

## Angina de alto risco – Angina Instável

MÔNICA ARAÚJO

Mestranda em Cardiologia pela UFF  
Médica da Unidade de Emergência do Hospital Pró-Cardíaco

### SUMÁRIO

O objetivo deste artigo é abordar, de forma simples e resumida, aspectos importantes da experiência de um grupo de emergência na abordagem da Angina Instável, desde a sua estratificação multinível até o seu tratamento escalonado. Iniciando com a conceituação, traz em seguida alguns aspectos quanto à etiologia recentemente abordados por Braunwald, em que através do diagnóstico etiológico se faz a orientação do tratamento. Disserta-se sobre os principais tópicos da fisiopatologia, reforçando o papel da placa aterosclerótica como elemento central do sintoma anginoso, além do importante papel da disfunção endotelial. Em relação à estratificação, alerta-se para a importância da reavaliação do paciente em cada momento da evolução, a partir de sua chegada à sala de emergência para a determinação da melhor abordagem. No tratamento relata, de forma resumida, as principais opções da

terapêutica medicamentosa, com destaque para os agentes anti-trombóticos e anti-plaquetários, como os inibidores de glicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa.

### SUMMARY

The purpose of this article is to approach in a simple and brief way, important aspects and the experience of an emergency group in the approach of Unstable Angina, since stratification in levels to its treatment. Beginning with the concept, follow by bringing some of etiologies aspects recently shown by Braunwald, where from etiology we can recommend the treatment. Shows the main subjects of physiopathology specially the atherosclerotic plaque and endothelium dysfunction. In the stratification calls attention to the importance of patients reevaluation since his entrance in emergency room to choose the best approach. The treatment shows the main therapeutic options, specially antithrombotic and antiplatelet as glycoprotein inhibitors IIb/IIIa.

## INTRODUÇÃO

A angina instável (AI) é definida como uma síndrome clínica situada entre a angina estável e o infarto agudo do miocárdio (IAM). Atualmente existe uma orientação para uma melhor definição do diagnóstico de Angina Instável. A melhor caracterização diagnóstica tem em vista a necessidade de selecionar os pacientes para o emprego da estratégia intervencionista precoce e de fármacos tipo inibidor de glicoproteínas IIb / IIIa e hirundina. Portanto, para caracterização do diagnóstico de AI, basearemos-nos em um padrão de dor anginosa associada à:

- 1) História de IAM prévio, passado de angioplastia ou revascularização miocárdica,
- 2) alteração de ST ou T dinâmico durante a dor,
- 3) positividade de um teste indutor de isquemia miocárdica (1) p.ex: T. ergométrico, cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse,
- 4) positividade de troponina T ou,
- 5) cateterismo positivo.

## EVOLUÇÃO CLÍNICA

Os pacientes com angina instável evoluem para infarto agudo do miocárdio em cerca de 10% dos casos e, mesmo quando são tratados adequadamente, este número fica em torno de 4%. A evolução de uma Angina Instável para IAM faz com que aumente o risco de morte a curto e longo prazos. A mortalidade na fase aguda da Angina Instável tem reduzido nas últimas décadas; o estudo TIMI IIIB observou 2,4%. Embora muitos sobreviveram ao ataque agudo, a mortalidade no primeiro ano varia entre 5 e 14%, com metade das mortes ocorrendo entre as semanas 1 e 4 do diagnóstico de Angina Instável. Atualmente esforços ocorrem na reavaliação de custos hospitalares. No TIMI 14 esta redução foi obtida com altas mais precoces em pacientes tratados com AI: 1,5 dias em pacientes com AI de não alto risco e de 3,5 dias naqueles de alto risco.

