inicial: radiografia de tórax (área cardíaca normal) e ecocardiograma – FE = 0,55. Em B, após instalação do quadro de sepse: radiografia de tórax (área cardíaca aumentada e congestão pulmonar) e ecocardiograma – FE = 0,30. Em C, melhora do quadro clínico: radiografia de tórax (área cardíaca normal) e ecocardiograma – FE = 0,42.

ção com menores índices de trabalho ventricular e maior mortalidade.

Recentemente o peptídeo natriurético cerebral mostrou-se capaz de detectar depressão miocárdica e prognosticar morte com 60% de sensibilidade quando acima de 190 pg/ml (Figura 4)³⁵.

O diagnóstico do comprometimento do miocárdio na sepse pode ser obtido por meio de um algoritmo simplificado, apresentado na Figura 5.

TRATAMENTO

Até o momento, o melhor tratamento para essa condição é a adequada abordagem do quadro séptico.

Medidas teoricamente mais específicas, como o uso de inibidores de óxido nítrico sintetase e anticorpos anticitocinas, tiveram resultados até o momento desapontadores.

A manipulação imediata do paciente em choque séptico

envolve agressiva reposição de fluidos, para se restaurar a volemia relativa ao continente vascular e permitir que se tenha um enchimento ventricular adequado, otimizando paulatinamente as pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar em relação ao débito cardíaco e à extração tecidual de oxigênio. Frequentemente são necessárias pressões de oclusão da artéria pulmonar supranormais (15 mmHg a 18 mmHg). Não existem evidências, nessa situação, de que o uso de coloides seja superior ao de cristaloides.

A sequência lógica de tratamento envolve a manutenção da pressão de perfusão tecidual, ou seja, pressão arterial. Nesse sentido, estão indicados os vasopressores. Na tentativa de se melhorar o débito cardíaco e de se otimizar perfusão esplâncnica, adicionam-se inotrópicos:

Inotrópicos

Dobutamina

Representa o inotrópico de eleição para maximizar o dé-

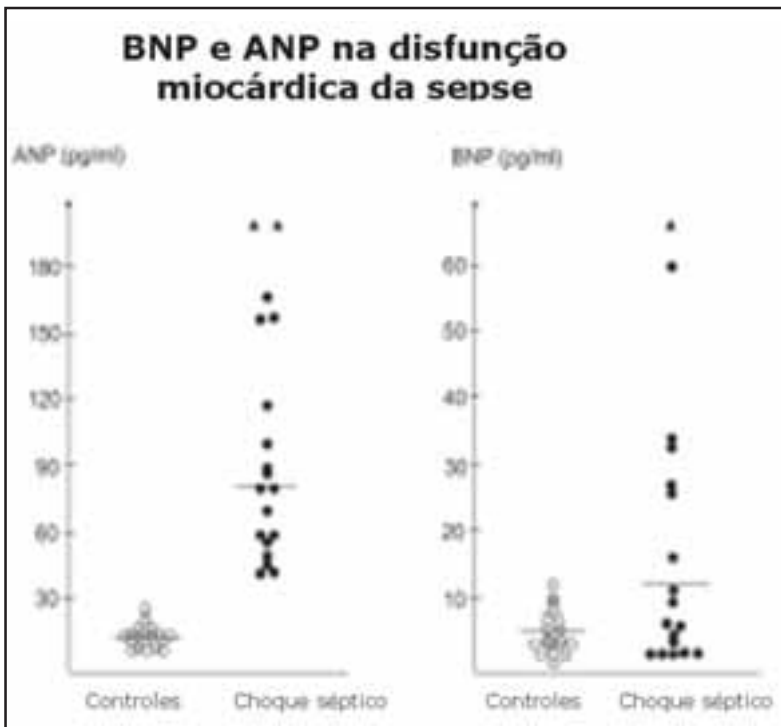


Figura 4. Cultura de miócitos produz peptídeo natriurético cerebral (BNP) quando tratados com citocinas inflamatórias (IL-6). Witthaut et al.³⁹ demonstraram níveis altos de peptídeo natriurético atrial (ANP) e BNP em pacientes com choque séptico e baixo *Left Ventricular Stroke Work Index* (LVSWI).

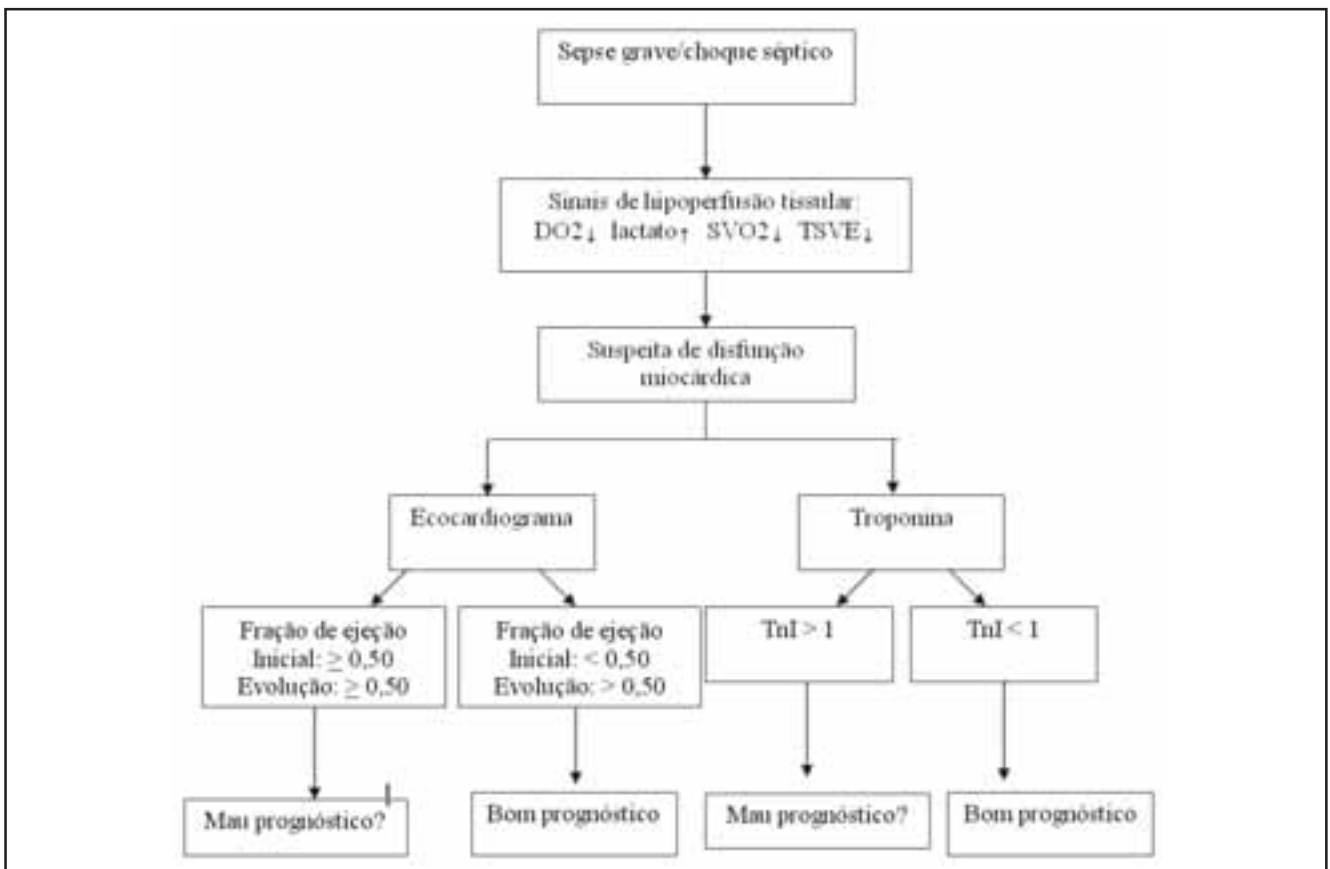


Figura 5. Algoritmo demonstrando a sequência diagnóstica na depressão miocárdica na sepse.

bito cardíaco, não reduzindo a complacência ventricular. A resposta inotrópica com dobutamina é altamente preditiva de sobrevida.

Existem evidências de melhora efetiva da perfusão esplanchnica em modelos animais e humanos sépticos, com queda do PCO_2 -gap após adição de dobutamina ao regime de noradrenalina. Pode ser usada em doses elevadas (acima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), pois na sepse ocorre hiporresponsividade dos receptores beta, mas o ideal é que a dose seja cuidadosamente titulada até seu melhor efeito.

Dopamina

Não apresenta vantagens sobre a dobutamina, sendo mais taquicardizante e arritmogênica que a dobutamina, além de reduzir a complacência ventricular.

Levosimendan

A dessensibilização ao cálcio tem importante papel na fisiopatologia da depressão miocárdica associada à sepse. Estudos dos mecanismos potenciais da cardiomiopatia sepse-induzida demonstram que a fosforilação dos miofilamentos cardíacos diminui a sensibilidade das miofibrilas ao cálcio, o que, possivelmente, contribui para diminuição da contratilidade cardíaca via modulação da ação regulatória da troponina I na troponina C. Dessa forma, um agente que melhore a resposta dos miofilamentos ao cálcio poderia melhorar a hipocontratilidade miocárdica.⁴⁰

O levosimendan é usado para pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e seus efeitos são mediados por ligações dependentes de cálcio com a troponina C, a qual produz aumento da força de contração dos cardiomiócitos sem aumentar a concentração de cálcio intracelular, com pouco ou nenhum aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

O uso de levosimendan foi testado em um estudo prospectivo, randomizado e controlado em 28 pacientes com disfunção cardíaca relacionada à sepse, definida como disfunção ventricular esquerda persistente, após 48 horas de tratamento convencional com dobutamina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Os dados obtidos antes e depois da infusão por 24 horas de levosimendan demonstraram diminuição da pressão de oclusão da artéria pulmonar e aumento do índice cardíaco, diminuição do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, além de diminuição dos níveis de lactato, melhora do fluxo da mucosa gástrica e *clearance* de creatinina. Esses dados corroboram seu uso como alternativa ao aumento da dose de dobutamina

em pacientes sem resposta clínica adequada, por seus efeitos benéficos na hemodinâmica sistêmica e nos parâmetros de perfusão tecidual. Seu uso foi limitado pela tendência de reduzir a resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, implicar mais hipotensão no séptico.^{41,42}

Casos de reversão de choque séptico refratário a outras medidas têm sido descritos, e estudos experimentais com levosimendan demonstram atenuação da disfunção cardíaca na endotoxemia em modelos experimentais.

Inibidores da fosfodiesterase

Utilizados para o suporte inotrópico de pacientes com insuficiência cardíaca grave e em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Apresentam a vantagem de não depender de receptores adrenérgicos para exercer sua função, porém não existem evidências científicas de que seu uso seja benéfico em pacientes sépticos.

Proteína C-ativada

A proteína C-ativada é o primeiro agente anti-inflamatório em que se demonstrou efetividade no tratamento da sepse. Sua administração resultou em 19,4% de redução do risco relativo de morte e em 6,1% do risco absoluto.⁴³

Suas principais ações são anticoagulantes e anti-inflamatórias, por meio da inibição da geração de trombina e do bloqueio da produção de citocinas.

Seu uso está particularmente indicado em pacientes com graves comprometimentos orgânicos e alto risco de morte. Na Figura 6, podem ser observadas imagens ecocardiográficas (modo M), demonstrando reversão rápida da função contratil do coração na sepse após o uso de drotrecogina alfa (proteína C-ativada).⁴⁴

Insulinoterapia intensiva

O efeito protetor da insulina na sepse é desconhecido. Sabe-se que a hiperglicemia prejudica a função fagocítica dos neutrófilos e sua correção implica melhor clareamento bacteriano. Outro mecanismo potencial reside no seu efeito antiapoptótico. Na Figura 7, pode-se observar a apoptose e sua participação na gênese da depressão miocárdica na sepse.³¹ Esforços devem ser feitos para a manutenção estrita da euglicemia (< 150 mg).

Tomando como base essas considerações, propomos um algoritmo de conduta na depressão miocárdica da sepse (Figura 8).³⁷

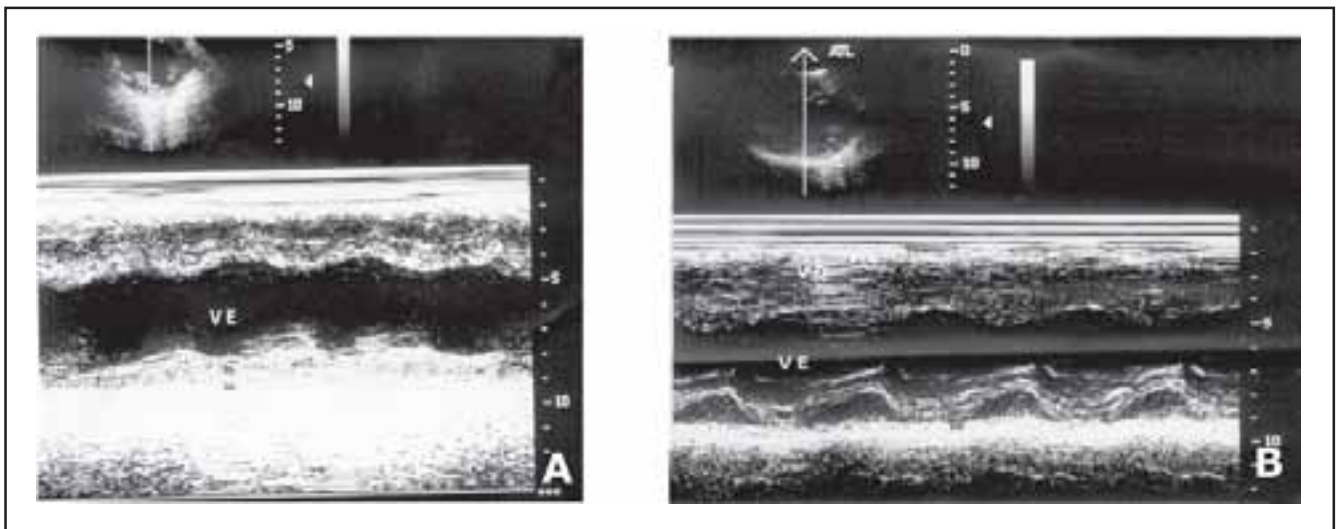


Figura 6. Em A, ecocardiograma modo M demonstrando redução da contratilidade. Em B, reversão completa da disfunção após infusão de drotrecogina alfa.

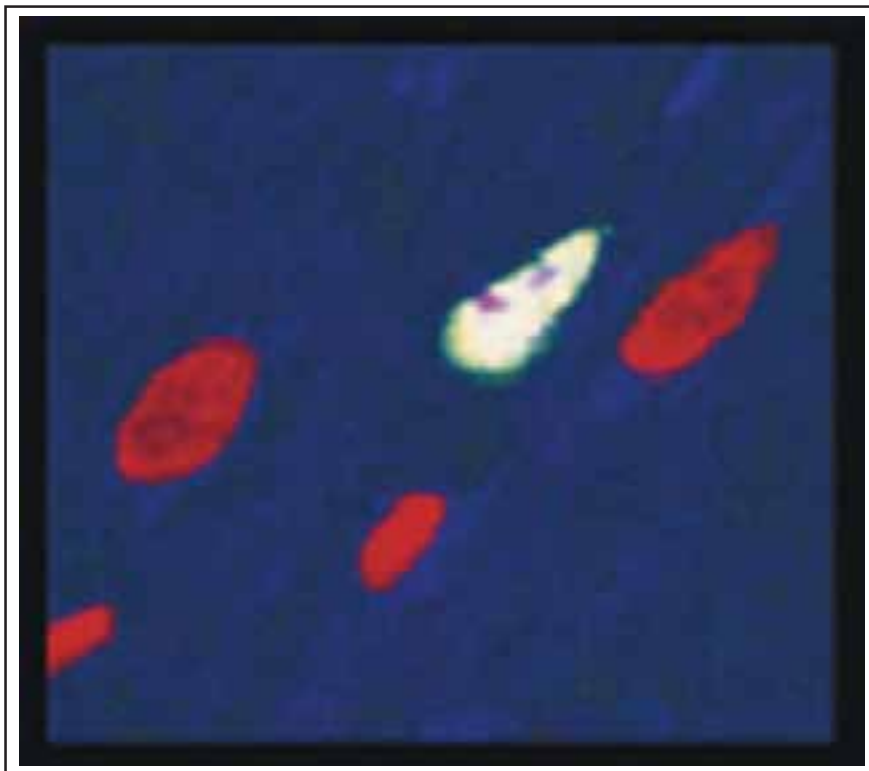


Figura 7. Núcleo do miócito apresentando método de TUNEL positivo. Ativação de caspases sugere presença de apoptose. Não se pode excluir ação das caspases em outros mecanismos distintos da apoptose. O uso de inibidores das caspases pode prevenir a disfunção miocárdica induzida por endotoxina.³¹

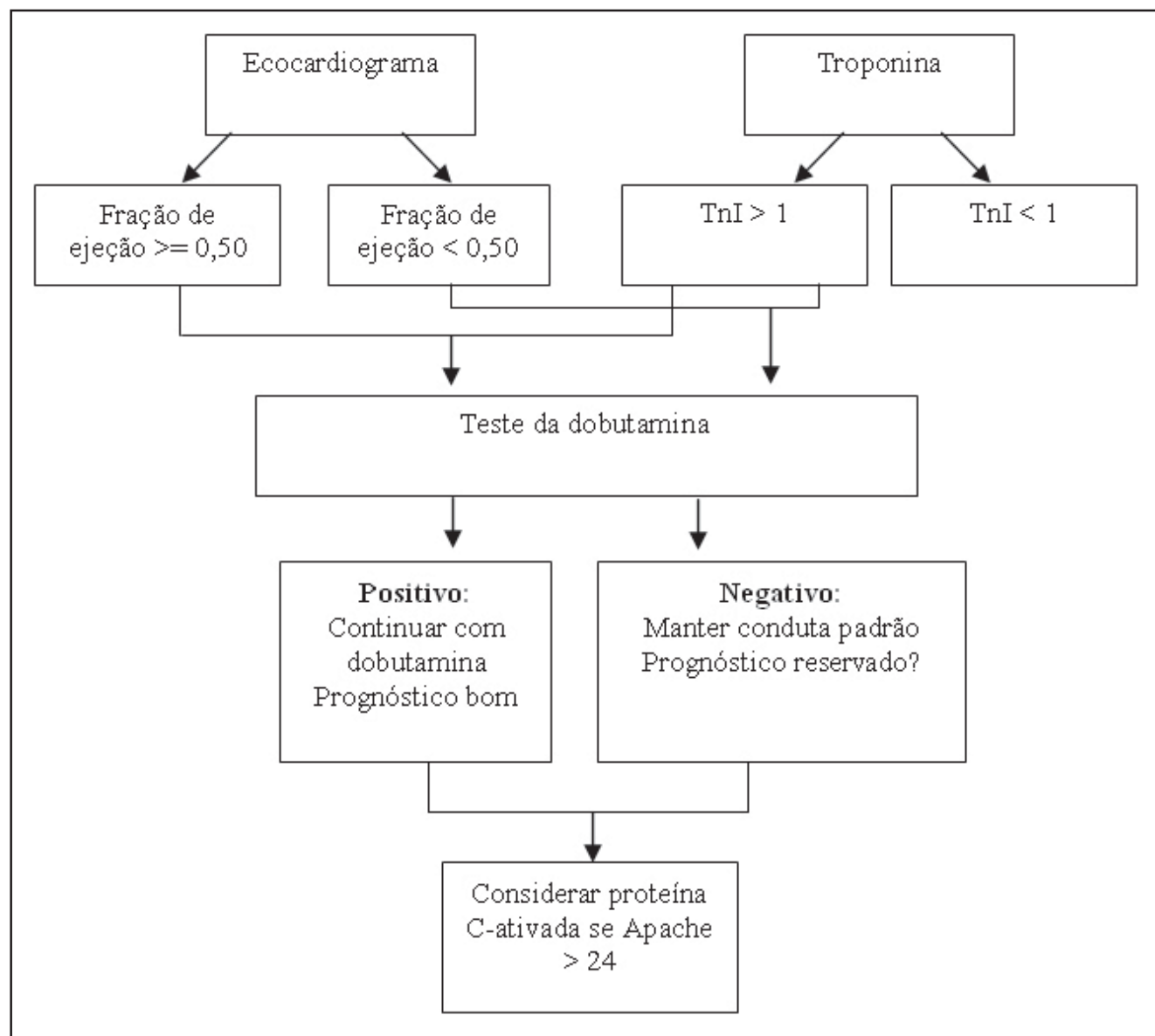


Figura 8. Algoritmo de conduta na depressão miocárdica da sepse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
2. Wiggers CJ. Myocardial depression in shock. A survey of cardiodynamic studies. *Am Heart J*. 1947;33:633-50.
3. Weil MH, MacLean LD, Visscher MD, Spink W. Studies on circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganisms. *J Clin Invest*. 1956;35(11):1191-8.
4. Solis RT, Downing SE. Effects of *E. coli* endotoxemia on ventricular performance. *Am J Physiol*. 1966;211(2):307-13.
5. Parker JL, Adams HR. Myocardial effects of endotoxin shock: characterization of an isolated heart muscle model. *Adv Shock Res*. 1979;2:163-75.
6. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovas-