## ETIOLOGIA

Alguns grupos têm identificado à etiologia como um dos pontos mais importantes e observam 5 etiologias, que sugerem uma abordagem específica: **Progressiva obstrução**, em que temos um estreitamento luminal geralmente relacionada a uma abordagem hemodinâmica e tem como melhor tratamento a angioplastia coronária ou revascularização miocárdica; **Trombose não oclusiva em placa pré-existente**, em que, após a ruptura da placa fibrosa, temos a liberação de substâncias que estimulam a trombogênese, com o tratamento focalizando o uso de agentes antitrombóticos e antiplaquetários; **Obstrução dinâmica- Vasoconstrição ou vasoespasmo** (mediada pelas substâncias vasoativas locais liberada pelo endotélio mal funcionante), nas

anginas de Prinzmetal, variante de Prinzmetal, microvascular, ou espasmo de artérias intramurais, que tem como tratamento o uso de nitratos e antagonistas do canal de cálcio; **Angina secundária ao aumento do consumo de oxigênio** (MVO<sub>2</sub>) causadas por febre, tireotoxicose ou taquicardia supraventricular, em que trataremos o causador da instabilidade e, por último, a **Inflamação** em que microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori* (cepas virulentas), herpes simples e citomegalovirus observados em placas ateroscleróticas sugerem que os antimicrobianos possam ser promissores aliados. Encontramos níveis elevados de proteína C reativa, interleucina-6 e substância amilóide A, nestes pacientes.(2)

## FISIOPATOLOGIA

A célula endotelial é a barreira de parede arterial, forma tecido conectivo, produz fatores de crescimento, substâncias vasoativas, como prostaciclina (potente vasodilatador) e óxido nítrico. Na presença de hipercolesterolemia, o LDL, quando oxidado, estimula a migração de linfócitos T e monócitos e a sua adesão através da formação de moléculas de adesão. O macrófago aderido ao LDL oxidado possui receptores seqüestradores próprios para ele, que englobam-no e invaginam para o subendotélio (endocitose) (3). O LDL lesa o endotélio vizinho e esta lesão celular expõe a camada subendotelial, promovendo a aderência e agregação plaquetária, liberação de substâncias vasoativas como tromboxane A<sub>2</sub> subst. Próagregadora e vasoconstrictora) e a sua degranulação, liberando fatores de crescimento e mitogênicos, que levam a resposta proliferativa da camada íntima. Esta proliferação celular subendotelial permeada com os macrófagos vacuolizados com gordura (LDL) e matriz celular formam a placa gordurosa. A lesão endotelial descrita acima pode ser traduzida apenas por disfunção endotelial, pois a diminuição da liberação de fatores de relaxamento, como o óxido nítrico, leva à isquemia durante estresse, mesmo na ausência de lesões ateroscleróticas obstrutivas de artérias epicárdicas (4)

O rompimento desta placa com rico teor lipídico, principalmente éster de colesterol, ocorre com mais frequência na cápsula fibrosa e depende de 3 fatores para que isto ocorra: estresse circunferencial da parede, características da placa (tamanho, localização) e características do fluxo.

Na angiografia de pacientes com angina instável, a doença aterosclerótica é traduzida por pouca obstrução luminal. A isquemia miocárdica acontece como resultado da alteração de perfusão e diminuição da oferta de O<sub>2</sub> ao miocárdio. Isto ocorre em dois terços

dos episódios de AI, ou seja, ocorre espasmo ou trombose sobre a placa aterosclerótica. No outro terço, a oxigenação inadequada causada por aumento do consumo de  $O_2$  ( $MVO_2$ ) promove a isquemia. As variações do  $MVO_2$  são dadas em resposta às alterações de frequência cardíaca, contractilidade ventricular e tensão sistólica na parede.

A angioscopia direta da placa aterosclerótica permitiu a observação da evolução do processo trombótico, identificando o trombo rico em plaquetas como perpetuador da trombose por 3 mecanismos: Estreitamento do lúmen, ação local como substrato trombogênico e produção de um potente fator sistêmico sangüíneo com produção de trombina, que pode durar por até 6 meses após o evento agudo, sendo que, após 1 mês, a maioria dos eventos clínicos já ocorreram e não observamos ainda a cura da lesão. (5)

## QUADRO CLÍNICO

A angina pectoris é o equivalente clínico da isquemia miocárdica. Uma anamnese detalhada deve ser realizada, objetivando-se a caracterização do sintoma dor. No caso da angina instável, o episódio pode durar mais 30 de minutos, surgir em repouso ou ocasionalmente acordar o paciente. Devemos observar a apresentação inicial e a progressão do quadro clínico monitorando o tipo de dor, o aumento da frequência, a intensidade e duração do episódio anginoso, a resposta ao tratamento e ainda a presença de angina noturna.