- cular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989;169(3):823-32.
7. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*. 1986;320(6063):584-6.
 8. Knobel E, Akamine N, Fernandes Júnior CJ, Plastino FR, Kasinski N, Andrei AM. Reliability of right atrial pressure monitoring to assess left ventricular preload in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 1985;17(12):1344-5.
 9. Knobel E, Fernandes Jr CJ, Akamine N, Andrei AM, Plastino FR, Kasinski N, et al. Right ventricular influence on left ventricular performance in septic patients. *Crit Care Med*. 1987;15(12):1158-9.
 10. Porembka DT. Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz*. 1993;1(2):324-41.
 11. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471-7.
 12. Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis-induced organ hypoperfusion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(1):61-74.
 13. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJ, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J*. 1985;110(2):402-9.
 14. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483-90.
 15. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest*. 1989;95(5):1072-80.
 16. Moon VH. The pathology of secondary shock. *Am J Pathol*. 1948;24(2):235-73.
 17. Böhm N. Adrenal, cutaneous and myocardial lesions in fulminating endotoxemia (Waterhouse-Fridericksen syndrome). *Pathol Res Pract*. 1982;174(1-2):92-105.
 18. Fernandes Júnior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E, Sustovici DR. The myocardium in sepsis: anathomo-pathologic aspects. *Arq Bras Cardiol*. 1988;50(3):175-8.
 19. Fernandes Júnior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E. Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol*. 1994;74(9):958.
 20. Lefer AM, Martin J. Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am J Physiol*. 1970;218(5):1423-7.
 21. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986;73(4):637-44.
 22. McConnell R, Greineder JK, Wasserman F, Clowes GH Jr. Is there a humoral factor that depresses ventricular function in sepsis? *Circ Shock*. 1979;Suppl 1:9-22.
 23. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1539-53.
 24. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996;183(3):949-58.
 25. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*. 1993;119(8):771-8.
 26. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest*. 1991;21(6):559-73.
 27. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med*. 1988;319(7):397-400.
 28. Vincent JL, Bakker J, Marécaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest*. 1992;101(3):810-5.
 29. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*. 1988;318(23):1481-6.
 30. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*. 1995;273(12):934-41.
 31. Nevière R, Fauvel H, Chopin C, Formstecher P, Marchetti P. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):218-25.
 32. Tissier S, Lancel S, Marechal X, Mordon S, Depontieu F, Scherpereel A, et al. Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock*. 2004;21(4):352-7.

-
33. Favory R, Lancel S, Marchetti P, Mordon S, Chopin C, Formstecher P, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: evidence for a role of sphingosine production. *Crit Care Med.* 2004;32(4):495-501.
 34. Friedrichs GS, Swillo RE, Jow B, Bridal T, Numann R, Warner LM, et al. Sphingosine modulates myocyte electrophysiology, induces negative inotropy, and decreases survival after myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(1):18-28.
 35. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(3):660-5.
 36. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G, Misra A, Sivasubramanian N, Carabello BA, et al. Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? *Chest.* 2002;121(4):1329-36.
 37. Fernandes Jr CJ, Knobel E. Alterações cardiocirculatórias na sepse. In: Knobel E, editor. *Conduitas em Terapia Intensiva Cardiológica.* São Paulo: Atheneu; 2008. p. 491-7.
 38. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 1999;25(10):1165-8.
 39. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med.* 2003 Oct;29(10):1696-702. Epub 2003 Aug 12.
 40. Fernandes Jr CJ, Campos AH. Sepsis-induced myocardial depression and calcium mishandling: an acceptable unifying theory? *Crit Care Med.* 2008;36(9):2695-6.
 41. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2185-93.
 42. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):638-44.
 43. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2003;31(3):834-40.
 44. Fernandes Jr CJ. Can troponin identify those critically ill septic patients who would benefit most from APC treatment? *Crit Care Med.* In press 2008.
-

CHOQUE CARDIOGÊNICO: DISFUNÇÃO MECÂNICA E INFLAMATÓRIA

ELIAS KNOBEL^{1,2}, JOSÉ MARCONI ALMEIDA DE SOUSA^{1,3}, CARLOS GUN^{3,4}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):237-42
RSCEP (72594)-1780

O choque cardiogênico é caracterizado como um estado de hipoperfusão sistêmica secundária a disfunção cardíaca grave. Clinicamente é definido como pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou queda da pressão arterial média de 30 mmHg em relação ao basal. Em termos hemodinâmicos, é definido como índice cardíaco menor que 1,8 l/min/m² sem suporte ou entre 2,0 l/min/m² e 2,2 l/min/m² com suporte, além de pressão capilar pulmonar elevada em, pelo menos, 15 mmHg. Sua principal etiologia é o infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST. Estudos recentes têm demonstrado que cerca de 20% dos pacientes com choque cardiogênico evoluem com características clínicas e hemodinâmicas de resposta inflamatória sistêmica caracterizada por febre, leucocitose e diminuição da resistência vascular sistêmica. Neste artigo discutiremos esses aspectos e as implicações dessa apresentação.

Descritores: Choque cardiogênico. Inflamação. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Sepsis.

CARDIOGENIC SHOCK: A MECHANICAL AND INFLAMMATORY DYSFUNCTION

Cardiogenic shock is a state of inadequate tissue perfusion due to cardiac dysfunction. It is defined as a systolic blood pressure < 80 mmHg to 90 mmHg or mean blood pressure 30 mmHg lower than baseline or, according with hemodynamic criteria, a cardiac index < 1.8 l/min/m² without support or < 2.0 l/min/m² to 2.2 l/min/m² with support and adequate or elevated filling pressure (e.g., pulmonary capillary wedge pressure of at least 15 mmHg). The most common etiology is an acute myocardial infarction with left ventricular failure. Recent research has suggested that the peripheral vasculature and cytokine systems play a role in the pathogenesis and persistence of cardiogenic shock with 20% of patients with low systemic vascular resistance. These findings are consistent with the observation that myocardial infarction can cause the systemic inflammatory response syndrome and suggest that inappropriate vasodilation results in impaired perfusion of the intestinal tract, which enables transmigration of bacteria and sepsis. We will discuss these relationships in this chapter.

Key words: Shock, cardiogenic. Inflammation. Systemic inflammatory response syndrome. Sepsis.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

² Departamento de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo, SP.

³ Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro – UNISA – São Paulo, SP.

⁴ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Elias Knobel – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 – 5º andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

INTRODUÇÃO

O choque cardiogênico é a complicação mais grave do infarto agudo do miocárdio, com altas taxas de mortalidade. Nessa situação, ocorre hipoperfusão tecidual resultante do comprometimento da função cardíaca, com consequente débito inadequado às necessidades do organismo. O choque cardiogênico pode decorrer de várias situações clínicas, como depressão miocárdica por sepse ou pancreatite, ruptura de cordoalha ou valva secundária a endocardite, complicações mecânicas após infarto, miocardites, rejeição após transplante cardíaco, ruptura ou trombose de prótese valvar, arritmias ventriculares ou supraventriculares, e, também, na cardiomiopatia hipertrófica. No entanto, sua principal etiologia é a perda de músculo cardíaco secundário a insuficiência coronária aguda: angina instável ou infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento de ST.^{1,2} Nos pacientes com síndrome coronária sem supradesnivelamento de ST o choque é mais tardio, ocorrendo de 3 a 4 dias após o evento inicial.

O choque cardiogênico incide em 5% a 10% dos casos de infarto agudo do miocárdio,^{3,4} e a maioria (75%) se desenvolve, principalmente, após a internação nas primeiras 24 horas.⁵ No estudo *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO IIb)⁶, a prevalência de choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST foi de 4,2% vs. 2,5% em pacientes sem supradesnivelamento do segmento ST.

Estima-se que seja necessária perda de no mínimo 40% da massa ventricular esquerda para que o choque se instale. A perda de massa ventricular pode ser consequência de um grande infarto em pacientes previamente hígidos, de pequenas perdas em pacientes com infarto prévio ou de grandes áreas de isquemia com pouca necrose em pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial grave. As taxas de mortalidade são superiores a 70% quando apenas o tratamento clínico medicamentoso é realizado.

Os pacientes que desenvolvem choque cardiogênico são, em geral, mais idosos, do sexo feminino e com história de infarto no passado. Na maioria dos casos esses pacientes apresentam níveis elevados de CK-MB e infarto de parede anterior, além de apresentarem, mais frequentemente, lesões multiarteriais e de tronco de artéria coronária esquerda.

No estudo *Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size* (MILIS), idade superior a 65 anos, fração de ejeção menor que 35%, pico de CK-MB maior que 160 UI/l, diabetes melito e infarto prévio foram variáveis preditivas independentes para o desenvolvimento de choque

cardiogênico.⁷ A presença de todos esses fatores determinou uma probabilidade de se desenvolver choque cardiogênico de 54%. Nos estudos GUSTO I e GUSTO III, idade, pressão sistólica abaixo de 90 mmHg, frequência cardíaca acima de 100 bpm e classe de Killip foram os maiores preditores de choque cardiogênico, respondendo por cerca de 95% do valor preditivo quando analisados com outras variáveis.^{5,8,9} Esses fatores são de extrema importância porque alertam o médico imediatamente para a possibilidade de desenvolvimento de choque cardiogênico em paciente que se apresente ainda em fase inicial, com vigilância acentuada nesse direcionamento, o que chamamos de “horas decisivas” (Figura 1).

Outro aspecto mais recentemente observado no choque cardiogênico foi a presença de alterações clínicas e sistêmicas compatíveis com um processo inflamatório. Cerca de 20% a 30% dos pacientes com choque cardiogênico desenvolvem variáveis hemodinâmicas, principalmente resistência vascular sistêmica baixa, que corroboram a presença de vasodilatação. Esse aspecto pode ser apenas secundário ao desencadeamento de inflamação pela hipoperfusão, podendo também estar associado a infecção, com prognóstico progressivamente pior. No estudo SHOCK¹⁰, 20% dos pacientes apresentaram características de inflamação, como febre, leucocitose, padrão hiperdinâmico de circulação sistêmica e queda da resistência vascular periférica.

FISIOPATOLOGIA

A depressão da função sistólica cardíaca resulta em um círculo vicioso, caracterizado por redução de débito cardíaco com consequente hipotensão, o que piora ainda mais a isquemia coronária e acentua a disfunção contrátil, levando, portanto, a queda ainda maior do débito cardíaco. Essa espiral desencadeia mecanismos compensatórios, como a ativação do sistema nervoso autônomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promovem aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição reflexa com aumento da resistência sistêmica, retenção de sódio e água, e elevação do consumo miocárdico de oxigênio.

A persistência da situação de baixo débito tecidual acaba por acentuar a hipóxia, com acúmulo de metabólitos, acidose e dano tanto endotelial como celular. O desenvolvimento de insuficiência de múltiplos órgãos é a via final desse processo se não for quebrada essa espiral. Além disso, arritmias podem agravar a situação de má-perfusão miocárdica e ser o evento final que leva ao óbito (Figura 2).

Apesar desse paradigma da fisiopatologia do choque cardiogênico, sabe-se, hoje, que a média da fração de ejeção nesses pacientes é de cerca de 30%, com uma variação ampla

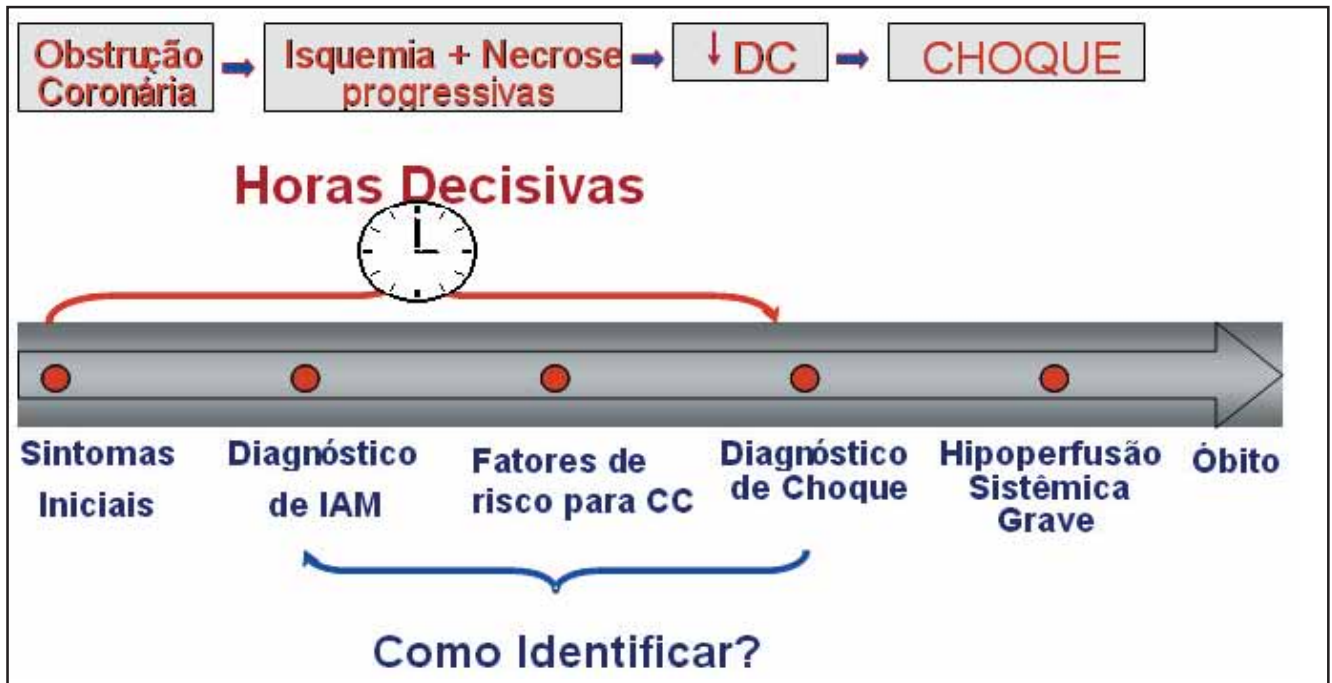


Figura 1. Horas decisivas para o diagnóstico de choque cardiogênico. CC = choque cardiogênico; DC = débito cardíaco; IAM = infarto agudo do miocárdio.

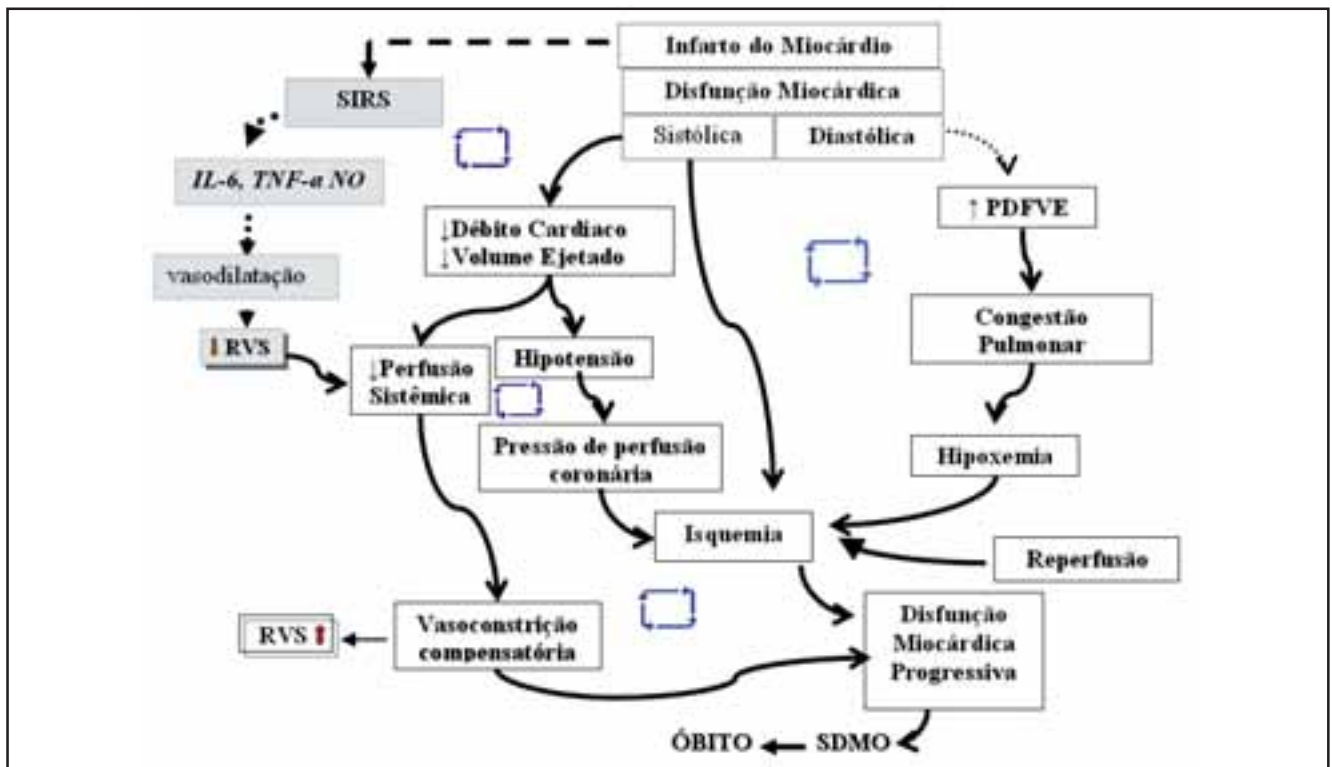


Figura 2. Choque cardiogênico: fisiopatologia. IL-6 = interleucina-6; NO = óxido nítrico; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; RVS = resistência vascular sistêmica; SDMO = síndrome de disfunção de múltiplos órgãos; SIRS = síndrome de resposta inflamatória sistêmica; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa.

dessa variável e do tamanho ventricular, além de muitos casos apresentarem resistência sistêmica baixa com evidência clínica e hemodinâmica de resposta inflamatória sistêmica.^{9,10} Outro fator importante é que pacientes com sinais de hipoperfusão podem não ter hipotensão à custa de resistência sistêmica elevada, e esse grupo apresenta melhor prognóstico, como demonstraram Menon et al.¹¹

A observação das curvas de Frank-Starling nos pacientes com choque cardiogênico revela que, para pressões de enchimento do ventrículo esquerdo semelhantes, o índice cardíaco desenvolvido é muito menor que nos pacientes sem perda de massa ventricular. Além disso, a complacência ventricular é menor, de tal maneira que pequenas elevações do volume diastólico do ventrículo esquerdo produzem grande aumento da pressão diastólica final, extravasamento de líquido para o interstício pulmonar e pequeno aumento do índice cardíaco.

CHOQUE CARDIOGÊNICO E INFLAMAÇÃO

O endotélio vascular produz substâncias vasoativas potentes que, em condições normais, mantêm o balanço adequado entre a vasoconstrição e a vasodilatação. O principal responsável pela vasoconstrição é a endotelina, que ainda apresenta propriedades proliferativas e pró-trombóticas. As substâncias vasodilatadoras, por sua vez, estão representadas pelo óxido nítrico (antigo fator de relaxamento derivado do endotélio) e pela prostaciclina^{12,13}, que, além dessa ação, são também antiproliferativas e antitrombóticas. Possivelmente o óxido nítrico desempenha papel muito importante em pacientes que se apresentam com choque cardiogênico de uma maneira geral, mas principalmente naqueles com resposta clínica e hemodinâmica de inflamação sistêmica.

O óxido nítrico é um gás solúvel, com meia-vida curta, de menos de 30 segundos, em razão de sua conversão em nitrito e nitrato. Ele age por meio da ativação da guanilato ciclase com consequente aumento do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que funciona como segundo mensageiro.

É sintetizado a partir do aminoácido L-arginina por meio da enzima sintetase do óxido nítrico, que se apresenta em três isoformas: neuronal, endotelial e induzida por citocinas.^{14,15} As formas neuronal e endotelial são expressas em condições normais, enquanto a forma induzida se expressa

na vigência de infecção ou inflamação. Normalmente, a isoforma endotelial é a mais importante na regulação do tônus vasomotor coronário.

Dois inibidores da sintetase do óxido nítrico são conhecidos: dimetilarginina assimétrica (ADMA), endógeno, e N-mono metil L-arginina (L-NMMA), inibidor competitivo da síntese do óxido nítrico.

Os estímulos mais importantes para secreção de óxido nítrico são estresse de cisalhamento, assim como uma série de agonistas, como acetilcolina, histamina, trombina, serotonina, difosfato de adenosina (ADP), bradicinina e norepinefrina (Figura 3).¹⁶⁻¹⁹

Em condições normais, apenas as isoformas neuronal e endotelial mantêm-se atuantes; entretanto, em situações patológicas, a síntese de óxido nítrico também ocorre por meio da isoforma induzida por citocinas, com produção exacerbada e descontrolada e consequente vasodilatação sistêmica. Esse fator parece estar envolvido na gênese do choque cardiogênico refratário, assim como nas situações que cursam com resistência sistêmica baixa.²⁰

CHOQUE CARDIOGÊNICO E INFECÇÃO

Pacientes com choque cardiogênico podem desenvolver processo infeccioso a partir de vários sítios; entretanto, translocação bacteriana secundária a hipoperfusão gastrointestinal é também um mecanismo importante de seps e inflamação nesses casos. Quando isso ocorre, o processo inflamatório daí decorrente determina a mudança na apresentação clínica, na hemodinâmica e também na mortalidade desses pacientes. O processo inflamatório aparece dois a quatro dias após o início do quadro. De acordo com dados do SHOCK²¹, 54 dos 302 pacientes envolvidos no estudo apresentavam febre e leucocitose, 40 dos quais apresentaram cultura positiva. Um aspecto interessante foi que quanto mais baixa a resistência vascular periférica maior a chance de positividade na hemocultura. Nesses casos, com hemocultura positiva, a mortalidade foi a mais elevada de todos os cenários. É necessário, portanto, estar atento a esse processo, fazendo diagnóstico precoce com coletas de cultura, principalmente hemocultura. Associado a isso é também muito importante a profilaxia de infecções, como aquelas secundárias ao cateter venoso central e à pneumonia associada a ventilação mecânica, duas condições que podem acometer esses pacientes e piorar seu prognóstico, além do custo hospitalar.

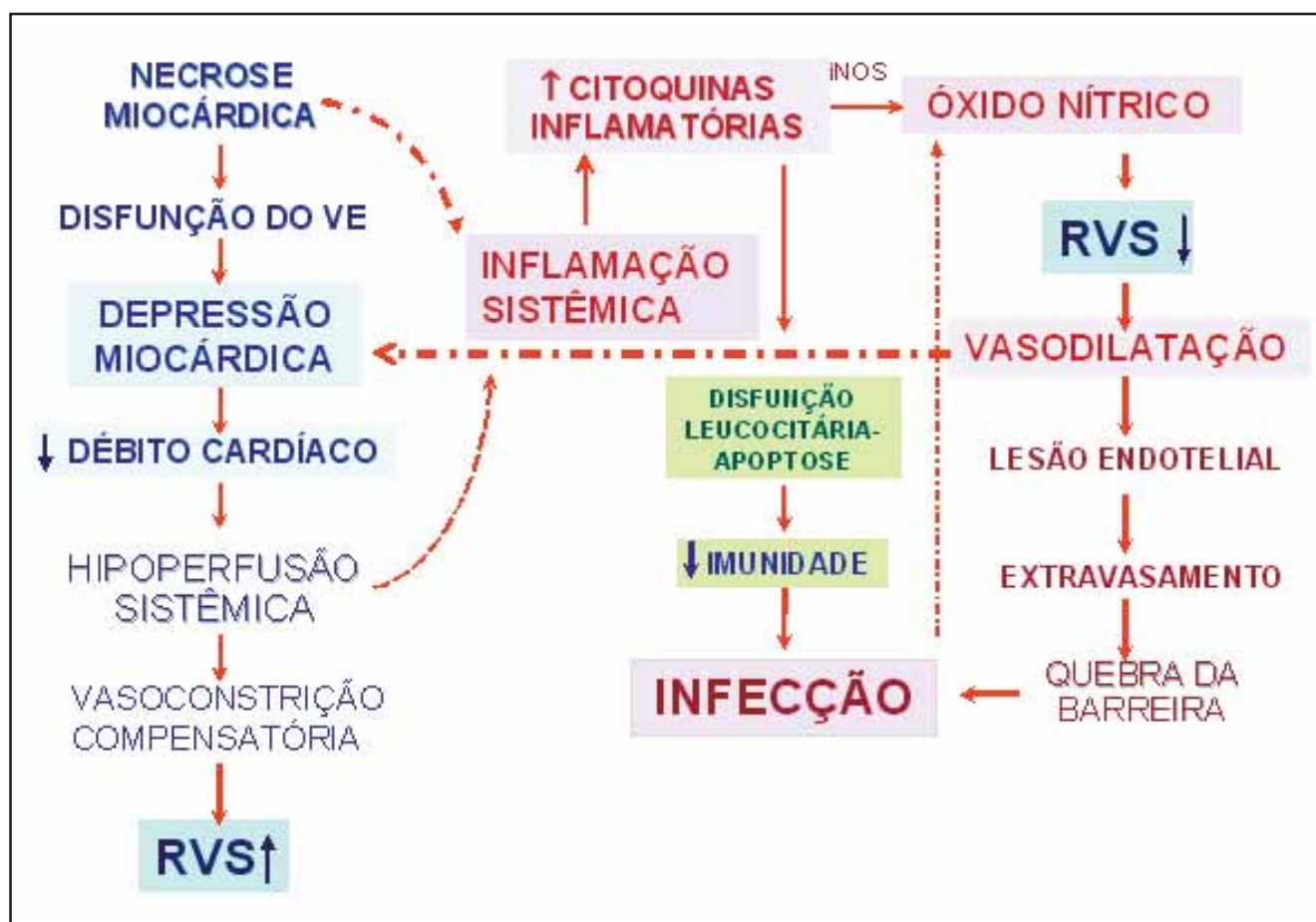


Figura 3: Inflamação sistêmica no choque cardiogênico

iNOS = óxido nítrico sintase induzível (*inductible nitric oxide synthase*); RVS = resistência vascular sistêmica; VE = ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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. *Circulation*. 1995;91:873-81.
- Hollenberg SM. Cardiogenic shock. *Crit Care Clin*. 2001;17:391-410.
- Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, Gurwitz JH. Recent magnitude of and temporal trends (1994-1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the second National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 2001;141:65-72.
- Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, Davies G, Stone PH, Parker C, et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:40-6.
- Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100:2067-73.
- Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:668-74.
- Muller JE, Rude RE, Braunwald E, Hartwell TD, Roberts R, Sobel BE, et al. Myocardial infarct extension:

- occurrence, outcome, and risk factors in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Ann Intern Med.* 1988;108(1):1-6.
8. Hasdai D, Holmes DR Jr, Topol EJ, Berger PB, Criger DA, Hochman JS, et al. Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving reteplase or alteplase. Results from GUSTO-III. *Eur Heart J.* 1999;20:128-35.
 9. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation.* 2003;107:279-84.
 10. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: overall findings of the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1063-70.
 11. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med.* 2000;108:374-80.
 12. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:1114-8.
 13. Palmer RM, Ferige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biologic activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327:524-6.
 14. Förstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension.* 1994;23:1121-31.
 15. Xu W, Charles IG, Moncada S, Gorman P, Sheer D, Liu L, et al. Mapping of the genes encoding human inducible and endothelial nitric oxide synthase (NOS2 and NOS3) to the pericentric region of chromosome 17 and to chromosome 7, respectively. *Genomics.* 1994;21:419-22.
 16. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol.* 1995;269:C1371-9.
 17. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1995;95:1747-55.
 18. Thiele H, Schuler G. Cardiogenic shock: to pump or not to pump? *Eur Heart J.* 2009;30:389-90.
 19. Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, Akcay B, Ercetin N, Cicek D, et al. Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. *Int Heart J.* 2009;50:33-45.
 20. Knobel E, Bastos JF. Choque e síndromes de baixo débito pós-infarto do miocárdio. In: Knobel E. *Conduas em Terapia Intensiva Cardiológica.* São Paulo: Atheneu; 2007. p. 74-89.
 21. Kohnsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005;165:1643-50.

SUPOORTE VENTILATÓRIO NÃO-INVASIVO NO CARDIOPATA GRAVE

CARMEN SÍLVIA VALENTE BARBAS¹, GUILHERME SCHETTINO², CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE CARVALHO³

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):243-8
RSCESP (72594)-1781

Existem duas modalidades de ventilação mecânica não-invasiva utilizadas nos pacientes com edema pulmonar cardiogênico: pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e pressão positiva com dois níveis de pressão (BIPAP). O impacto clínico dessas técnicas e o subgrupo de pacientes que podem se beneficiar de sua aplicação não foram ainda definitivamente estabelecidos. A maior vantagem do uso de ventilação não-invasiva nos pacientes com edema pulmonar cardiogênico grave é para se evitar a intubação orotraqueal, pois melhora a insuficiência respiratória mais efetivamente que a oxigenoterapia convencional. Esses efeitos benéficos foram demonstrados em três meta-análises que incluíram mais de 900 pacientes. Embora uma das técnicas de ventilação não-invasiva não seja superior à outra, existe uma tendência à diminuição da mortalidade hospitalar que foi significativa para os pacientes que utilizaram pressão positiva contínua nas vias aéreas. Entretanto, estudo grande e multicêntrico comparando as duas técnicas de ventilação não-invasiva não confirmaram esses resultados. Estudos recentes demonstraram vantagem clara quando a ventilação não-invasiva foi utilizada precocemente no ambiente pré-hospitalar. Embora no edema pulmonar agudo de origem cardiogênica a ventilação não-invasiva tenha sido mais efetiva em melhorar a insuficiência respiratória que a oxigenoterapia convencional e tenha reduzido a necessidade de intubação orotraqueal, o subgrupo de pacientes que pode se beneficiar dessas técnicas em relação à diminuição da mortalidade ainda precisa ser mais bem investigado.

Descritores: Respiração artificial. Insuficiência cardíaca. Edema pulmonar. Ventilação mecânica.

NONINVASIVE VENTILATION IN PULMONARY CARDIOGENIC EDEMA

There are essentially two modalities of noninvasive mechanical ventilation used in cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure and bilevel pressure support ventilation. The clinical impact of these techniques and the subset of patients who can benefit from their application have not been definitely established. The main advantage of the use of noninvasive ventilation in patients with severe acute pulmonary edema is to avoid intubation by more effectively decreasing respiratory distress with respect to conventional oxygen therapy. These beneficial effects were demonstrated in three meta-analyses including nearly 900 patients. Although neither technique was superior to the other in the comparative analysis, a tendency to reduce hospital mortality was observed, which was statistically significant for continuous positive airway pressure. However, a recent, large multicenter trial comparing both modalities of noninvasive ventilation to conventional treatment in emergency departments did not confirm these results. Recent research has pointed out a clear advantage when the treatment is initiated early in the prehospital setting. Although in acute pulmonary edema noninvasive ventilation is more effective in improving respiratory distress than conventional oxygen therapy and reduces the necessity of intubation, the subset of patients who can best benefit from these techniques in terms of mortality still warrant further investigation.

Key words: Respiration, artificial. Heart failure. Pulmonary edema. Ventilation, mechanical.

¹ Centro de Terapia Intensiva Adultos – Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

² Unidade de Terapia Intensiva – Hospital Sírio Libanês – São Paulo, SP.

³ Unidade de Terapia Intensiva Respiratória – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Carmen Sílvia Valente Barbas – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 – 5º andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA NO EDEMA PULMONAR AGUDO CARDIOGÊNICO

O edema pulmonar cardiogênico ocorre em 10% a 20% dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda. A isquemia miocárdica é frequentemente a causa precipitante do edema pulmonar. Nos casos de inundação pulmonar e insuficiência respiratória aguda, administram-se drogas para diminuir a pré e a pós-carga do ventrículo esquerdo, enquanto são fornecidas concentrações aumentadas de oxigênio para alívio da hipoxemia. No entanto, alguns pacientes não apresentam melhora da insuficiência respiratória aguda imediatamente após a administração de oxigenoterapia, necessitando de suporte ventilatório. Até o início dos anos 90, a maioria desses pacientes era submetida a intubação orotraqueal e ventilação mecânica convencional para tratamento da insuficiência respiratória (10% a 25%). No entanto, a partir dessa data vários estudos têm demonstrado que o uso da ventilação não-invasiva nesses pacientes tem diminuído as taxas de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva¹.

A ventilação não-invasiva é definida como aplicação de pressão positiva ao sistema respiratório sem a intermediação de próteses traqueais. Poderá ser administrada por meio de máscara facial parcial ou total, máscara nasal ou até mesmo por meio de capacete (Figura 1).

Recentemente Fraticelli et al.² verificaram que as diferentes máscaras disponíveis no mercado podem ser utilizadas indistintamente nos casos de insuficiência respiratória aguda, não tendo diferenças de espaço morto sobre a ventilação minuto entre as interfaces, e todas são capazes de diminuir o esforço respiratório desses pacientes.

A ventilação não-invasiva, quando comparada à ventilação invasiva, apresenta como vantagens maior conforto dos pacientes, preservação dos mecanismos de defesa das vias aéreas, possibilidade de manutenção da fala e deglutição, promoção de maior flexibilidade na instituição e remoção da ventilação, além de proteger os pacientes de infecções respiratórias associadas à ventilação mecânica³⁻⁶.

A ventilação não-invasiva, no entanto, também tem riscos associados a seu uso e não deve ser considerada um substituto à ventilação invasiva, mas, sim, uma modalidade adicional de suporte ventilatório. A complicação mais temida com o uso da ventilação não-invasiva com pressão positiva é a hipoxemia transitória, que pode ocorrer com a retirada da máscara ou durante o procedimento de transição para a ventilação invasiva, devendo-se, nessas circunstâncias, suplementar oxigênio aos pacientes e monitorá-los continuamente com pulso-oximetria. As lesões de pele, nos locais de aposição da máscara, são complicações frequentes, mas sem gra-

vidade, que podem ser evitadas com o uso rodiziado de diferentes máscaras, com o uso de máscara facial total, que distribui a tensão sobre a pele por uma grande área, e com o uso de adesivos protetores nas áreas de maior compressão. A distensão gástrica é uma ocorrência que deve ser monitorada, que se relaciona à aplicação de pressões mais elevadas no circuito da ventilação não-invasiva, uma vez que o esfíncter inferior do esôfago necessita, para sua abertura, de pressões em torno de 30 mmHg a 35 mmHg.^{6,7}

As principais contraindicações para sua utilização são situações em que a intubação traqueal constitui procedimento de urgência, como: parada cardíaca e/ou respiratória; arritmias graves e instabilidade hemodinâmica com pressão arterial média inferior a 60 mmHg apesar de uso de drogas vasoativas e evidências de isquemia miocárdica progressiva; rebaixamento do nível de consciência com necessidade de proteção das vias aéreas (escala de coma de Glasgow < 12); estados confusionais com agitação intensa e não colaboração nos procedimentos necessários; vômitos incoercíveis ou distensão gástrica significativa; secreção respiratória abundante; e traumatismos, lesões e/ou deformidades faciais que dificultem o acoplamento da ventilação não-invasiva.⁷

Em meta-análise de 1998, Pang et al.⁸ revisaram os estudos aleatorizados e controlados sobre a utilização de ventilação não-invasiva em edema pulmonar agudo cardiogênico. Encontraram três estudos, aleatorizados e controlados, a partir dos quais se determinou haver efeito da ventilação não-invasiva na redução da necessidade de intubação orotraqueal em 26% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = -13% a -38%) e na redução da mortalidade de 6,6% (IC 95% = +3% a -16%) dos pacientes a ela submetidos. Estudos sobre as alterações fisiológicas determinadas pela pressão positiva contínua nas vias aéreas demonstram seu potencial de melhora da oxigenação e da dispnéia na insuficiência respiratória hipoxêmica (Figura 2), com pouca alteração hemodinâmica, mas também se observa sobrecarga de trabalho muscular respiratório na insuficiência respiratória relacionada ao edema pulmonar agudo. Assim, há um racional para a utilização concomitante de suporte inspiratório no sentido de diminuir essa sobrecarga e aliviar mais rapidamente a dispnéia. Estudos posteriores compararam a eficácia da ventilação não-invasiva e da pressão positiva contínua nas vias aéreas, com resultados conflitantes. Um estudo aleatorizado e controlado, desenhado de forma a comparar a ventilação não-invasiva em dois níveis pressóricos com pressão positiva contínua nas vias aéreas em edema pulmonar agudo cardiogênico, teve que ser interrompido precocemente, pois houve maior taxa de infarto agudo do miocárdio no grupo ventilação não-invasiva.⁹



Figura 1. Interfaces para administração de ventilação não-invasiva.

Mais recentemente, estudo realizado por Park et al.¹⁰, em nosso meio, comparou a terapia padrão (inclusive administração de oxigênio) com pressão positiva contínua nas vias aéreas e ventilação não-invasiva com dois níveis pressóricos. O tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas ou ventilação não-invasiva com dois níveis pressóricos levou a melhora significativa da relação PaO_2/FiO_2 , da sensação de dispneia e das frequências respiratória e cardíaca, em comparação com o grupo tratado apenas com oxigênio. A necessidade de intubação orotraqueal foi maior no grupo tratado apenas com oxigênio: 11 de 26 pacientes, ou seja, 42% dos pacientes desse grupo, necessitaram de intubação orotraqueal, enquanto apenas 2 de 27 pacientes também necessitaram de intubação orotraqueal (7%), em cada grupo de ventilação não-invasiva com pressão positiva ($p =$

0,001). Não houve aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio e houve tendência a menor mortalidade no grupo ventilado com ventilação não-invasiva ou pressão positiva contínua nas vias aéreas, em comparação com o grupo tratamento padrão ($p = 0,061$).