A avaliação deve incluir a procura de fatores de risco como: hipertensão arterial, diabetes mellitus e a também a presença de co-morbidades como: anemia, hipertiroidismo e taquiarritmias. A suspeita de doença cardiovascular instalada ocorre quando nos deparamos com a presença de sopro carotídeo, história de by-pass ou stent de carótidas ou doença vascular periférica, confirmando uma doença vascular prévia. Um edema agudo do pulmão assinalando uma Insuficiência ventricular esquerda (IVE) e/ou Insuficiência Mitral, talvez causada por um IAM prévio, nos auxilia na abordagem do quadro clínico. A identificação de IVE aumentará o risco de uma evolução desfavorável. Na mulher devemos valorizar os fatores de risco como, por exemplo, a diabetes e o baixo nível de HDL colesterol que apresentam maior peso em pacientes do sexo feminino que masculino. (6)

## EXAMES COMPLEMENTARES

### Eletrocardiograma

Sempre que possível, devemos buscar comparar o ECG atual com um ECG prévio do paciente para

avaliar as alterações do segmento ST ou inversões de onda T. O ECG seriado é de grande importância. Essas modificações, mesmo quando transitórias, têm implicações diagnósticas e prognósticas. A persistência de alterações após 12 h sugere a possibilidade de Infarto não Q. Em aproximadamente 60% podemos observar alterações do segmento ST na ausência do sintoma anginoso, dessa forma a monitorização contínua do segmento ST torna-se um método promissor na avaliação de pacientes com dor torácica.

Avaliações prognósticas demonstram que podemos, em uma análise inicial do ECG, identificar pacientes com alto risco através de alguns critérios (7): extensão das alterações de ST em múltiplas derivações, alterações de ST sem aumento da frequência cardíaca, elevação e depressão do ST em diferentes derivações de forma simultânea e recorrência de modificações precoces de ST na monitorização de 12 derivações. A utilização de mais de um canal é principalmente útil quando não sabemos onde estão ocorrendo as alterações isquêmicas. Se não for possível utilizar vários canais, podemos usar a monitorização com uma derivação inferior e V5.

### Exames Laboratoriais

As troponinas T e I são proteínas normalmente não encontradas na circulação sangüínea a não ser que ocorra uma destruição de fibras miocárdicas, por isso são marcadores de injúria miocárdica e podem detectar necroses miocárdicas pequenas (não percebidas pela CK-MB). Elas começam a ser percebidas no plasma após 6 h dos sintomas e ficam por vários dias, após o evento (7). São capazes de identificar um grupo maior com risco de eventos, dentre estes pacientes, mesmo na ausência de aumento de CK. As troponinas são marcadores independentes de prognóstico e preditoras de mortalidade melhores do que o ECG ou o CK-MB (8). Quando ambas troponinas estão elevadas em dosagens, nas primeiras 18 hs, há uma associação com o aumento da taxa de mortalidade de 30 dias (8).

Atualmente tem sido utilizada a dosagem de creatinoquinase (CK-MB) massa para a detecção precoce de IAM. Trata-se, pois, de uma dosagem de CK-MB através de imunoensaio, em que são utilizados anticorpos específicos para o seu reconhecimento como proteína. É considerado o "estado da arte" das medidas de CK-MB, visto que este marcador mostrou-se mais sensível e preciso. Apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 98,3% após dosagens nas horas 0, 3, 6, 9, segundo Gibler et al (9). A avaliação dos níveis de colesterol, HDL, LDL são importantes para uma

intervenção mais precoce de estados de hipercolesterolemia, como é proposto atualmente.