Meta-análise recente com mais de 900 pacientes demonstrou que ambos os modos de administração de ventilação não-invasiva, pressão positiva contínua nas vias aéreas e/ou pressão positiva com dois níveis de pressão, foram eficientes para diminuir as taxas de intubação orotraqueal em 50% a 60% dos pacientes com edema agudo pulmonar de origem cardiogênica.¹¹

Recentemente, Gray et al.¹² realizaram um estudo grande com 1.069 pacientes, multicêntrico, prospectivo e controlado, no qual compararam o uso da ventilação não-invasiva e

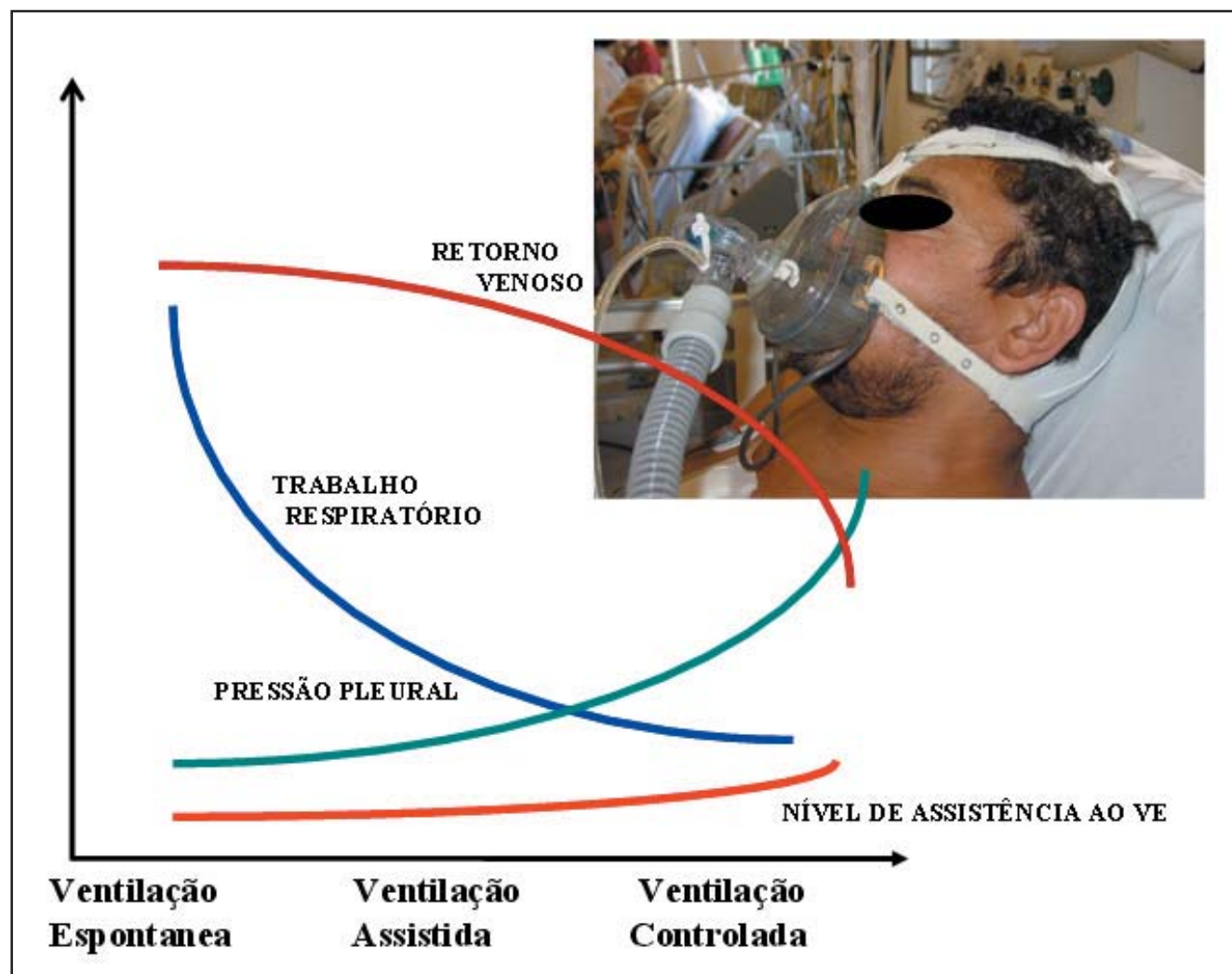


Figura 2. Diminuição do retorno venoso e do trabalho respiratório e aumento da assistência ao ventrículo esquerdo com a administração de pressão positiva nas vias aéreas no edema pulmonar cardiogênico. VE = ventrículo esquerdo.

da oxigenoterapia em pacientes com edema agudo pulmonar cardiogênico quanto a necessidade de intubação e morte em 7 dias de acompanhamento. O uso da ventilação não-invasiva esteve associada com melhora mais precoce da troca gasosa e da acidose, porém não apresentou impacto positivo na mortalidade de 7 dias.

Na moderna terapia intensiva, a ventilação não-invasiva é muito útil no suporte ventilatório inicial do paciente portador de insuficiência respiratória aguda, com o intuito de se evitar intubação traqueal e suporte ventilatório invasivo (Figura 3), assim como pneumonia associada a ventilação mecânica.

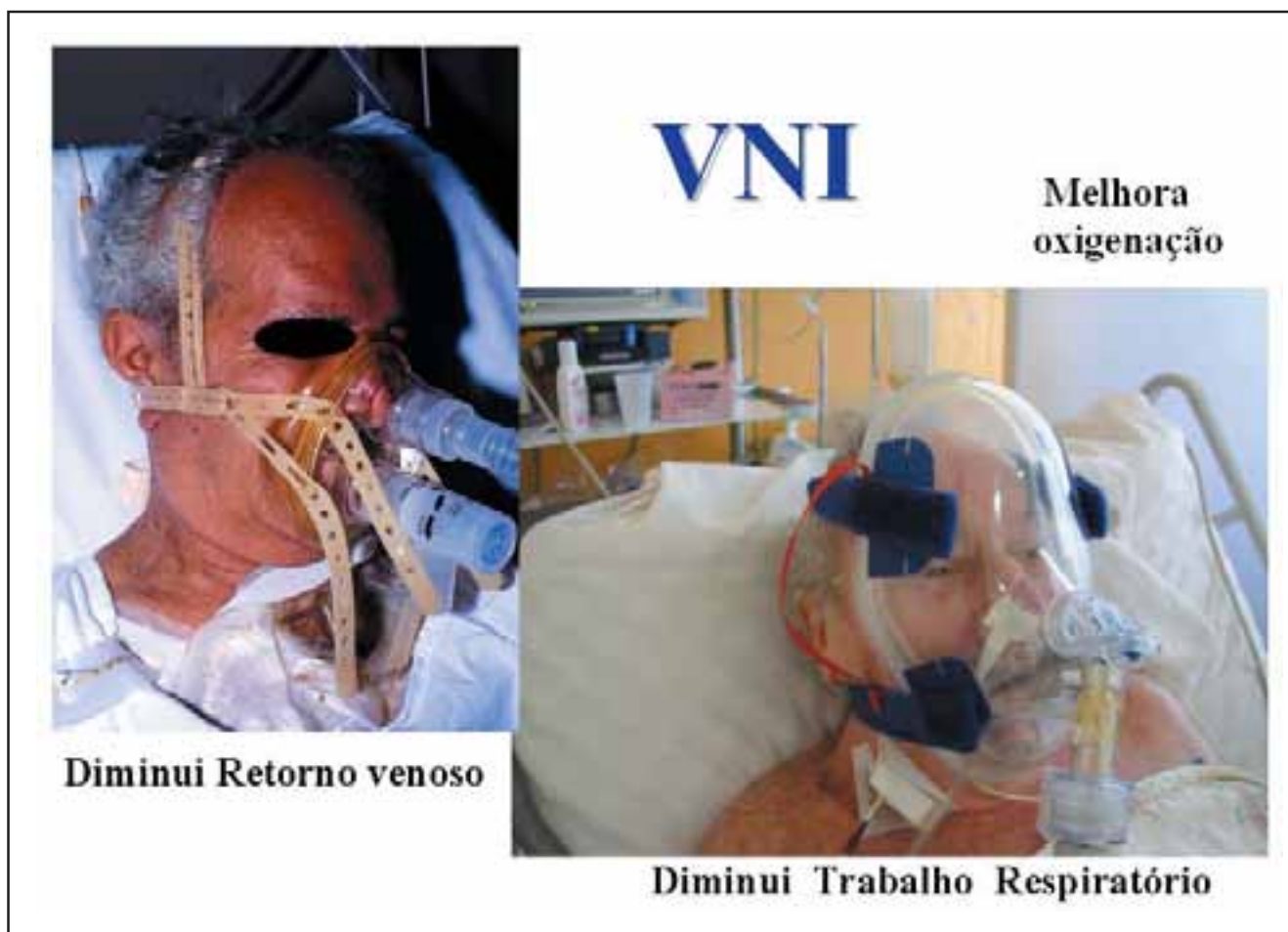


Figura 3. Diminuição da taxas de intubação traqueal no edema agudo pulmonar cardiogênico tanto com pressão positiva contínua nas vias aéreas como com pressão positiva com dois níveis de pressão. VNI = ventilação não-invasiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Masip J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(5):531-5.
2. Fraticelli AT, Lellouche F, L'Her E, Taille S, Mancebo J, Brochard L. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2009;37(3):939-45.
3. Evans TW. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2004;27:166-78.
4. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care*. 2004;49:810-29.
5. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*. 1989;95:865-70.
6. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: a meta-analysis update. *Crit Care Med*. 2002;30:555-62.
7. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2402-7.
8. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, Sibbald WJ. The effect of positive pressure airway support on mortality and need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest*. 1998;114:1185-92.
9. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona Ra, Cimini DM, Hill NS. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1997;25:620-8.
10. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI. Randomized, pros-

- pective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2004;31:2407-15.
11. Collins SP, Mielniczuk L, Whittinghan HA. The use of noninvasive ventilation in emergency department in patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2006;48:260-9.
12. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; the 3CPO Trialists Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 2008;359(2):142-51.
-

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR

ANTÔNIO CLÁUDIO DO AMARAL BARUZZI^{1,2}, ELIAS KNOBEL^{1,3},
PAULO CÉSAR GOBERT DAMASCENO CAMPOS^{1,4}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):249-59
RSCESP (72594)-1782

O tromboembolismo venoso é uma doença potencialmente fatal, conseqüente à fragmentação e à embolização de trombos oriundos do sistema venoso profundo para o território arterial pulmonar. Nos pacientes não tratados, a mortalidade é de aproximadamente 30%. O diagnóstico precoce e o rápido tratamento melhoram a qualidade de vida e reduzem o risco de suas complicações: a hipertensão pulmonar e a síndrome pós-trombose venosa profunda. O tratamento convencional baseia-se na anticoagulação sistêmica com heparina não-fractionada ou de baixo peso molecular associada à anticoagulação oral. Quando contraindicada, pode-se utilizar o filtro de veia cava inferior ou embolectomia cirúrgica ou percutânea. Os pacientes com instabilidade hemodinâmica são candidatos à terapia fibrinolítica. Algoritmos diagnósticos e estratificação de risco são estratégias que auxiliam na orientação terapêutica.

Descritores: Embolia pulmonar. Estratificação de risco. Tratamento.

PULMONARY EMBOLISM: RISK STRATIFICATION AND TREATMENT

Venous thromboembolism is a potentially life threatening disorder, secondary to thrombus formation in the deep venous system. Pulmonary embolism may occur due to obstruction of the pulmonary artery or one of its branches. Mortality rate associated to untreated embolism is about 30%. Rapid diagnosis is critical, since treatment reduces mortality and morbidity, and improves the quality of life for diminishing the likelihood of thromboembolic pulmonary hypertension and post-thrombotic syndrome. Standard medical therapy includes full anticoagulation with non-fractionated or low molecular weight heparin, associated with oral anticoagulation with warfarin. Patients non candidates for anticoagulation may benefit from insertion of an inferior vena caval filter or from surgical or percutaneous embolectomy. Patients with hemodynamic instability are the primary candidates for thrombolytic therapy. Diagnostic algorithm and risk stratification guidelines are strategies to guide current standard treatment.

Key words: Pulmonary embolism. Risk stratification. Treatment.

¹ Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

² Centro de Terapia Intensiva – Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch – São Paulo, SP.

³ Departamento de Medicina – Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP – São Paulo, SP.

⁴ Unidade Coronária – Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP – Escola Paulista de Medicina – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Antônio Cláudio do Amaral Baruzzi – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 – 5º andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar e a trombose venosa profunda são doenças de uma mesma base fisiopatogênica, atualmente denominada tromboembolismo venoso.

Nos Estados Unidos, é a terceira causa de óbito, seguida do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral isquêmico. Quando não diagnosticada, estima-se mortalidade hospitalar em 15%, acima daquela observada na síndrome coronária aguda, decorrente do choque obstrutivo. Nos países desenvolvidos, estima-se incidência anual de 50 casos/100.000 habitantes.

Tromboembolos provenientes do sistema venoso profundo da coxa e pélvis são os de maior risco de fragmentação e embolização, porém muitos pacientes portadores de tromboembolismo venoso são oligossintomáticos, o que dificulta o diagnóstico precoce.

As principais complicações dessa doença são: 1. síndrome pós-trombose venosa profunda e 2. *cor pulmonale* crônico, cuja falência progressiva do ventrículo direito, ao longo de anos a décadas, torna-se fator determinante do mau prognóstico.

O tromboembolismo venoso não é uma doença estática, mas dinâmica. O equilíbrio de forças entre a formação dos trombos e sua lise determinará sua apresentação e evolução clínica¹⁻³.

FISIOPATOGENIA

Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), médico patologista e cientista polonês radicado na Universidade de Berlim, foi o primeiro a descrever os mecanismos envolvidos no tromboembolismo (tríade de Virchow): estase venosa, estados de hipercoagulabilidade e lesão endotelial. Dentre esses fatores, destacam-se: trombofilias, idade superior a 60 anos, obesidade, câncer, tabagismo, insuficiência cardíaca, infecções agudas, trauma, cirurgia, imobilização, contraceptivos, cateteres venosos, gestação, viagens prolongadas e doença autoimune sistêmica.

As repercussões hemodinâmicas do tromboembolismo venoso estão relacionadas a: porcentual da área arterial pulmonar ocluída; reserva contrátil do ventrículo direito; intensidade da resposta vaso e broncoconstritora à ação dos mediadores humorais (especialmente os plaquetários); e presença de comorbidade cardiovascular prévia.^{4,5}

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O espectro da apresentação clínica do tromboembolismo

venoso pode ser estratificado em três grupos, conforme sua condição clínica/hemodinâmica e risco de óbito (Figura 1):

- Grupo A (alto risco): hipotensão arterial e/ou choque obstrutivo, definido como pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda > 40 mmHg além de 15 minutos e não relacionada a hipovolemia, sepse ou arritmia.
- Grupo B (moderado risco): presença de sinais de disfunção do ventrículo direito aferidos por ecocardiograma, ressonância magnética, cateterização cardíaca direita, elevação de marcadores de necrose (troponina I ou T), elevação do peptídeo cerebral natriurético (*brain natriuretic peptide* – BNP), hipoxemia, taquicardia, taquipneia e hipertensão pulmonar.
- Grupo C (baixo risco): ausência dos achados descritos para os grupos A e B, pacientes oligossintomáticos.

A mortalidade combinada hospitalar ou em 30 dias varia conforme a estratificação de risco: Grupo A, > 15%; Grupo B, 3% a 15%; e Grupo C, < 1%.

Se, por um lado, a terapia fibrinolítica ou embolectomia (via laboratório de hemodinâmica ou cirúrgica) está indicada nos pacientes do Grupo A, o uso de heparina não-fractionada ou de baixo peso molecular está indicado no Grupo C.

Os pacientes com estratificação Grupo B poderão seguir um ou outro tratamento, a depender do quadro clínico e de exames subsidiários^{6,7}.

Apresentação clínica

A prevalência de sinais e sintomas do tromboembolismo venoso é:

- Sintomas: dispneia (80%), dor torácica tipo pleurítica (52%), dor torácica tipo subesternal (12%), tosse (20%), síncope (19%), hemoptise (11%).
- Sinais: taquipneia > 20/min (70%), taquicardia > 100/min (26%), insuficiência tricúspide, hiperfonese do componente pulmonar e ritmo de galope do ventrículo direito (20% a 40%), sinais de trombose venosa profunda (15%), cianose (11%) e febre (7%).

Em decorrência da natureza inespecífica da apresentação clínica e dos exames laboratoriais (eletrocardiograma, radiografia do tórax e gasometria arterial) para o diagnóstico de tromboembolismo venoso, Wells et al.⁸ elaboraram um escore de probabilidade pré-teste (baseado em sinais, sintomas, fatores predisponentes e julgamento clínico), a ser aplicado naqueles com suspeita dessa doença (Tabela 1).

Os pacientes são classificados de acordo com a pontuação aferida em dois ou três níveis de probabilidade. A classificação em dois níveis refere-se ao escore de Wells modificado (simplificado):

- Baixa (improvável): ≤ 4 pontos ou alta probabilidade (pro-

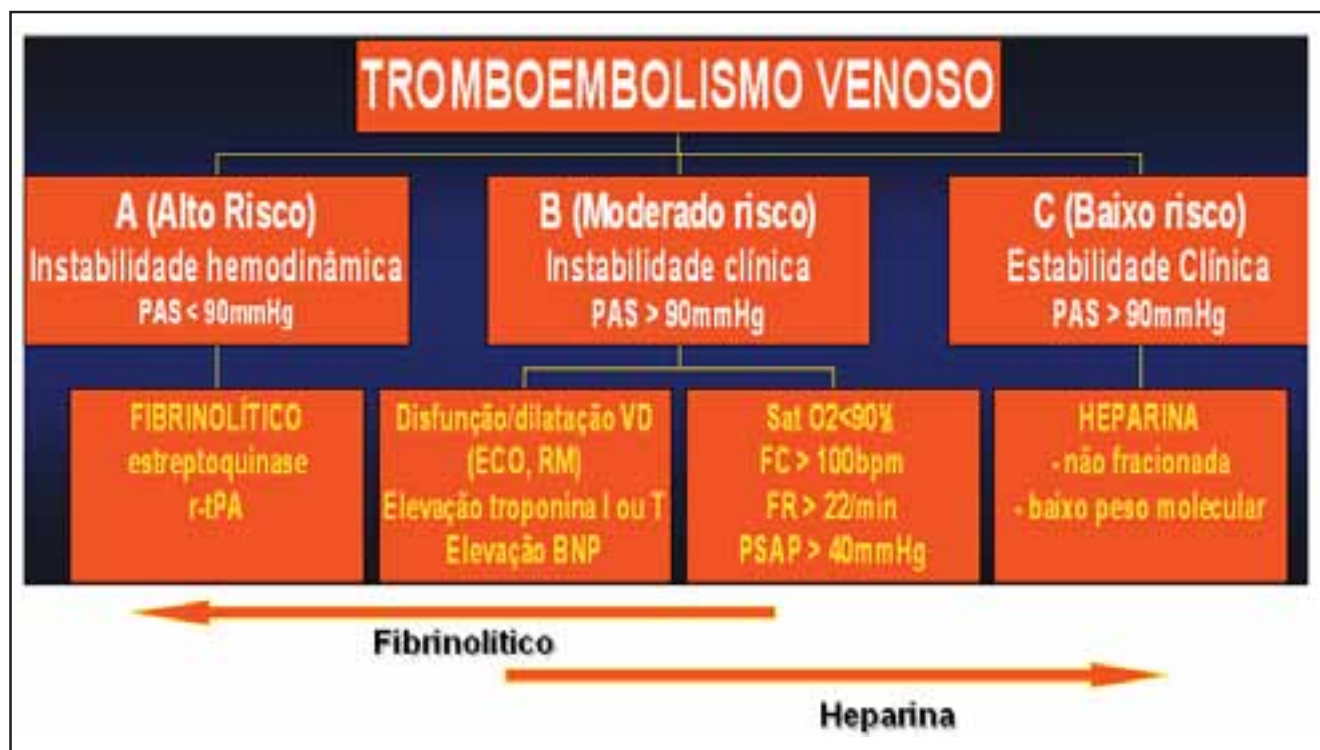


Figura 1. Estratificação e terapêutica do tromboembolismo venoso. BNP = peptídeo cerebral natriurético; ECO = ecocardiograma; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PAS = pressão arterial sistólica; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; RM = ressonância magnética; Sat O₂ = saturação de oxigênio; VD = ventrículo direito.

vável): > 4 pontos.

– Baixa (0-1 ponto), intermediária (2-6 pontos) ou alta probabilidade (≥ 7 pontos)

Apenas 5% dos pacientes com baixa probabilidade apresentaram subsequente diagnóstico de tromboembolismo venoso. O uso combinado da probabilidade clínica pré-teste e do resultado de um ou mais exames (D-dímero, Doppler ve-

noso dos membros inferiores, tomografia helicoidal e cintilografia pulmonar) aumenta a acurácia diagnóstica, sendo a tomografia helicoidal o exame mais acessível e mais utilizado para o diagnóstico de tromboembolismo venoso. A Figura 2 apresenta algoritmo baseado no escore de Wells modificado, D-dímero e tomografia helicoidal⁹.