### ABORDAGEM DIAGNÓSTICA INICIAL PARA PACIENTES COM AI NA SALA DE EMERGÊNCIA.

- 1) História clínica e fatores de risco para coronariopatia.
- 2) Exame físico detalhado.
- 3) Curva com enzimas seriadas na admissão, 3 e 9 h (3 dosagens) + Troponina I admissão e 9 h, mioglobina na admissão.
- 4) Eletrocardiograma seriado na admissão, 3 e 6 horas (3 exames), ou a qualquer momento de novo episódio de angina.
- 5) Dosagem inicial de PTT e INR e plaquetas a cada 6 h até, quando a proposta terapêutica inicial incluir heparina venosa.
- 6) Ecocardiograma para avaliação cinética das paredes e para avaliação da função global, bem como para avaliar possíveis alterações estruturais responsáveis pelo quadro clínico.

### ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA ANGINA INSTÁVEL

A avaliação da categoria do risco do paciente é um ponto crítico na avaliação. O objetivo é confirmar a probabilidade de o paciente:

- 1) ter IAM fatal ou morte súbita,
- 2) progredir de Angina Instável para IAM e
- 3) recorrer nos sintomas de Angina Instável.

Atualmente tem-se buscado estratificar a AI em diferentes fases cronológicas, em sua internação hospitalar, devido ao seu caráter dinâmico e principalmente em decorrência de a taxa de eventos ser mais comum no primeiro mês. A primeira estratificação acontece na admissão, em que separamos os indivíduos de Alto e Não Alto Risco. A Segunda é o período de 24 /48 horas, em que, através de abordagem terapêutica plena, tentamos estabilizar o quadro anginoso atuando em vários níveis: estabilização da placa através do controle da vasomotricidade, controle da trombogênese, diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio, ou seja, a fase de "passivação". Esta encontra-se embasada nos dados de Troponina I ou T, resposta terapêutica, avaliação do Teste ergométrico / Holter e é onde definimos pela intervenção precoce com cateterismo ou abordagem clínica. Uma terceira estratificação ocorrerá antes da alta, em que a realização do teste funcional e/ou coronariografia que determinará a probabilidade de eventos futuros e/ou a necessidade de revascularização miocárdica.

### ANGINA DE ALTO RISCO

Consideramos alto risco na presença de:

- Insuficiência Mitral (novo sopro ou piora)
- Refratariedade do tratamento anti-isquêmico pleno
- Insuficiência Ventricular esquerda com manifestação clínica
- Disfunção do Ventrículo esquerdo ao Ecocardiograma (FE < 40%)
- Hipotensão arterial
- Arritmia ventricular freqüente, em salva, pareada, Taquicardia Ventricular sustentada e não sustentada
- Variações do segmento ST  $\geq$  1mm ou inversão de onda T  $\geq$  3 mm
- Troponina T ou I positivas

### ESTRATIFICAÇÃO NA ANGINA INSTÁVEL

Na admissão hospitalar:

- separar em  Alto risco  
Não alto risco

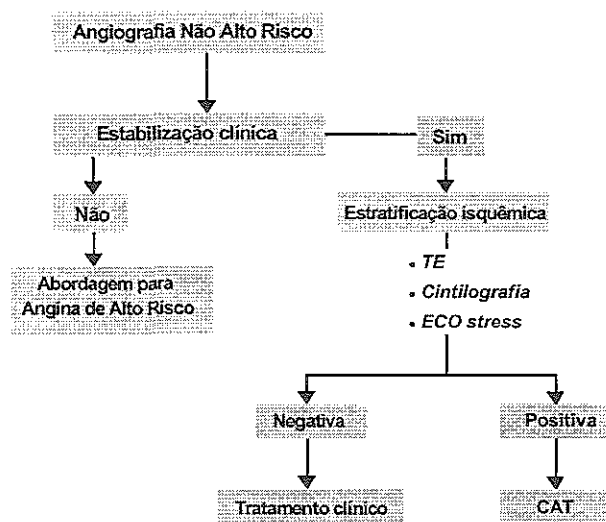
Durante 24 / 48h:

- separar em  Refratário  
Passivado

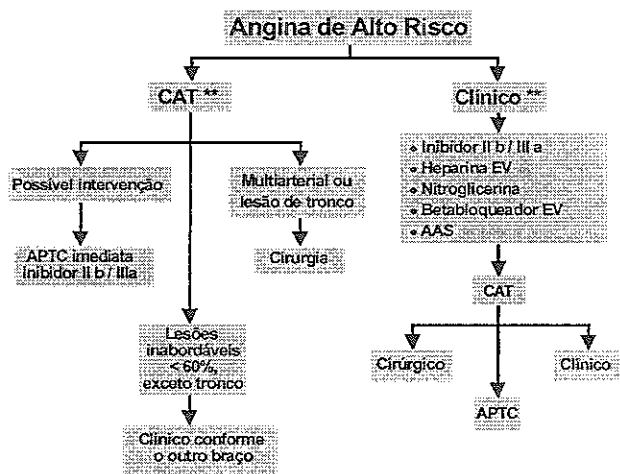
Pré alta hospitalar:

- avaliar o grupo  Sem isquemia grave  
Com isquemia grave

### PROPOSTA DE ABORDAGEM NA ANGINA INSTÁVEL DE NÃO ALTO RISCO



## PROPOSTA DE ABORDAGEM DE ANGINA INSTÁVEL DE ALTO RISCO



\* Angina pós-IAM com alterações isquêmicas do segmento ST, dentro de 7 dias após IAM, refratária à terapia. Angina de repouso e/ou recorrente, com alterações isquêmicas no segmento ST, refratária à terapia.

\*\* Indicações de cateterismo utilizando critérios de alto risco: Refratariedade do tratamento, IM (novo sopro ou piora), IVE clínico, disfunção do VE (FE < 40%), Hipotensão arterial.

\*\*\* Indicação de passivação clínica utilizando critérios de alto risco: Arritmia ventricular freqüente, Troponina I ou T positiva, variações do Segmento ST

## TRATAMENTO ESCALONADO DE ACORDO COM O RISCO DE IAM

A estratégia terapêutica para tratamento de angina instável é centrada em quatro objetivos:

- 1) Passivação: Interferir no balanço homeostático retardando o processo trombótico, através do ácido acetil salicílico, ticlopidina, clopidogrel, heparina plena endovenosa ou baixo peso molecular subcutânea, finalmente com os inibidores da glicoproteína IIb-IIIa e hirudina (estudo OASIS II).
- 2) Modificar o estímulo vasoconstrictor local e sistêmico, utilizando os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio (7).
- 3) Interferir com o consumo de oxigênio miocárdico com os beta-bloqueadores. Suas utilizações serão detalhadas abaixo de acordo com o risco inferido ao paciente.
- 4) Revascularização clínica / química - uso das estatinas, antimicrobianos.

### NÃO ALTO - RISCO

Para pacientes que não apresentam alto risco de evolução para IAM, o tratamento será com medicação

oral e subcutânea, seguindo a abordagem já descrita para pacientes de alto risco: 1 – Ácido acetil salicílico, 2 – Betabloqueador, 3 – Heparina de baixo peso molecular SC, 4 – Nitrato – Mononitrato de isossorbida na dose inicial de 20 mg VO a cada 12 h, podendo chegar a 80 mg/dia., 5 – Bloqueador de canais de cálcio, seguindo orientação dada para pacientes de alto risco. Os pacientes que evoluírem sem intercorrências poderão ser levados à avaliação não invasiva, em 24 a 48 horas; assim como os pacientes estáveis e assintomáticos por um período superior a 48 h. Caso o quadro clínico não estabilize, serão abordados com alto risco.

### ALTO RISCO

Os pacientes que se enquadrem no grupo de alto risco para IAM devem ser abordados de maneira intensiva, objetivando o controle do episódio isquêmico.

- 1 - Repouso no leito.
- 2- Oxigênio - Monitor - Saturação periférica de oxigênio - monitor de pressão arterial - acesso Venoso, segundo normas do ACLS.
- 3- Sedação: Bromazepam 3 mg 2 x dia VO.
- 4- Anti agregante plaquetário - Ácido acetil salicílico - reduz o risco fatal e não fatal, em 71%, na fase aguda (bloqueia a formação de tromboxane A2 e consequentemente a agregação plaquetária). Iniciar com dose de 200 a 500mg seguido de 100 a 325 mg/dia. No caso de intolerância ao mesmo, utilizar Thienopiridinas como ticlopidina – reduz risco fatal e não fatal, em 6 meses, em 60%, com início de ação em 72 h e benefícios em 10 dias (250 mg 2 x dia), ou clopidogrel – derivado da Tienopiridina inibe a agregação induzida por ADP, tendo meia vida mais longa; é administrada uma vez ao dia, na dose de 75 mg, efetiva para prevenção secundária, segundo Estudo CAPRIE (droga mais seletiva) (7).
- 5- Vasodilatador – Nitroglicerina venosa pode prevenir isquemia silenciosa, controlar hipertensão e melhorar a disfunção ventricular. Iniciar com 5 mcg/min, aumentando em 5 a 10 mcg/min até melhora dos sintomas ou queda superior a 30 % da PA sistólica, em pacientes hipertensos, e 10% em normotensos ou PA sistólica < 100 mmhg. Com dose limite de 75 a 100 mcg/min, manter por 24 horas após a melhora da dor ou, no máximo, por 48 h, sem intercorrências.
- 6- Beta bloqueador – reduz o limiar da angina e a incidência de morte ou de IAM (50%). Sugerimos administração endovenosa rotineira, salvo em suas contra-indicações clássicas. Esmolol – 500mcg/kg em bólus, seguido de 50 a 200 mcg/min IV (meia vida de 9 minutos). Metoprolol – 5 mg IV a cada 5 minutos até total de 15 mg, manutenção de 25 a 50 mg VO 12/12, iniciando

1 a 2 horas após infusão venosa. Propranolol – 0,5 a 1 mg IV a cada 5 minutos (até total de 0,1 mg/kg), manutenção de 40 a 80 VO 6/6 ou 8/8 h, iniciando 1 a 2 horas após dose venosa. Atenolol – 5 mg IV, seguido por mais 5 mg após 5 minutos, manutenção de 50 a 100 mg VO, 1 a 2 horas após dose venosa. Observação: Monitorar frequência cardíaca e broncoespasmo. O paciente deve ser mantido com monitorização eletrocardiográfica contínua.

- 7- Heparina de baixo peso – Enoxparina - mostrou redução de 20% no índice de morte e de IAM, em 30 dias, e 15% de redução de morte, de IAM e de isquemia recorrente em relação à heparina venosa padrão (estudo ESSENSE) (30). Dose 1 UI/ kg a cada 12 horas SC. Observação: Analisar o caso clínico e a possibilidade de tratamento intervencionista com angioplastia, pois então deverá ser iniciada heparinização venosa sistêmica plena.

Heparina venosa – iniciar bolus de 80 UI/ kg IV , seguido de 18 UI/ kg /h, visando manter o PTT 1,5 a 2,5 vezes o controle e o INR entre 2 e 3 ; descontinuar em 3 a 5 dias.

Hirudina - é um inibidor da trombina em que o estudo OASIS II demonstrou que a sua utilização Endovenosa, por aproximadamente 72 h, em relação à heparina sistêmica, no tratamento de angina instável e IAM sem Q, diminuiu o risco relativo em 18%, em 7 dias, e manteve até 35 dias. Dose de 0.4 mg/kg bólus = 0.15 mg/kg/h em infusão contínua em relação à heparina plena venosa por um mesmo período no tratamento de angina instável e IAM sem Q.