A Figura 3 apresenta algoritmo alternativo, também baseado no escore de Wells modificado, cintilografia pulmonar (ventilação/perfusão), Doppler venoso dos membros inferiores e D-dímero (na ausência de tomografia helicoidal ou contraindicação para contraste).

O escore de Geneva também tem sido utilizado (Tabela 2). Segundo esse escore, a probabilidade pré-teste de tromboembolismo venoso varia: baixa, 10%; intermediária, 30%; e alta, 65%. Esses escores, embora práticos no auxílio diagnóstico, não devem subestimar o raciocínio clínico. Em casos selecionados, a arteriografia pulmonar é utilizada quando os demais exames subsidiários forem inconclusivos e a suspeita clínica for alta.^{10,11}

Comprometimento hemodinâmico

A hipotensão e o choque são os mais importantes predi-

Tabela 1 - Escore de Wells

Parâmetros	Pontos
Não há diagnóstico alternativo mais provável que tromboembolismo pulmonar	3,0
Sinais e sintomas de trombose venosa profunda ao exame clínico (edema, dor à palpação)	3,0
Taquicardia (frequência cardíaca > 100)	1,5
Imobilização > 2 dias ou cirurgia recente (< 4 semanas)	1,5
História de tromboembolismo venoso	1,5
Hemoptise	1,0
Câncer	1,0

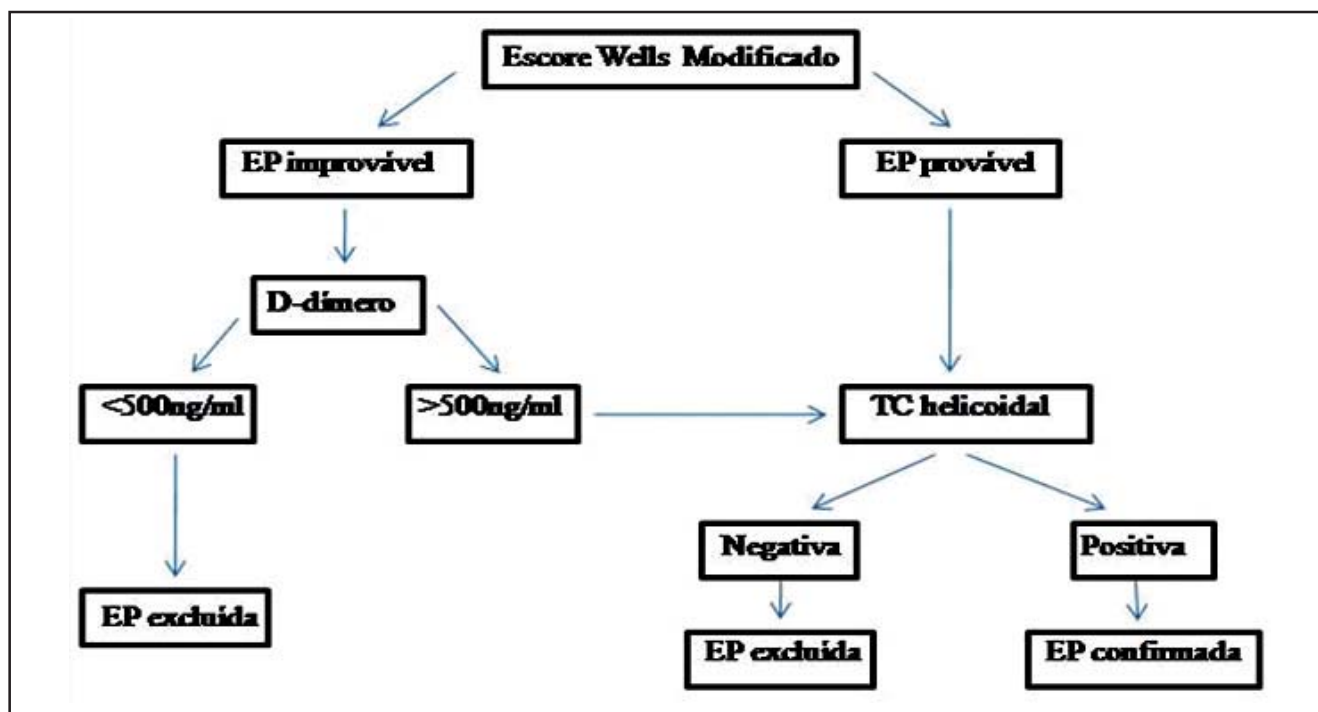


Figura 2. Algoritmo baseado no escore de Wells modificado, D-dímero e tomografia computadorizada helicoidal. EP = embolia pulmonar; TC = tomografia computadorizada.

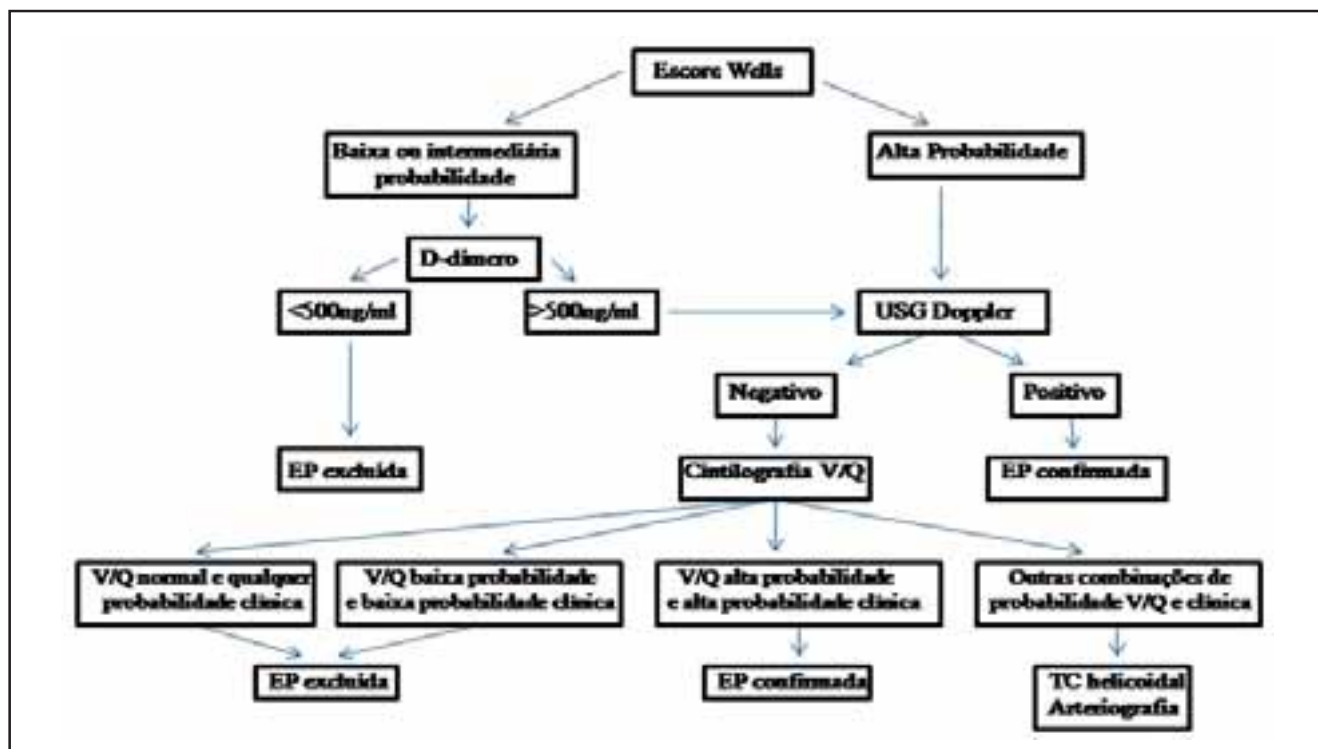


Figura 3. Algoritmo baseado no escore de Wells modificado, D-dímero, Doppler venoso dos membros e cintilografia pulmonar (ventilação/perfusão).

EP = embolia pulmonar; TC = tomografia computadorizada; USG = ultrassonografia.

Tabela 2 – Escore de Geneva revisado

Parâmetros	Pontos
Idade > 65 anos	1
História prévia de tromboembolismo venoso	3
Cirurgia ou fratura < 1 mês	2
Câncer	2
Dor unilateral do membro inferior	3
Hemoptise	2
Frequência cardíaca entre 75 bat/min e 94 bat/min	3
Frequência cardíaca > 95 bat/min	5
Edema unilateral e dor à palpação de veia profunda	4

Baixa, 0-3 pontos; intermediária, 4-10 pontos; alta probabilidade, \geq 11 pontos.

tores de mortalidade. No *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER), a análise *post hoc* demonstrou aumento significativo da mortalidade em 90 dias naqueles com pressão arterial sistólica < 90 mmHg, quando comparados aos normotensos (*hazard ratio* [HR] 4,25; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 1,15-6,32; $p = 0,005$).¹² Em estudo realizado em 1.001 pacientes, Kucher e Goldhaber¹³ observaram elevada mortalidade hospitalar conforme o grau de comprometimento hemodinâmico (Tabela 3).

D-dímero

A lise da malha de fibrina do trombo libera para a circu-

lação produtos de sua degradação (D-dímeros). Quando > 500 ng/l (pelo método *enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 42% para tromboembolismo venoso.

Idade avançada, gravidez, trauma, pós-operatório, câncer e estados inflamatórios elevam seus níveis. Um teste negativo, porém com probabilidade pré-teste moderada/alta, não descarta por completo a possibilidade de tromboembolismo venoso, devendo-se utilizar outros exames subsidiários para confirmação diagnóstica¹⁴.

DISFUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO

A disfunção do ventrículo direito pode ser avaliada por meio de ecocardiograma, ressonância magnética, marcadores de necrose (troponina I ou T), e peptídeo cerebral natriurético.

Ecocardiograma

O ecocardiograma (transtorácico e/ou transesofágico) é um exame prático, que, realizado à beira do leito, permite o diagnóstico do tromboembolismo venoso (caso visualize a presença de trombo nas câmaras direitas, no tronco e nos ramos da artéria pulmonar), além de avaliar sinais de sobrecarga e disfunção do ventrículo direito em associação ao aumento de pressão da artéria pulmonar.

Também auxilia no diagnóstico diferencial de dispneia, como disfunção ventricular esquerda, valvopatias e derrame pericárdico.¹⁵⁻¹⁸

Os achados ecocardiográficos mais frequentes são:

– ventrículo direito dilatado e hipocinético (especialmente a parede livre e poupando a ponta = sinal de McConnell);

Tabela 3 - Mortalidade hospitalar e comprometimento hemodinâmico

	Mortalidade		
	n	(%)	IC 95%
Disfunção do ventrículo direito, ausência de hipotensão arterial	407	8,1	5,8-11,2
Hipotensão arterial*	316	15,2	11,6-20,0
Choque [#]	102	24,5	17,2-33,7
Reanimação cardiopulmonar	176	64,8	57,5-71,4

* Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda > 40 mmHg por mais de 15 minutos e necessidade de inotrópicos.

[#] Hipotensão arterial associado a sinais de hipoperfusão tecidual, hipoxemia, extremidades frias, débito urinário < 30 ml/h, piora do nível de consciência.

IC 95% = intervalo de confiança de 95%; n = número de pacientes.

- dilatação das artérias pulmonares;
- regurgitação tricúspide;
- desvio do septo interventricular da direita para a esquerda (efeito Boerheim inverso);
- veia cava inferior dilatada e sem colapso inspiratório.

A dilatação/disfunção do ventrículo direito é caracterizada por:

- relação dos diâmetros diastólicos dos ventrículos: $DVD/DVE > 0,9$ mm na imagem de quatro câmaras ou $> 0,6$ mm na imagem no maior eixo paraesternal;
- hipocinesia e dilatação (> 30 mm) do ventrículo direito;
- hipertensão pulmonar: velocidade de regurgitação tricúspide $> 2,8$ m/s;
- tempo de aceleração ejetivo do ventrículo direito < 90 ms;
- gradiente-pico da insuficiência tricúspide > 30 mmHg.

O significado prognóstico da disfunção do ventrículo direito tem sido descrito por vários autores, com importante aumento da mortalidade (Tabela 4).

O registro ICOPER também confirmou aumento significativo da mortalidade em 30 dias nos portadores de disfunção do ventrículo direito ao ecocardiograma (16% vs. 9%, HR = 2,11).

A gravidade da hipertensão pulmonar relaciona-se com o prognóstico a curto e a longo prazos. Pressões médias > 40 mmHg determinam sobrevida em 2 e 10 anos, respectivamente, de 60% e 40%.²²

Além da disfunção do ventrículo direito, são fatores pre-

ditivos de aumento de mortalidade: trombo, forame oval patente e efeito Berheim inverso²³.

Tomografia helicoidal do tórax

Uma das principais vantagens da tomografia helicoidal do tórax com contraste (*multidetector*) é a visualização de trombos no sistema arterial pulmonar em vasos de até a sexta ordem. É um exame rápido, disponível na maioria dos hospitais e auxilia no diagnóstico diferencial. A reconstrução multiplanar das cavidades ventriculares e sua sincronia com o eixo torácico permitem a mensuração dessas cavidades^{24,25} (Figura 4).

A relação dos diâmetros diastólicos dos ventrículos ($DV_D/DV_E > 0,9$) na imagem de quatro câmaras estratifica os pacientes com risco de óbito em 30 dias (HR = 5,17, IC 95% 1,63-16,35; $p = 0,005$)

Troponina e peptídeo cerebral natriurético

Elevações de troponina I ou T e do peptídeo cerebral natriurético são inespecíficas e relacionam-se com pior prognóstico (maior frequência de disfunção/dilatação ventricular direita, hipotensão e morte)^{26,27}.

A hipertensão pulmonar promove: desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio do ventrículo direito, causando microinfartos e elevação da troponina; e aumento da tensão/estresse da parede ventricular e elevação do peptídeo cerebral natriurético.

Tabela 4 – Significado prognóstico da disfunção do ventrículo direito na mortalidade hospitalar relacionado à embolia pulmonar

Autor	n	Características dos pacientes	Critério ecocardiográfico do VD	Mortalidade hospitalar (disfunção VD vs. sem disfunção VD)
Goldhaber et al. ¹⁷	101	Normotensos	Hipocinético ou dilatado	4,3% x 0%
Ribeiro et al. ¹⁸	126	Normotensos e hipotensos	Disfunção	12,8% x 0%
Kasper et al. ¹⁹	317	Normotensos e hipotensos	VD > 30 mm ou IT $> 2,8$ m/s	13% x 0,9%
Grifoni et al. ²⁰	162	Pressão sistólica > 100 mmHg	VD > 30 mm ou VD/VE > 1 , movimento paradoxal septo, TAE VD < 90 ms, GPIT > 30 mmHg	4,6% x 0%
Kucher et al. ²¹	1.035	Pressão sistólica > 90 mmHg	Disfunção	16,3% x 9,4%

GPIT = gradiente-pico da insuficiência tricúspide; IT = insuficiência tricúspide; n = número de pacientes; TAE VD = tempo de aceleração ejetivo do ventrículo direito; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

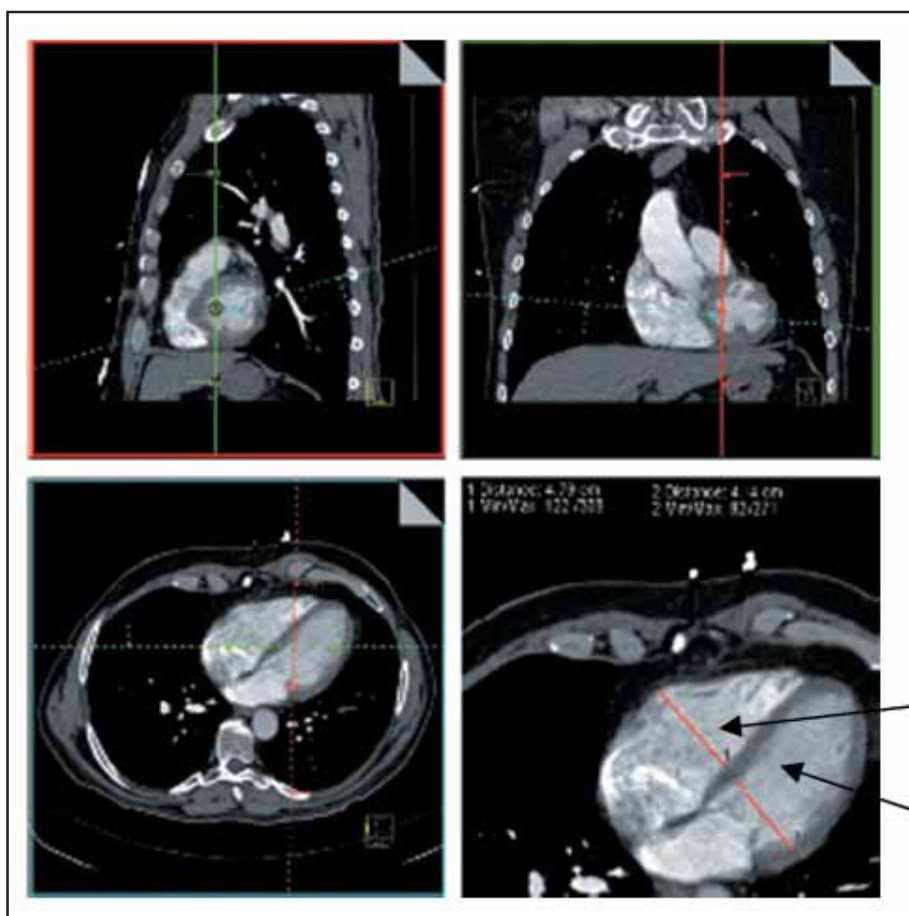


Figura 4. Tomografia de quatro câmaras com reconstrução multiplanar para mensuração das cavidades ventriculares. VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Níveis de peptídeo cerebral natriurético > 50 pg/ml correlacionam-se com o prognóstico. Esse valor de corte é inferior ao adotado para insuficiência cardíaca (> 100 pg/ml).

A combinação troponina e/ou peptídeo cerebral natriurético à presença de disfunção do ventrículo direito (ecocardiograma e/ou tomografia do tórax) confere prognóstico desfavorável.

TRATAMENTO

O tratamento do tromboembolismo venoso baseia-se na sua classificação de risco:²⁸

- Alto risco (Grupo A): fibrinolítico (estreptoquinase ou fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante – rt-PA) (Classe IA). A embolectomia cirúrgica ou via laboratório de hemodinâmica é opção terapêutica nos casos em que a fibrinólise está contraindicada (Classe IC).
- Moderado risco (Grupo B): os pacientes devem ser estratificados e tratados com heparina ou fibrinolítico. Não exist-

te consenso quanto à melhor terapêutica, pela carência de estudos desenhados para esse fim.

- Baixo risco (Grupo C): heparina (não-fractionada ou de baixo peso molecular) (Classe IA).

Heparina não-fractionada

Administrada por via endovenosa, deve ser ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 e 2,5 vezes o valor controle basal (Tabela 5).

Heparina de baixo peso molecular^{29,30}

O peso molecular da heparina de baixo peso molecular corresponde a um terço do peso da heparina não-fractionada.

Apresenta as seguintes vantagens em relação à heparina não-fractionada:

- dose corrigida para o peso do paciente, permitindo efeito terapêutico previsível (atividade anti-Xa);
- monitoração laboratorial do TTPa é desnecessária;
- maior biodisponibilidade quando administrada por via subcutânea;
- ação terapêutica por várias horas, permitindo uma ou duas administra-

ções diárias;

- menor risco de trombocitopenia.

A enoxaparina deve ser administrada na dose de 1 mg/kg por via subcutânea, a cada 12 horas.

Anticoagulante oral

O anticoagulante oral mais utilizado é a warfarina, que inibe a síntese hepática dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X).

É administrado na dose de 5 mg/dia, mantendo-se o Coeficiente Internacional Normalizado (INR) entre 2,0 e 3,0 por pelo menos dois dias consecutivos antes de se suspender a heparina.

Vários medicamentos e mudanças dos hábitos alimentares podem interferir com a ação desse medicamento, exigindo maior controle laboratorial e orientação nutricional após a alta hospitalar.

Nos pacientes com fator etiológico identificado e reversível, a duração mínima do anticoagulante oral é de três a

Tabela 5 – Nomograma de Raschke – Heparina não-fracionada

Dose inicial	80 U/kg em bolo, seguidas de 18 U/kg/h
TTPa < 35 s (< 1,2 x controle)	80 U/kg em bolo, aumentar infusão em 4 U/kg/h
TTPa 35-45 s (1,2-1,5 x controle)	40 U/kg em bolo, aumentar infusão em 2 U/kg/h
TTPa 46-70 s (1,5-2,3 x controle)	Não alterar
TTPa 71-90 s (2,3-3,0 x controle)	Diminuir infusão em 2 U/kg/h
TTPa > 90 s (> 3,0 x controle)	Parar infusão por uma hora, reiniciar diminuindo a infusão em 3 U/kg/h

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada.

seis meses. Nos casos idiopáticos ou em portadores de neoplasias, o tempo é indefinido. Alguns autores recomendam a mensuração seriada do D-dímero para a manutenção ou não da anticoagulação em portadores de eventos tromboembólicos de causa não identificada. A elevação ou persistência de níveis altos do D-dímero, após a suspensão do warfarina, é forte recomendação para seu uso continuado.

Fibrinolíticos

Como citado anteriormente, a terapia fibrinolítica está indicada nos casos de hipotensão e choque (Grupo A), e nos casos especiais daqueles do Grupo B, a depender do julgamento clínico.

O fibrinolítico pode ser utilizado com até 30 dias de história clínica do início dos sintomas.

A estreptoquinase é administrada em veia periférica, por período entre um e cinco dias, monitorando-se a queda da pressão arterial pulmonar a intervalos regulares com o ecocardiograma.

O objetivo é reduzir a pressão sistólica da artéria pulmonar (< 40 mmHg), estimada à beira do leito pelo ecocardiograma realizado a cada 24 horas. Há estreita relação entre a gravidade da hipertensão pulmonar e o prognóstico. Níveis de pressão arterial abaixo de 40 mmHg determinam melhor sobrevida.

Por ser uma doença recorrente, os tromboembolos apresentam diferentes fases de organização. Quanto menor o tempo de história e mais precocemente administrado o fibrinolítico, maior a chance de lise.

O rt-PA é administrado por curto período (duas horas),

por vezes tempo insuficiente para a lise dos trombos com certo grau de organização. Os resultados serão mais satisfatórios naqueles com tempo de história de até 10 dias (“trombo fresco”).

Caso não ocorra o decréscimo esperado da pressão da artéria pulmonar com o rt-PA, recomenda-se a infusão sequencial de estreptoquinase, na dose habitual, sob monitorização ecocardiográfica (“trombólise sequencial”).

A heparina só deve ser administrada após o término da estreptoquinase com fibrinogênio sérico > 100 mg/dl e TTPa < 1,5 vs. controle.

O rt-PA é fibrino-específico, não altera a cascata da coagulação e não decai o fibrinogênio. A heparina pode ser administrada após o final de sua infusão.

As contraindicações dos fibrinolíticos são as mesmas para o tratamento do infarto do miocárdio.

As doses recomendadas estão indicadas na Tabela 6³¹⁻³³.

CONDUTAS NAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS

A estreptoquinase é um fibrinolítico não-fibrino-específico. Assim, promove a lise do fibrinogênio circulante, da fibrina e de vários fatores da coagulação. Habitualmente o fibrinogênio sérico decai < 100 mg/dl. A primeira medida diante de um evento hemorrágico é elevar o fibrinogênio > 100 mg/dl, administrando-se 10 unidades de crioprecipitado

Tabela 6 - Doses dos fibrinolíticos

Fibrinolítico	Dose de ataque	Dose de manutenção
Estreptoquinase	250.000 UI x 30 min	100.000 UI/h x 24 h a 120 h
rt-PA	10 mg	90 mg x 2 horas.

(cada unidade eleva o fibrinogênio sérico em 10 mg/dl) e repondo-se os fatores de coagulação com plasma fresco (duas a quatro unidades).

A seguir, caso a hemostasia não esteja satisfatória, administrar plaquetas, ácido épsilon-aminocaproico e concentrado de hemácias (queda da hemoglobina).

FILTRO DE VEIA CAVA INFERIOR

O filtro é posicionado na veia cava inferior, abaixo das veias renais, por via percutânea, dificultando a migração de trom-

nos pacientes com tromboembolismo venoso e instabilidade hemodinâmica ou clínica, na vigência de contraindicação para a terapia fibrinolítica ou nos casos de insucesso terapêutico.

Em resumo, o tromboembolismo venoso é uma doença dinâmica. O equilíbrio de forças entre a velocidade de lise dos trombos e sua recorrência determinará sua evolução clínica.

A estratificação de risco deve ser feita o mais rápido possível (Figura 5). Nos pacientes de alto risco (Classe IA), a terapia fibrinolítica está indicada. Nos grupos de baixo a moderado riscos, a decisão terapêutica entre anticoagulação e fibrinolítico baseia-se na análise conjunta da apresentação



Figura 5. Estratificação de risco e terapêutica no tromboembolismo venoso

boêmbolos para os pulmões. As principais indicações são:

- contraindicação absoluta para anticoagulação;
- recorrência de embolia pulmonar, apesar da adequada anticoagulação oral;
- após embolectomia pulmonar (via toracotomia ou percutânea).

EMBOLECTOMIA

A embolectomia percutânea ou cirúrgica está indicada

dos seguintes fatores:

- avaliação clínica criteriosa (pressão arterial, taquicardia, taquipneia, hipoxemia);
- ecocardiograma (dilatação/disfunção do ventrículo direito, relação dos diâmetros ventriculares VD/VE > 0,9, hipertensão pulmonar, regurgitação tricúspide);
- tomografia helicoidal do tórax (relação dos diâmetros ventriculares VD/VE > 0,9);
- troponina I ou T positiva;
- peptídeo cerebral natriurético > 50 pg/ml.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
2. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037-52.
3. Baruzzi ACA, Knobel E, Bastos JF. Tromboembolismo pulmonar. In: Knobel E, editor. *Conduitas no paciente grave*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 299-322.
4. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest*. 2005;128(3):1836-52.
5. Piazza G, Golhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114:28-32.
6. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatelier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J*. 2005;331:259.
7. Huisman MV, Van Belle A, Buller HR, Mark K, Mariek JH, Frank WG. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172-9.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRed D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
9. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multi-center management study. *Am J Med*. 2004;116:291-9.
10. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548-52.
11. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanches O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
12. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
13. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:e28-e32.
14. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-4.
15. Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, David M, Puglisi R, de Labriolli A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a mono-center registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
16. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1771-81.
17. Goldhaber SZ, Come PC, Braunwald E, Parker JA, Hairre WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assay right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-11.
18. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlian A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997;134:479-87.
19. Kasper W, Konstandinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. 1997;77(4):346-9.
20. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
21. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography in patients with acute PE and a systemic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165:1777-81.
22. Dalen E, Alpert J. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;36(6):417-38.
23. Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation*. 2005;112(11):1520-1.
24. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(20):2401-4.

-
25. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest CT: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110(21):3276-80.
 26. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
 27. Jiménez D, Díaz G, Molina J, Martí D, Del Rey J, García-Rull S, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2008;31(4):847-53.
 28. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2002;53:15-33.
 29. Piazza G, Golhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Part II: Treatment and prophylaxis. *Circulation*. 2006;114(1):42-7.
 30. Hull RD. Treatment of pulmonary embolism: The use of low-molecular-weight heparin in the inpatient and outpatient settings. *Thromb Haemost*. 2008;99:502-10.
 31. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Giancarlo E, Eikelboom J. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110(6):744-9.
 32. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2804-13.
 33. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 Supl 1:1-9.
-

REPOSIÇÃO VOLÊMICA NO CARDIOPATA GRAVE

MANES ROBERTO ERLICHMAN¹, JAIME FREITAS BASTOS^{1,2}, LUIZ FRANCISCO CARDOSO^{3,4}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):260-4
RSCESP (72594)-1783

Desde os estudos iniciais de Hales, no século 18, passando pelos conceitos desenvolvidos por Guyton, na década de 70, o conhecimento da fisiologia cardiovascular possibilitou a avaliação sensível do *status* volêmico em pacientes críticos. A partir das medidas de pressão venosa central e de pressão capilar pulmonar, incorporando conceitos de interdependência ventricular, hoje é possível mensurar a resposta à sobrecarga de volume em pacientes sedados e sob ventilação mecânica, de forma a ajustar a volemia e evitar a hipervolemia, deletéria nessas condições. Para esse objetivo, podemos utilizar a variação da pressão de pulso, a variação da amplitude da curva de pressão venosa central e, mais recentemente, a variação do diâmetro da veia cava inferior, analisada ecocardiograficamente.

Esses conhecimentos também se aplicam aos pacientes sob ventilação mecânica em uso de pressão positiva expiratória final positiva, assim como contribuem para o manejo do desmame da ventilação mecânica em pacientes com isquemia miocárdica, predispostos a desmame difícil.

Descritores: Variação da pressão de pulso. Pressão venosa central. Veia cava inferior. Ventilação mecânica. Responsividade a volume.

FLUID RESPONSIVENESS IN CRITICAL PATIENTS

Since the initial study of Hales, in the eighteenth century, through the Guyton concepts, developed in the 70's, cardiovascular physiology knowledge led to the evaluation of the preload-sensitive at the bedside.

Initially using central venous pressure and pulmonary arterial occlusion pressure, we applied concepts of ventricular interdependence and now it is possible to measure the fluid responsiveness in critical patients under mechanical ventilation and sedatives in a reliable form. We can use pulse pressure variation, central venous pressure amplitude variation and echocardiography variation of inferior vena cava diameter.

These concepts can also be applied in critical patients under mechanical ventilation under positive expiratory end pressure and can help physicians in the management of weaning myocardial ischemia patients from mechanical ventilation.

Key words: Pulse pressure variation. Central venous pressure. Vena cava, inferior. Respiration, artificial. Fluid responsiveness.

¹ Centro de Terapia Intensiva Adulto – Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

² Unidade Clínica de Terapia Intensiva Geral – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP) – São Paulo, SP.

³ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/FMUSP – São Paulo, SP.

⁴ Hospital Sírio Libanês – São Paulo, SP.

INTRODUÇÃO

Recentemente foram validados vários métodos que auxiliam o médico a avaliar o *status* volêmico no paciente crítico. Esses métodos foram desenvolvidos a partir da constatação de que a avaliação clínica convencional, a despeito de enorme importância diagnóstica, não assegurava uma adequada avaliação volêmica quando comparada com métodos invasivos.

O paciente com cardiopatia grave, quando sujeito a avaliação do *status* volêmico durante internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), representa um desafio. Isso se dá em decorrência das alterações fisiológicas que ocorrem em pacientes com cardiopatia grave, especialmente insuficiência cardíaca, e na resposta individualizada às manobras de ressuscitação volêmica.

Neste artigo serão indicados os métodos atuais de avaliação da volemia, bem como da responsividade à reposição volêmica, e serão discutidas as alterações fisiológicas em pacientes com cardiopatia em algumas situações clínicas comuns na vivência atual da moderna terapia intensiva.

HISTÓRICO

Desde o início do século 18, quando Stephen Hales realizou uma medida experimental da pressão arterial invasiva, até os dias atuais, muitos conceitos de fisiologia foram incorporados e auxiliam o médico a compreender as respostas cardiocirculatórias à reposição de volume, assim como a resposta cardiovascular em certas condições patológicas e em resposta à ventilação mecânica.

Guyton et al.¹, em 1973, descreveram um modelo teórico que possibilitou melhor compreensão das alterações cardiocirculatórias em pacientes críticos, compreendendo alterações de complacência ventricular e débito cardíaco à resposta a volume.

Avaliação da volemia

Iniciamos a avaliação do *status* volêmico com um exame físico objetivo, analisando: estado de consciência, pressão arterial, frequência cardíaca, ritmo cardíaco, perfusão periférica e características da pele e mucosas.

Adicionalmente aos dados obtidos através do exame físico, podemos adicionar os seguintes dados, na dependência de o paciente possuir acesso venoso central: saturação venosa central, pressão venosa central, lactato arterial e gasometria arterial para dosagem do pH, bicarbonato e excesso de base. Essas informações são importantes para que se tenha noção

de perfusão tecidual e se há adequação da mesma, independentemente da pressão arterial sistêmica.

Estudos² que avaliaram a efetividade do médico, com o exame físico, em acertar o padrão do choque em pacientes críticos em UTI, comparativamente à avaliação hemodinâmica invasiva com cateter de artéria pulmonar, demonstraram que o exame físico possuía baixa concordância com os dados hemodinâmicos, possivelmente refletindo a sobreposição que existe entre os diversos tipos de choque na prática clínica.

Durante as décadas de 80 e 90, foi muito utilizado o valor da pressão capilar pulmonar como preditor do *status* volêmico do paciente crítico, até que estudos^{3,4} recentes demonstraram a efetividade do uso da pressão venosa central como índice confiável para adequação da perfusão sistêmica em pacientes críticos, desde que analisado de forma mais acurada, observando-se seu valor ao longo do tratamento, assim como sua variação em relação à ventilação, principalmente em pacientes sob ventilação mecânica.

É válido esclarecer que a medida de uma pressão intravascular, seja a pressão venosa central ou a pressão capilar pulmonar, apresenta valor limitado, e essas medidas são utilizadas preferencialmente em termos de tendência e não como valores absolutos, pois estão sujeitas às influências fisiológicas que ocorrem no interior da caixa torácica, tanto durante a ventilação mecânica como à ventilação espontânea. Devemos considerar que a medida de pressão intravascular reflete um componente intramural e não transmural, o que leva à não confiabilidade de adequação da volemia, somente considerando o valor da pressão aferida.

Em pacientes com monitorização invasiva com cateter de artéria pulmonar, é muito mais confiável e fisiológica a utilização do volume diastólico final do ventrículo direito que da pressão capilar pulmonar para adequação do *status* volêmico do paciente crítico, principalmente em pacientes sob ventilação mecânica com altos valores de pressão expiratória final positiva.

AVALIAÇÃO DA RESPONSABILIDADE A VOLUME

Quando a perfusão periférica, analisada pelos índices de perfusão tecidual, é inadequada, uma questão básica é se há possibilidade de melhora da perfusão a partir da expansão do volume intravascular. Equivaleria a se questionar se, naquele momento, o coração está na porção “íngreme” ou na porção “em platô” da curva pressão-volume.

Utilizando-se a medida isolada da pressão venosa central ou da pressão capilar pulmonar em pacientes críticos, em decorrência das considerações citadas anteriormente e da

intensa variação das mesmas em relação ao ciclo respiratório estaríamos superestimando a avaliação da volemia e, possivelmente, considerando o paciente como não-responsivo a volume (Figura 1).

No início da última década, começaram a ser publicados estudos indicando o benefício clínico da mensuração das variações pressóricas que ocorrem durante a respiração, em pacientes críticos sedados e sob ventilação mecânica. Especificamente a variação da pressão de pulso arterial que ocorre entre a expiração e a inspiração foi estudada como preditor de resposta à reposição volêmica.

A variação da pressão de pulso, que é validada clinicamente, consiste em quantificar a variação da pressão de pulso induzida por uma ventilação com pressão positiva (Figura 2). O cuidado que se deve ter em usar esse método decorre do fato de que não devem estar ocorrendo arritmias cardíacas, não deve haver aumento significativo da pressão intra-abdominal e não deve haver alterações na ventilação. Os estudos de validação desse método foram realizados em pacientes muito sedados, ventilados em modo controlado e com volume corrente alto (≥ 8 ml/kg), sendo encontrado o valor de 11% como limite inferior para indicar a responsividade do paciente à reposição volêmica⁵⁻⁷. No caso de pacientes respirando espontaneamente, sem ventilação mecânica, é sugerido que a ausência de queda na pressão venosa central à inspiração profunda seria uma indicação de não-responsividade a volume, indicando uma não-complacência ou que o coração já está, nesse momento, trabalhando na porção “em platô” da curva pressão volume.

Mais recentemente, estudos indicaram que o mesmo raciocínio poderia ser aplicado considerando as variações pressóricas venosas em relação ao ciclo respiratório. Assim, a variação no diâmetro das veias cavas, avaliado ecocardiograficamente, tem sido proposta como uma avaliação não-invasiva do *status* volumétrico intravascular.

No homem, a veia cava inferior possui trajeto praticamente intra-abdominal, entrando no átrio direito logo após cruzar o diafragma. Assim, está sujeita à pressão abdominal (extramural) e à pressão do átrio direito (intramural). Com isso, durante a inspiração espontânea, há aumento da pressão intra-abdominal e diminuição da pressão atrial direita, com resultante diminuição da pressão transmural. Isso pode levar, em estados de hipovolemia, a uma compressibilidade significativa da veia cava inferior, que pode ser analisada ecocardiograficamente, considerando-se o diâmetro da veia cava inferior.

No ambiente da terapia intensiva, o raciocínio aplicado é o mesmo, porém de maneira oposta ao se considerar um

paciente sob ventilação mecânica. Durante a inspiração com pressão positiva, há aumento do diâmetro da veia cava inferior em razão do aumento da pressão transmural decorrente do aumento da pressão atrial direita e intratorácica. Estudos recentes encontraram que a amplitude de variação do diâmetro da veia cava inferior foi preditora de responsividade a volume em pacientes com choque séptico, sedados e sob ventilação mecânica em modo controlado^{8,9}.

Em contraste à veia cava inferior, a veia cava superior possui seu trajeto quase completamente intratorácico, sendo sua pressão extramural próxima à pressão pleural. Assim, em estados de hipovolemia sob ventilação mecânica com pressão positiva, pode ocorrer um colapso parcial durante a inspiração. Estudo recente encontrou que a variação do diâmetro da veia cava superior à ventilação mecânica mostrou-se preditor da resposta volêmica em pacientes com choque séptico sob ventilação mecânica¹⁰. Esse parâmetro tem sido sugerido como melhor em utilização que o emprego de parâmetros que avaliam a veia cava inferior, em decorrência do fato de não sofrer interferência da pressão intra-abdominal. A dificuldade que existe é a da aquisição das imagens, que deve preferencialmente ser realizada por meio de ecocardiograma transesofágico.

Mais recentemente, esse raciocínio foi aplicado em relação à mensuração da pressão venosa central em pacientes após cirurgia cardíaca, sendo encontrado que o valor mínimo de 5% de variação na amplitude da pressão venosa central durante o ciclo respiratório indicaria responsividade à reposição volêmica¹¹.

APLICAÇÃO PRÁTICA EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

As alterações do sistema cardiovascular que existem no cardiopata grave, principalmente insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica, podem interferir na resposta desses pacientes a algumas estratégias ventilatórias comumente utilizadas em terapia intensiva, bem como comprometer o desmame da ventilação mecânica.