- 8- Bloqueador de canais de cálcio – Utilizar na impossibilidade do uso de beta bloqueador e/ou nitrato ou quando já encontra-se em tratamento pleno com as 2 drogas, mas sem resolução da isquemia; principalmente em pacientes hipertensos. Se o mecanismo de angina for o vasoespasmo, o bloqueador de cálcio é primeira opção em associação com nitroglicerina. Observação: Apenas utilizar nifedipina em associação com beta bloqueador. Não utilizar em pacientes com disfunção ventricular ou edema pulmonar .
- 9- Analgésico – Morfina – 2 a 5 mg IV, podendo ser repetida a cada 5 a 30 minutos, para alívio dos sintomas, em pacientes que não obtiveram alívio da dor após 3 cápsulas de nitrato SL ou que permaneçam com a dor a despeito da medicação plena.
- 10- Inibidor da Glicoproteína IIb / IIIa – Abciximab – é um anticorpo monoclonal que se liga aos receptores das plaquetas impedindo a ligação com o fibrinogênio e a agregação plaquetária. É

indicado para prevenção de complicações isquêmicas agudas em pacientes com alto risco de fechamento abrupto de coronária tratada por angioplastia ou arterectomia, segundo o estudo EPILOG (10). Dose bólus de 0,25 mg/kg, administrado lentamente por 1 minuto; administrado 10 a 60 antes do procedimento, seguido de infusão contínua 10 mg/min por 12 horas. Para controle preciso da anticoagulação, este paciente deverá ter sido abordado com heparina venosa ao invés da já consagrada heparina subcutânea.

Tirofiban - um inibidor específico e não peptídico do receptor de glicoproteínas IIb/IIIa mostrou, no estudo PRISM-PLUS, que a sua associação com heparina venosa mostrou um resultado discretamente superior (algumas vezes sem diferença significativa) em relação a eventos, quando comparado à heparina plena sozinha, principalmente se o evento for isquemia refratária (11). A dose de 0.4 micogramas/Kg em 30 minutos seguido de 0.1 microgramas/Kg/min, mais heparina em dose plena.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Cairns JA. Focus on Unstable Angina. Evid.-Bas. Cardio. Med.1997: Pag.89-91
- 2) Braunwald E; Unstable Angina - an etiologic approach to management. Circulation. 1998; 98: 2219-2222
- 3) Jorge P.R. Endotélio, Lípidos e Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 1997; 68, nº 2.
- 4) Cannon III RO; Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease? Circulation. 1997; 96:3251-54.
- 5) Chesebro JH, Badimon JJ. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade in Unstable coronary Disease,Editorial. N.Eng.J.Med. 1998; 1338, nº21; 1539-1540.
- 6) Douglas P, Ginsburg G S;The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med; 334, nº 20: 1311-1315.
- 7) Gurfinkel,E. Management of acute coronary Syndrome. Clin Drug Invest. 1998; 15 (5):367-380.
- 8) Luscher MS; Thygesen K; Ravkilde J; at al for the TRIM Study Group. Applicability of Cardiac Troponin T and I for Early Risk Stratification in Unstable Coronary Artery Disease. Circulation 1997; 96, nº 8.
- 9) Christenson RH; Newby LK; Ohman EM. Cardiac markers in the assessment of acute coronary syndromes. The strategy of Chest Pain Units in emergency departament-Suplement to the Maryland Medical Journal.
- 10) Kereiakes DJ; Lincoff AM; Miller DP;for the