As alterações que ocorrem no sistema cardiovascular durante a ventilação mecânica com pressão expiratória final positiva fornecem um exemplo de como a interação cardiorrespiratória ocorre na prática diária. Sabemos que, diante de paciente crítico com função ventricular preservada, a instalação de pressão expiratória final positiva leva ao aumento da pressão intratorácica e à diminuição do retorno venoso. Assim, se ocorrer queda da pressão arterial sistêmica acompanhada de queda do débito cardíaco, o mesmo pode ser restaurado caso seja realizado aumento do volume

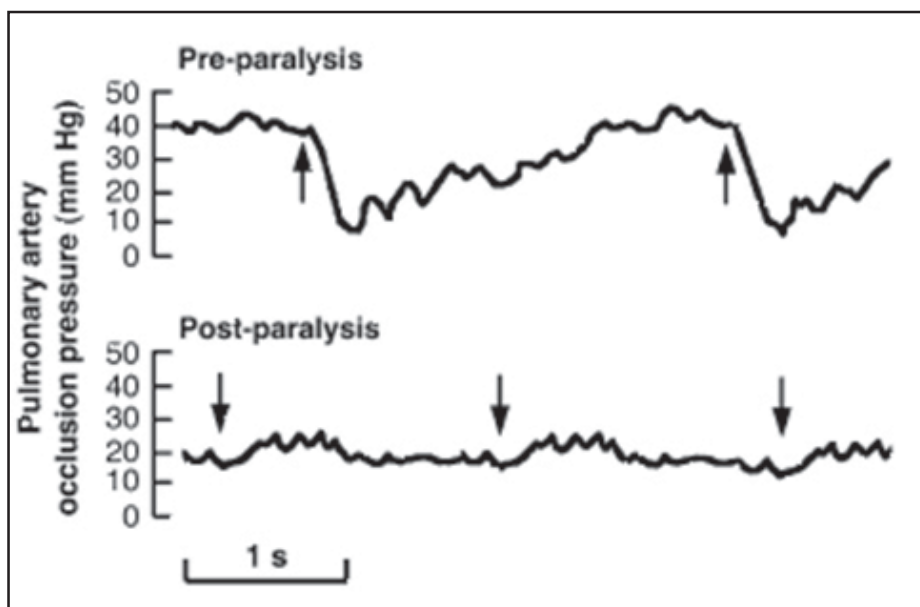


Figura 1. Impacto da expiração ativa sobre a curva da pressão capilar pulmonar. Durante respiração espontânea, mesmo sob ventilação mecânica, há uma medida da pressão capilar pulmonar de 42 mmHg; após relaxante muscular, a medida da pressão capilar pulmonar é de 20 mmHg.⁵

intravascular e não aumento do débito cardíaco com inotrópicos. Tal situação pode revelar estado de hipovolemia, que, até então, poderia não estar sendo percebido pelos parâmetros habituais. Nessa mesma situação, porém em paciente com disfunção ventricular esquerda, a instalação de pressão expiratória final positiva pode apresentar efeito diferente, uma vez que a pressão expiratória final positiva leva à diminuição da pós-carga ao aumentar a pressão extramural do ventrículo esquerdo durante todo o ciclo respiratório, contribuindo para melhor perfusão sistêmica em pacientes normo ou hipervolêmicos e que apresentam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Observamos esse fenômeno durante a instalação da pressão expiratória final positiva em pacientes com edema agudo de pulmão. Obviamente há um limite a esse efeito, que é dado pelo grau de redução do retorno venoso imposto pelo aumento da pressão intratorácica.

Outra situação clínica em terapia intensiva que exemplifica a relação entre volemia e sistema cardiovascular é a ocorrência de *cor pulmonale* agudo em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo que estão sob ventilação mecânica. O mecanismo de ocorrência dessa forma de disfunção ventricular direita é a elevação da pós-carga do ventrículo direito imposta pela ventilação mecânica, principalmente se o volume corrente for elevado, causando elevação da pressão de platô respiratório. Nessa circunstância, a disfunção ventricular direita é observada como preditora de mortalidade. Para que esse fenômeno não ocorra, deve-se evitar tanto a ventilação como volume corrente elevado quanto as elevações da pressão de platô acima de 30 cmH₂O.

Durante o desmame da ventilação mecânica, há um esforço a ser imposto ao coração, que responde como em uma prova de esforço. Uma vez que o desmame ativa o

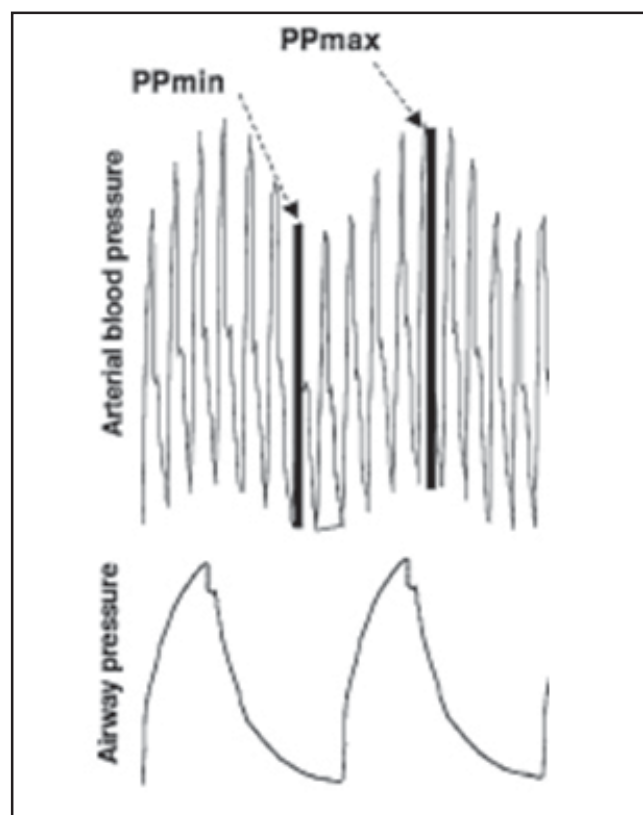


Figura 2. Variação da pressão de pulso durante a respiração em paciente com ventilação mecânica em modo controlado.⁶

sistema adrenérgico, o coração pode sentir o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, com diminuição da complacência. Ao mesmo tempo, ocorre a retirada de pressão expiratória final positiva, que pode levar ao aumento da pós-carga imposta ao ventrículo esquerdo, especialmente em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Todas essas alterações levam ao aumento da demanda de

oxigênio, predispondo o aparecimento de isquemia miocárdica em pacientes suscetíveis e levando a aumentos desproporcionais das pressões de enchimento. Assim, a diminuição do transporte de oxigênio associada à diminuição da oxigenação podem levar à necessidade de nova intubação e suporte ventilatório, até que as condições subjacentes sejam mais bem equilibradas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*. Philadelphia: Saunders; 1973.
2. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287:628-40.
3. Magder S. How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care*. 2005(11):264-70.
4. Van Den Berg PCM, Jansen JRC, Pinsky MR. Effect of positive pressure on venous return in volume loaded cardiac surgical patients. *J Appl Physiol*. 2002;92:1223-31.
5. Hoyt JD, Leatherman JW. Interpretation of the pulmonary artery occlusion pressure in mechanically ventilated patients with large respiratory excursions in intrathoracic pressure. *Intensive Care Med*. 1997 Nov;23(11):1125-31.
6. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134-8.
7. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998;89:1313-21.
8. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004;30:1834-7.
9. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:1740-6.
10. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena cava collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:1734-9.
11. Westphal GA, Silva E, Caldeira Filho M, Gonçalves ARR, Poli-de-Figueiredo LF. Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients. *Shock*. 2006;26(2):140-5.

MONITORIZAÇÃO NÃO-INVASIVA DOS PARÂMETROS OXI-HEMODINÂMICOS NAS DISFUNÇÕES CARDÍACAS AGUDAS

ELIEZER SILVA¹⁻⁴, DANILO TEIXEIRA NORITOMI¹, MARCELO PARK^{5,6}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):265-72
RSCESP (72594)-1784

Disfunção cardíaca aguda é uma das mais frequentes condições clínicas encontradas em pacientes graves e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. Esses pacientes desenvolvem quadros de hipoperfusão tecidual, cuja principal manifestação clínica é a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Monitorização hemodinâmica efetiva deve englobar parâmetros macro (pressão arterial, débito cardíaco) e micro (avaliação da oxigenação tecidual). Atualmente, há tecnologias disponíveis que permitem realizar essa monitorização de maneira não-invasiva ou minimamente invasiva. Nesta revisão descreveremos as tecnologias disponíveis para uso clínico, geralmente em ambiente de terapia intensiva.

Descritores: Perfusão. Monitorização hemodinâmica. Choque cardiogênico. Débito cardíaco. Acidose.

NON-INVASIVE OXY-HEMODYNAMIC MONITORING IN ACUTE CARDIAC DYSFUNCTION

Acute cardiac dysfunction is a highly prevalent clinical condition associated with high morbidity and mortality. Tissue hypoxia is a frequent consequence of acute cardiac dysfunction, leading to cellular death and multiple organ failure. An effective monitoring strategy should involve the evaluation of parameters related to macro (blood pressure and cardiac output) and micro hemodynamics (tissue perfusion parameters). Nowadays, there are multiple available tools to perform this monitoring strategy in a non-invasive (or minimally invasive) manner. In this review we have described the most available tools.

Key words: Perfusion. Monitoring, hemodynamic. Shock, cardiogenic. Cardiac output. Acidosis.

¹ Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein. – São Paulo, SP.

² Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer – USP – São Paulo, SP.

³ Serviço de Fisiologia Aplicada – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo, SP.

⁴ Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da UNIFESP – Escola Paulista de Medicina – São Paulo, SP.

⁵ Unidade de Terapia Intensiva – Disciplina de Emergências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP – São Paulo, SP.

⁶ Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio Libanês – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Eliezer Silva – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 – 5º andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

INTRODUÇÃO

As disfunções cardíacas agudas, especialmente o choque cardiogênico, estão associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Um mecanismo importante para a morte dos pacientes com choque cardiogênico é a má perfusão tecidual, que, por sua vez, é o gatilho para a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.¹ Com exceção das estratégias de reperfusão coronária, poucas modalidades terapêuticas mostraram-se eficazes nesse cenário.²

A insuficiência cardíaca aguda ou crônica agudizada é uma das doenças mais comumente encontradas na prática médica, em especial em unidades de emergência e unidades de terapia intensiva (UTI).³ Apesar de o diagnóstico clínico de choque cardiogênico necessitar a presença de hipotensão sistólica menor que 90 mmHg, por vezes a presença clínica e laboratorial de hipoperfusão tecidual, associada a evolução com disfunções de múltiplos órgãos em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda,⁴ caracteriza uma entidade com prognóstico adverso, que é a insuficiência cardíaca com déficit perfusional.⁵

Tradicionalmente, o cateter de artéria pulmonar é indicado nessas situações para monitorização hemodinâmica.² Entretanto, evidências recentes em diversos cenários clínicos, inclusive insuficiência cardíaca descompensada,⁶ questionam o benefício clínico associado a seu uso.^{7,8} Nos últimos anos vêm sendo desenvolvidas tecnologias capazes de aferir o débito cardíaco continuamente e de maneira pouco invasiva. Além dos monitores de débito cardíaco, na atualidade, outras ferramentas laboratoriais nos permitem avaliar a perfusão tecidual.^{4,5}

Dessa maneira, temos a nossa disposição, atualmente, várias ferramentas para avaliar determinados aspectos perfusionais das disfunções cardíacas agudas, descritas na Tabela 1.

MONITORIZAÇÃO CLÍNICA DA PERFUSÃO TECIDUAL

Pressão arterial

No paciente com síndrome do choque, a pressão arterial sistêmica é a primeira variável para avaliação da terapia agudamente empregada. A pressão arterial média sistêmica é a força motriz para perfusão tecidual, o que não significa, porém, que a perfusão aumentará indefinidamente com o aumento progressivo da pressão arterial média sistêmica. Pressão arterial média de 65 mmHg é suficiente para manter perfusão tecidual adequada para os pacientes com choque séptico,^{10,11} e provavelmente níveis mais baixos (até 85-90 mmHg de pressão sistólica) podem ser igualmente eficazes em pacientes com choque cardiogênico.¹²

De forma interessante, no clássico estudo de Rivers et al.¹⁰, os pacientes com sepse grave (definida como pacientes com lactato ≥ 4 mmol/l) e pressão arterial sistólica maior que 100 mmHg tiveram mortalidade 25% maior que os pacientes com choque séptico, situação que os autores intitularam de choque crítico. Um achado similar, mas em pacientes com choque cardiogênico, foi o do estudo SHOCK, em que pacientes com boa perfusão periférica e hipotensos (PAS < 90 mmHg) na apresentação hospitalar tiveram mortalidade menor que a dos pacientes normotensos mas com perfusão periférica lentificada.⁵

Enchimento capilar

A avaliação do tempo de reenchimento capilar após breve período de isquemia causada pela dígito pressão é uma forma usada com frequência no exame físico de pacientes internados na UTI ou no reconhecimento de pacientes críticos em unidades de emergência. Existem vários fatores causadores de confusão, como a temperatura ambiente à qual a pele é exposta. Em pacientes com lesão pulmonar aguda em ventilação mecânica, a dígito pressão é uma ferramenta bastante útil na avaliação da eficácia da circulação.¹³

Fluxo urinário

O débito urinário é classicamente utilizado para monitorização da perfusão orgânica. Nos dias atuais, o conhecimento do comportamento dos rins nas situações de choque e dos desenhos da possível fisiopatologia da insuficiência renal aguda nessa síndrome nos fez perceber que o fluxo urinário reduzido, que não melhora durante a reanimação hemodinâmica, pode não expressar a melhora da macro-hemodinâmica.¹⁴

MONITORES NÃO-INVASIVOS DE DÉBITO CARDÍACO

Atualmente diversas tecnologias podem ser empregadas

Tabela 1 - Avaliação da perfusão na disfunção cardíaca aguda

Parâmetro	Ferramenta
Avaliação clínica da perfusão	Enchimento capilar, pressão arterial, fluxo urinário
Débito cardíaco	Monitores não-invasivos de débito cardíaco
Fluxo tecidual	ΔPCO_2
Relação oferta/consumo de O_2	SvO_2 , lactato, SBE

para monitorização não-invasiva (ou minimamente invasiva) do débito cardíaco na prática clínica¹⁵. Descreveremos as características dos principais métodos disponíveis para uso clínico.

REINALAÇÃO DE CO₂

Derivado da lei de conservação das massas, o princípio de Fick diz que a quantidade total de captação ou liberação de uma substância por um órgão é o produto do fluxo sanguíneo para esse órgão pela diferença de concentração arteriovenosa dessa substância.

É possível calcular o débito cardíaco utilizando-se o princípio de Fick para o CO₂ e o pulmão:

$$CO = VCO_2 / (CvCO_2 - CaCO_2)$$

Um circuito de reinalação parcial é utilizado intermitentemente nesse monitor para se estimar a CvCO₂ e, com isso, dispensar a necessidade de um acesso venoso central.

O monitor que utiliza esse princípio mais estudado é o NICO (Novamatrix Medical Systems Inc., Wellingford, Estados Unidos).

Esse método apresenta concordância aceitável com a TD, porém alguns inconvenientes fazem com que tenha uso limitado na UTI¹⁶. Em primeiro lugar, o método requer que o paciente esteja em ventilação mecânica invasiva controlada e tolere estavelmente um período de 3 minutos de reinalação parcial de CO₂. Além disso, pacientes com alta proporção de *shunt* pulmonar podem ter uma medida errônea do débito cardíaco. Finalmente, trata-se de um método de mensuração intermitente e que não fornece dados adicionais além do valor numérico do débito cardíaco.

DOPPLER ESOFÁGICO

A técnica de medição de fluxo por meio do Doppler pode ser utilizada continuamente através de uma sonda esofágica. Essa sonda, quando em posição correta, pode medir a velocidade do fluxo continuamente através da aorta descendente, que constitui grande parte do débito cardíaco. Medindo-se ou estimando-se (de acordo com o aparelho) o diâmetro da aorta, pode-se calcular o volume ejetado a cada batimento.

Esse método é acurado, contínuo (batimento-a-batimento) e fornece alguns indicativos indiretos de pré e pós-carga e responsividade a volume^{17,18}. Além disso, o Doppler esofágico é um dos métodos com maior número de trabalhos demonstrando resultados clínicos associados a seu uso.

A principal desvantagem do método deve-se ao inconveniente e à dificuldade de se manter a sonda no esôfago e com

a angulação correta em relação à aorta, especialmente em pacientes despertos e não submetidos a ventilação invasiva. Sabe-se que a aplicação desse método requer uma curva de aprendizado por parte da equipe assistencial. O aparelho mais estudado é o CardioQ (Deltrex Medical, Chichester, Reino Unido).

ANÁLISE DE CONTORNO DE PULSO

A pressão arterial é resultado da interação entre o volume de sangue ejetado pelo coração a cada batimento (volume sistólico) e as características do sistema arterial. Essa interação vem sendo descrita por meio de modelos complexos cada vez mais precisos e constituem a base para os monitores de débito cardíaco baseados em análise de contorno de pulso da PA invasiva (radial ou femoral). Tradicionalmente esses equipamentos também dispõem de uma calibração externa dada por diluição transpulmonar. Essa calibração deve ser feita intermitentemente e visa a fornecer um débito cardíaco (e volume sistólico) conhecido para contrapor-se ao obtido pela curva de PA. Assim, intermitentemente, têm-se as características arteriais que serão aplicadas sobre os próximos batimentos continuamente até nova calibração.

Mais recentemente foi lançado no mercado um aparelho que dispensa essa calibração, lançando mão de um algoritmo para obtenção das características arteriais e, por conseguinte, o volume sistólico¹⁹.

No sistema PiCO, a calibração intermitente se dá por termodiluição transpulmonar, o mesmo princípio utilizado pelo CAP (termodiluição), porém em um território diferente: injeção em VCS e "leitura" em artéria periférica (femoral). Feita essa calibração, o sistema fornece o VS batimento-a-batimento, utilizando um algoritmo próprio de análise de contorno de pulso. Como todas as técnicas baseadas em contorno de pulso, a qualidade da curva da PA invasiva é fundamental. Especificamente nesse método, dá-se preferência à artéria femoral²⁰.

Além da medida de débito cardíaco, o sistema PiCO é capaz de fornecer uma estimativa da água torácica extravascular, ou seja, uma possível quantificação do grau de edema pulmonar. Essa medida já foi validada contra técnicas gravimétricas diretas e pode ser interessante para manejo clínico.

No sistema LiDCO, a calibração intermitente se dá por meio da diluição transpulmonar de lítio, que é injetado em uma veia central ou periférica e captado em um sensor especial locado em uma artéria periférica²¹.

O dispositivo FloTrac (Edwards Lifescience Corporation, Irvine, Estados Unidos) é único no sentido de dispensar calibração, ou seja, baseia-se unicamente na análise da cur-

va de PA invasiva. Por esse motivo, é muito prático, bastando um simples acesso arterial com boa qualidade (radial ou femoral) para que se tenha a medida de débito cardíaco. Seu monitor (Vigileo) comporta a entrada do cateter venoso com oximetria contínua da mesma empresa (PreSep). Sua acurácia ainda é questionável quando comparada à TD, embora estudos feitos com a versão atualizada do algoritmo apresentem resultados melhores¹⁹.

MARCADORES DE PERFUSÃO TECIDUAL

Classicamente os marcadores sistêmicos de perfusão tecidual são a saturação venosa mista e a saturação venosa central de oxigênio, lactato sérico, déficit de bases e gradientes venoarteriais de PCO_2 . Por sua vez, os marcadores regionais são restritos à mensuração do CO_2 tecidual (gradientes tecido-arteriais de PCO_2) e, mais recentemente, à visualização direta da microcirculação.

SATURAÇÃO VENOSA MISTA E SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL DE OXIGÊNIO

A saturação venosa mista, colhida na artéria pulmonar, expressa de modo indireto o consumo de oxigênio pelos tecidos de todo o corpo. A SvO_2 , que reflete adequada relação entre oferta e consumo de oxigênio, está em torno de 70% e valores inferiores a esse, em geral, estão associados ao comprometimento da DO_2 (principalmente em condições de baixo fluxo). Por outro lado, elevações da SvO_2 estão associadas à presença de *shunts* teciduais, ao aumento do conteúdo arterial de oxigênio, ao consumo reduzido de oxigênio pelos tecidos e, principalmente, à elevação do débito cardíaco²². Na prática clínica, elevações da SvO_2 correspondem quase que inteiramente a aumento de fluxo. Dessa forma, SvO_2 basicamente corresponde a um marcador indireto de fluxo. Baseado nessa premissa, SvO_2 baixa não é, *per se*, um marcador de disóxia e falência energética, mas sim marcador de baixo fluxo e de alta taxa de extração de oxigênio (TEO_2)²³. Somente quando o fluxo é inadequado a ponto de se atingir a DO_2 crítica é que a baixa SvO_2 poderá representar disóxia. Pacientes com disfunção cardiovascular crônica, estáveis (insuficiência cardíaca congestiva), apresentam adequado *status-performance* em suas atividades diárias de vida, apresentando altas TEO_2 e reduzidas SvO_2 (50-55%), com lactato normal e sem nenhuma evidência de choque oculto²⁴.