- EPILOG trial Investigators, Abciximab Therapy and Unplanned Coronary Stent Deployment. *Circulation*. 1998; 97:857-864.
- 11) Théroux P; for the PRISM-PLUS investigators . Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *N.Eng. J. of Med*. 1998; 338, nº21:1488 – 96.
  - 12) Hennekens CH ; Albert CM ; Godfried SL ; at al. Adjunctive Drug Terapy of Myocardial Infarction – Evidence from Clinical Trials. *N Eng. J. M*. 1996; 335, nº 22 : 1660 a 1667.
  - 13) Braunwald, E; in *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine – 38*, 1331 a 1343 e cap 63, 1979 a 1985.
  - 14) AHCPR (Agency of Health Care Policy and Reserch). *Clinical pratice Guideline, Unstable Angina: Diagnosis and Management*, Publication No. 94-0604, 1994.
  - 15) Ryan TJ; Anderson JL; Antmam EM;at al AACC/ AHA Guidelines for Management of pacients with acute miocardial infarction: Executive Summary. *Circulation* 1996; 94, nº 9:2341, 2349.
  - 16) Hurst, J.W; *The Heart Arteries and Veins. part. V*, cap 45, pag 882 a 1009.
  - 17) Theroux P; Fuster V; *Acute Coronary Syndromes – Unstable Angina and Non-Q – Wave Myocrdial Infarction*. *Circulation*. 1998; 97: 1195-1206.
  - 18) Califf RM; Efron MB; Weisman HF; for the EPIC Investigators. Use of Monoclonal Antibody Directed Against the Platelet Glycoprotein II b/ IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty. *N. Engl. J. Med*. 1994; 330:956-961.
  - 19) Kobauashi Y; Miyazaki S; Ithoh A; et al. Previous Angina Reduces In-Hospital Death on Pacients with Acute Myocardial Infarction. *The Amer. J. Card*. 1998; 81 : 117-122 .
  - 20) Kloner RA; Shook T; Antman EM; and the TIMI-9B Investigator. Prospective Temporal Analysis of the Onset of Preinfarction Angina Versus Outcome – An Ancillary Study in TIMI-9B. *Circulation*. 1998; 97:1042-
  - 21) Peterson ED; Mark DB; *The Health Economics of Acute Coronary Syndromes: Clinical and Economic Potencial of GP IIb/IIIa Antagonists – Schering-Plough Pharmaceuticals – 1998*.
  - 22) Mastrocolla LE; Meneghelo RS; Barreto CP. *Apoio do Teste Ergométrico à Decisão Clínica*. *Arq Bras Cardio*. 1996; 67, nº 1.
  - 23) Bakker J; Koелеmay J; Corgels JP; at al Failure of new biochemical marckers to exclude acute myocardial Infarction at admission. *Lancet (England)*, 1993; 342 (8881): 1220-1222.
  - 24) Weitzel LH; *Miocárdio Vivo ou Morto? Algumas Considerações sobre a Avaliação da Viabilidade Miocardica Pelo Ecocardiograma*. *Socerj*; IX, nº 3: 113-120 .
  - 25) Lange RA, Hillis LD. Use and Overuse of Angiography and revascularization for acute Coranary Syndrome. *N.Eng.J.Med*.1998 ; 338, nº25.
  - 26) Campebell RWF; Walentin L; Verheugt FWA; et al. Management Strategies for a Better Outcome in Unstable Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol*. 1998; 21:314-322.
  - 27) Brown KA. Management of unstable angina: The role of non invasive risk stratification. *J. Nucl. Cardiol*. 1997; 4: S164-168.
  - 28) Stratmann HG; Younis LT; Wittry MD; et al. Exercise Technetium – 99m Myocardial Tomography for risk stratification of men with medical treated unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 236-240.
  - 29) Antonucci D; Santoro GM; Bolognese L; et al. A Clinical Trial Comparing Primary Stenting of the Infarct-Related Artery With Optimal Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-1239.
  - 30) Born GVR; Schwartz CJ; *Vascular Endothelium Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities*, Capítulo - Risk factors for cardiovascular disease and the endotheliym. *New horizon series - Volume 3-1997*
  - 31) Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH; for the VANQUISH investigators. Outcome in patients with Non-Q-Wave Infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
  - 32) Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, for the ESSENCE Study. Efficacy and safety of enoxiparin in non Q wave coronary syndromes. *N Engl J Med* 1997; 337:447-52.
  - 33) Armstrong PW, Yuling Fu, Chang W. Acute coronary syndromes in the GUSTO IIb trial - Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation*. 1998; 98:1860-1868.