Depreende-se que a análise do débito cardíaco e da SvO_2 deve ser complementada com análise metabólica concomitante, como medidas do lactato e déficit de bases. No entanto, em um estudo bastante citado com pacientes sépticos em

fase inicial, a terapêutica guiada por SvO_2 se mostrou eficaz em reduzir a mortalidade desses pacientes¹⁰. No entanto, após fase de ressuscitação e instalação de disfunções orgânicas, desafios de DO_2 acompanhadas de nenhuma modificação na TEO_2 ou na SvO_2 significarão, de um ponto de vista fisiopatológico (não necessariamente clínico), ganho terapêutico, pois não haverá aumento de consumo de oxigênio (ou aproveitamento celular de oxigênio)

Estudos recentes sugerem que a análise da saturação venosa obtida a partir da veia cava superior, denominada saturação venosa central ($SvCO_2$), pode, mesmo com limitações, substituir a análise da SvO_2 , tornando-se uma alternativa atraente quando se buscam estratégias menos invasivas ou em ambientes fora da terapia intensiva¹⁰.

A saturação venosa de oxigênio pode ser obtida por meio da análise seriada de gasometrias venosas ou de modo contínuo, com a utilização de cateteres com reflexão de infravermelho.

LACTATO

A dosagem dos níveis séricos de lactato é um dos melhores indicadores disponíveis para avaliar o metabolismo celular em pacientes graves, mesmo sabendo que a interpretação desse teste nem sempre é direta. Contudo, reconhece-se que, apesar da complexidade das vias bioquímicas relacionadas à cinética do lactato sanguíneo, este tem se mostrado melhor preditor prognóstico que as variáveis derivadas da oxigenação tecidual, como a oferta e o consumo de oxigênio²⁵.

Assim, é imperativa a correta interpretação dos níveis séricos do lactato, especialmente nos pacientes graves, para que se possam elucidar os mecanismos fisiopatológicos que produziram sua elevação.

A concentração normal de lactato no sangue é menor que 2 mmol/l (18 mg/dl). Inúmeras condições podem concorrer, simultaneamente ou não, para hiperlactatemia. Em linhas gerais, hipóxia tecidual, sepse (pode aumentar local ou sistemicamente), infusão de adrenalina ou aumento da carga simpática (aumenta a glicólise), deficiência de tiamina (cofator da piruvato desidrogenase), alcalose (por estimular a fosfofrutoquinase, enzima que controla a velocidade da glicólise), disfunção hepática e intoxicação por nitroprussiato (pelo acúmulo de cianeto que bloqueia o citocromo a3 da cadeia respiratória) podem elevar os níveis séricos de lactato.

Do ponto de vista fisiopatológico, hipóxia tecidual aumenta os níveis de lactato por aumentar a glicólise anaeróbia (para manter a produção energética celular mais próxima do normal). A síndrome de choque é a grande responsável

nessa situação.

A sepsis pode causar hiperlactatemia por hipóxia tecidual, principalmente nas fases iniciais do choque séptico, por inibição da piruvato desidrogenase, enzima que inicia a oxidação do piruvato na mitocôndria, e por glicólise aumentada, seja por aumento da demanda metabólica seja por descarga adrenérgica. É discutido atualmente se o principal mecanismo de hiperlactatemia nos pacientes com choque distributivo-séptico e hiperdinâmico é de fato decorrente da hipóxia tecidual, ao invés da chamada hiperlactatemia de estresse, não diretamente relacionada à hipóxia. No entanto, situações de hipoperfusão global ou regional que levem à hipóxia deverão ser sempre descartadas.

O lactato gerado nos tecidos pode ser extraído pelo fígado e convertido a glicose (via gliconeogênese) ou pode ser utilizado como substrato primário para oxidação (fonte de energia).

Ainda na avaliação da hiperlactatemia, devemos dividir a síndrome do choque em duas categorias fisiopatológicas: 1) síndromes de baixo fluxo, em que se observa débito cardíaco deprimido e que ocorrem no choque cardiogênico, hipovolêmico e obstrutivo; e 2) síndromes com alto fluxo, nas quais o débito cardíaco está elevado, destacando-se os choques séptico, anafilático e secundário à insuficiência adrenal aguda.

Nas síndromes de baixo fluxo, o principal componente fisiopatológico da hiperlactatemia é a hipóxia tecidual. Assim, em associação à hiperlactatemia, há concomitância de achados que traduzem baixa oferta de oxigênio aos tecidos. Em primeiro lugar, observam-se sinais clínicos de baixa perfusão tecidual, como alteração do nível de consciência, diminuição da diurese e do enchimento capilar, e, posteriormente, hipotensão arterial. Do ponto de vista laboratorial, encontra-se aumento do déficit de base (BE), da diferença arteriovenosa de oxigênio ($CaO_2 - CvO_2$) e venoarterial de dióxido de carbono ($PvCO_2 - PaCO_2$), bem como diminuição da saturação venosa mista de oxigênio, que obedece a um paralelismo com a queda do débito cardíaco.

Ainda nessa fase, observa-se uma dependência estrita do consumo em relação à oferta de oxigênio. É notória a observação de hiperlactatemia persistente nesses pacientes como sinal de mau prognóstico, principalmente pelo vínculo fisiopatológico entre hiperlactatemia e hipóxia tecidual persistente, um dos “motores” da disfunção de múltiplos órgãos. Outro dado ainda peculiar a esse grupo de pacientes é que o lactato sérico persiste em níveis elevados nos pacientes que não atingem débito cardíaco elevado (diferente do que acontece durante o choque séptico)²⁶.

Nas síndromes de alto fluxo (choque distributivo), as análises

fisiopatológica e clínica são mais complexas. Em virtude da interação de vários componentes fisiopatológicos concorrendo para hiperlactatemia e os mesmos oscilarem em intensidade dependendo do estágio da doença, a interpretação clínica dos níveis de lactato merece alguns cuidados. Primeiro, nas fases iniciais de ressuscitação desses pacientes, possivelmente encontraríamos hipóxia tecidual e dependência do consumo em relação à oferta de oxigênio. Assim, durante as primeiras 48-72 horas em que o lactato sérico se mantém elevado, o prognóstico, em geral, não é bom. Em contrapartida, após essa fase, em que o débito cardíaco foi restaurado, a saturação venosa mista de oxigênio supera 65% e, habitualmente, o comportamento da oferta e do consumo de oxigênio são imprevisíveis. O lactato sérico pode ser normal mesmo na vigência de disfunção orgânica galopante. Em outras palavras, o poder prognóstico do nível sérico do lactato (uma vez que este pode ser normal) perde em acurácia.

No entanto, independentemente do mecanismo preponderante (hipóxia tecidual, inibição da piruvato desidrogenase, diminuição da depuração hepática, entre outros), a hiperlactatemia sinaliza atividade patológica, servindo como guia de resolução do processo (principalmente nas fases iniciais). Assim, nesses pacientes o nível sérico de lactato é especialmente útil nas fases iniciais, devendo ser analisado com cautela, posteriormente, na evolução clínica desses pacientes.

Vale destacar que o valor isolado do lactato sérico é de menor utilidade que a evolução dessa variável ao longo do tempo é de maior utilidade clínica. Os níveis séricos de lactato não podem e não devem substituir a avaliação clínica completa e o tratamento não deve ser guiado unicamente pelos níveis séricos do lactato. A combinação dessa mensuração com outras (diferença venoarterial de dióxido de carbono, por exemplo) pode ser mais informativa.

Déficit de bases

Conforme exposto anteriormente, quando há desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio há também anaerobiose, hiperlactatemia e acidose. A intensidade dessa acidose pode ser estimada por meio do excesso de bases, obtido a partir da gasometria arterial.

O déficit de bases tem se mostrado superior ao valor do pH para avaliação da reversão da acidose metabólica e para predição de complicações secundárias à acidose. Além disso, existe íntima relação entre déficit de bases, hipovolemia e mortalidade em pacientes em estado de choque.

Smith et al.²⁷ demonstraram, em uma população de 148 pacientes clínicos e cirúrgicos admitidos em UTI, que a presença na admissão de $BE \leq -4$ mmol/l e/ou lactato sérico superior a 13 mg/dl apresentava sensibilidade de 80% e es-

pecificidade de 59% como marcador de mortalidade. A presença concomitante dessas duas variáveis na admissão na UTI se associou a maior mortalidade (50% x 15%; $p < 0,0001$) e a maior requerimento de suporte inotrópico (31% x 4,5%; $p < 0,0001$).²⁷ Depois de adequadamente interpretado, pode ser considerado marcador de choque oculto. A presença de lesão renal aguda instalada pode prejudicar tal interpretação, visto que, independentemente da etiologia da lesão renal, o BE pode estar negativo apenas por um déficit na excreção de ácidos tituláveis, e não por hipoperfusão.²⁸

DIFERENÇA VENOARTERIAL DE CO₂

A diferença venoarterial de dióxido de carbono (ΔPCO_2) é a diferença entre a PCO_2 no sangue venoso, colhida na artéria pulmonar (PvCO_2), e arterial (PaCO_2). Assim: $\Delta\text{PCO}_2 = \text{PvCO}_2 - \text{PaCO}_2$. Em condições fisiológicas, o valor normal do ΔPCO_2 varia de 2 mmHg a 5 mmHg.

Do ponto de vista fisiológico, a oxidação de nutrientes consome O_2 e produz CO_2 e H_2O . Dessa maneira, 1 g de glicose, lipídio ou proteína consome O_2 e produz CO_2 e H_2O . Na sequência, o CO_2 produzido pelos tecidos tomará as seguintes direções:

1. Como é altamente solúvel em membrana lipídica, rapidamente difundir-se-á para o interior dos eritrócitos. Em presença da enzima anidrase carbônica, reage com a H_2O , formando H_2CO_3 e, por conseguinte, HCO_3^- . Assim, 70% do CO_2 estão na forma de ânions bicarbonato, principalmente no interior dos eritrócitos.
2. Cerca de 10% são transportados em solução física, dissolvidos no plasma.
3. Os restantes 20% são transportados na forma de compostos carbamínicos, principalmente Hb, a carboxi Hb.

Mediante algumas condições de estabilidade, o conteúdo de CO_2 do sangue pode ser aceito como proporcional à pressão parcial de CO_2 nesse meio: $C_{a \text{ ou } v} \text{CO}_2 \approx \text{PCO}_2$. Como a variável PaCO_2 ou PvCO_2 é fácil de ser obtida à beira do leito, podemos avaliar o comportamento dessa medida ao longo de possíveis intervenções. Iremos observar que toda vez que o fluxo sanguíneo e, portanto, DO_2 , se reduz, há imediato aumento na PvCO_2 ou tecidual. Isso acontece por um de dois motivos: retardo ou alentecimento no tempo de trânsito do sangue pelos tecidos levando à prejudicada remoção do CO_2 ou produção anaeróbia de CO_2 . Esta última acontece quando, em vigência de hipóxia grave, o meio ácido, rico em $\text{NADH}+\text{H}^+$ (como descrito anteriormente), reage com o bicarbonato intersticial e plasmático, formando CO_2 . Adicionalmente, diminuição na eliminação pulmonar de CO_2 acarretará maiores níveis de PCO_2 . Vários estudos

têm testado diferentes mecanismos de hipóxia e concluíram que o mecanismo fundamental de aumento do ΔCO_2 é a lentificação do fluxo (hipóxia isquêmica).²⁹

Outra maneira de inferir metabolismo anaeróbio utilizando o ΔCO_2 é por meio da análise conjunta do quociente respiratório. Como destacado anteriormente, a oxidação de nutrientes consome O_2 e produz CO_2 . O consumo de O_2 , como descrito anteriormente, pode ser inferido pela equação: $\text{VO}_2 = \text{DC} \times C_{(a-v)} \text{O}_2$. Já a produção de CO_2 pode ser inferida por equação similar: $\text{VCO}_2 = \text{DC} \times C_{(a-v)} \text{CO}_2$, ou seja, a produção de CO_2 em litros por unidade de tempo representa o que foi produzido nos tecidos a cada ciclo cardíaco, durante determinado espaço de tempo. O quociente respiratório representa a porcentagem do consumo total de oxigênio que gera CO_2 : VCO_2/VO_2 . Em uma dieta habitual, o quociente respiratório está em torno de 1. Matematicamente é o mesmo que $\text{DC} \times C_{(a-v)} \text{CO}_2 / \text{DC} \times C_{(a-v)} \text{O}_2$ ou $C_{(a-v)} \text{CO}_2 / C_{(a-v)} \text{O}_2$. Como discutido anteriormente, C_a ou $C_v \text{CO}_2$ (conteúdo de CO_2) $\approx \text{PCO}_2$, temos que quociente respiratório = $\Delta\text{PCO}_2 / C_{(a-v)} \text{O}_2$. Se levarmos em consideração que o metabolismo anaeróbio se caracteriza por diminuição do VO_2 , o quociente respiratório aumentará quando anaerobiose estiver presente. Em um recente estudo retrospectivo, envolvendo 89 pacientes, foi demonstrado que valores do quociente respiratório superiores a 1,4 prediziam a presença de lactato superior a 18 mg/dl, com valor preditivo e negativo de 86% e 80%, respectivamente.³⁰

Deve-se utilizar ΔPCO_2 no contexto da avaliação da perfusão tecidual como marcador de adequação do débito cardíaco às necessidades metabólicas do organismo, ou seja, a diferença venoarterial de CO_2 é inversamente proporcional ao débito cardíaco. ΔPCO_2 normal significa que o débito cardíaco está sendo suficiente para “lavar” todo o CO_2 produzido pelos tecidos periféricos.

Uma das mais importantes características do ΔPCO_2 é sua precocidade em se alterar, visto que se altera muito antes da pressão arterial, da frequência cardíaca e do lactato. De modo prático, podemos afirmar que aumento do ΔPCO_2 pode sugerir que o débito cardíaco não está sendo suficientemente alto para suprir as necessidades metabólicas globais. Em situações de suspeita de hipóxia tecidual, o aumento do ΔPCO_2 pode ser uma ferramenta a mais para orientar o médico a adotar medidas para aumentar o débito cardíaco. Em pacientes com ΔPCO_2 aumentado, a diminuição desse gradiente após intervenção terapêutica pode inferir indiretamente o aumento do débito cardíaco e seu impacto positivo no metabolismo global. É possível ainda, usando esse mesmo racional, utilizar o gradiente tecido-arterial de CO_2 por meio da tonometria gástrica. Assim, gradiente alargado significa bai-

no fluxo tecidual em relação à produção de CO_2 ou DO_2 .

Gradientes tecido-arteriais de PCO_2 – capnometria tecidual

Conforme exposto anteriormente, a distribuição do fluxo sanguíneo nos estados de choque não é uniforme, bem como não é uniforme sua redistribuição durante o período de ressuscitação. Há distribuição irregular do fluxo sistêmico e as alterações induzidas por drogas vasoativas sistêmicas não encontram, necessariamente, correspondência regional.

O território esplâncnico possui um sistema de irrigação que é altamente sensível a condições de hipofluxo e hipóxia. A hipoperfusão da mucosa esplâncnica ocorre precocemente durante estados de choque, e sua restauração é posterior à de outros órgãos. Com o advento da tonometria gástrica e de seu melhor entendimento fisiológico e fisiopatológico (produção e depuração do CO_2 tecidual e sua relação com fluxo), pode-se verificar, à beira do leito, o comportamento do fluxo da mucosa gástrica, trazendo a conceituação de distribuição do fluxo sanguíneo inter e intraórgãos.³¹

A tonometria gástrica permite a mensuração da PCO_2 de mucosa gástrica, que possui íntima relação com fluxo local. O CO_2 tecidual só aumenta, de forma patológica, quando não há relação linear entre produção e fluxo. Dessa forma, qualquer queda da perfusão tecidual, nesse território, seria sinalizada por aumento do CO_2 tecidual (“percebido” pela tonometria).

Assim, utiliza-se hoje a mensuração da PCO_2 da mucosa gástrica como indicativo de fluxo. Para descartar a influên-

cia da ventilação alveolar sobre essa PCO_2 tecidual utiliza-se o PCO_2 -gap, isto é, PCO_2 gástrico - PCO_2 arterial. Gradiente elevado, acima de 10 mmHg, indica diminuição da perfusão da mucosa gástrica, o que em vários estudos apresentou correlação com mau prognóstico. Um ponto fraco da capnometria a ser considerado é a possível interferência do efeito Haldane sobre o aumento da diferença tecido-arterial de PCO_2 . Em vigência de um meio tecidual oxigenado, como pode acontecer durante ou após a fase de ressuscitação, o CO_2 perde afinidade pela Hb, diminuindo a formação de carboxi-hemoglobina – efeito Haldane. Nesse sentido, por exemplo, o efeito Haldane é o grande responsável pela excreção de CO_2 nos pulmões. Nos tecidos, com o prejuízo na formação de carboxiHb, aumenta-se a porcentagem de CO_2 dissolvido e PCO_2 tecidual. O efeito final seria elevação da diferença tecido-arterial de CO_2 .

A capnometria sublingual, por ser metodologicamente mais simples que a tonometria gástrica, tem sido avaliada em alguns estudos com bons resultados.³¹

CONCLUSÕES

Atualmente dispomos de diversas tecnologias que permitem uma monitorização capaz de avaliar, de maneira não-invasiva, os diversos aspectos fisiopatológicos envolvidos nas disfunções cardíacas agudas. O conhecimento dessas tecnologias e suas aplicações específicas é fundamental para o profissional envolvido no tratamento dessa condição clínica. Nesta revisão apresentamos as bases para esse entendimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hollenberg SM. Cardiogenic shock. *Crit Care Clin*. 2001;17(2):391-410.
- 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.
- Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(3):227-34.
- Ander DS, Jaggi M, Rivers E, Rady MY, Levine TB, Levine AB, et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):888-91.
- Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med*. 2000;108(5):374-80.
- Shah MR. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. *Circulation*. 2005;111(13):1726.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348(1):5-14.
- Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effective-

- ness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9484):472-7.
9. Morgan P, Al Subaie N, Rhodes A. Minimally invasive cardiac output monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(3):322-6.
 10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
 11. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med*. 2005;33(4):780-6.
 12. Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(5):601-10.
 13. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
 14. Magder S, Bafaqeeh F. The clinical role of central venous pressure measurements. *J Intensive Care Med*. 2007;22(1):44-51.
 15. Cholley BP, Payen D. Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(5):424-9.
 16. Gama DA, Winkler T, Pahlitzsch T, Weismann D, Albrecht DM. Performance of the partial CO₂ rebreathing technique under different hemodynamic and ventilation/perfusion matching conditions. *Crit Care Med*. 2003;31(2):543-51.
 17. Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2004;30(11):2060-6.
 18. Cholley BP, Singer M. Esophageal Doppler: noninvasive cardiac output monitor. *Echocardiography*. 2003;20(8):763-9.
 19. Manecke GR. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices*. 2005;2(5):523-7.
 20. Halvorsen PS, Sokolov A, Cvancarova M, Hol PK, Lundblad R, Tonnessen TI. Continuous cardiac output during off-pump coronary artery bypass surgery: pulse-contour analyses vs pulmonary artery thermodilution. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):484-92.
 21. Linton RA, Band DM, Haire KM. A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth*. 1993;71(2):262-6.
 22. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):575-90.
 23. Pinsky MR. Hemodynamic monitoring over the past 10 years. *Crit Care*. 2006;10(1):117.
 24. Ander DS, Jaggi M, Rivers E, Rady MY, Levine TB, Levine AB, et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):888-91.
 25. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):699-702.
 26. Junior CJF, Machado FS, Silva E, Nobel E. Monitorização hemodinâmica, transporte de oxigênio e tonometria. In: Knobel E, editor. *Conduitas no Paciente Grave*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 79-109.
 27. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):74-83.
 28. Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Braga AL, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res*. 2007. Online ahead of print.
 29. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1317-21.
 30. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavuliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):272-7.
 31. Maciel AT, Creteur J, Vincent JL. Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue? *Intensive Care Med*. 2004;30(12):2157-65.