



**DIRETRIZES DE DOENÇA  
CORONARIANA CRÔNICA  
ANGINA ESTÁVEL**

---

# DIRETRIZES DE DOENÇA CORONARIANA CRÔNICA ANGINA ESTÁVEL

## **Editor**

Luiz Antonio Machado César

## **Co-Editores**

Antonio de Pádua Mansur

Dikran Armaganijan

José Geraldo Amino

## **Participantes**

Antônio Carlos Sousa (SE)

Antonio Felipe Simão (SC)

Augusto Xavier de Brito (RJ)

Bruno Caramelli (SP)

Caio de Brito Vianna (SP)

Carlos Alberto Pastore (SP)

Carlos Eduardo Rochitte (SP)

César Cardoso de Oliveira (RJ)

Cláudio Meneghetti (SP)

Daniella Calderaro (SP)

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)

Edson Stefanini (SP)

Eulógio E. Martinez Filho (SP)

Fausto Feres (SP)

Hans Fernando Rocha Dohmann (RJ)

Humberto Pierri (SP)

Jamil Cherem Schneider (SC)

Jamil Ribeiro Cade (SP)

Jeane Mike Tsutsui (SP)

João Fernando Monteiro Ferreira (SP)

Kerginaldo Torres (RN)

Luciano Atanes (SP)

Luis Alberto Dallan (SP)

Luiz Felipe Simão (SC)

Luiz Henrique Goldwak (SP)

Miguel Antonio Moretti (SP)

Otávio Rizzi Coelho (SP)

Pedro Ferreira de Albuquerque (AL)

Pedro Puech Leão (SP)

Raul D. Santos (SP)

Roberto Luiz Marino (MG)

Romeu Meneghello (SP)

Sérgio Almeida de Oliveira (SP)

Sérgio Montenegro (PE)

Vinicius Daher Vaz (SP)

Whady Armindo Hueb (SP)

Wilson Mathias Junior (SP)

## **Coordenador de Normatizações e Diretrizes da SBC**

Jorge Ilha Guimarães

# ÍNDICE

## Introdução

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1- Diagnóstico e estratificação de risco</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>1.1 - História, exame físico, diagnóstico diferencial</b> .....  | <b>7</b>  |
| 1.1.1- Definição de angina .....  | 7         |
| 1.1.2- Avaliação clínica dos pacientes com dor torácica .....   | 7         |
| a- História clínica .....   | 7         |
| b- Exame físico .....   | 7         |
| 1.1.3. Probabilidade de DAC .....   | 8         |
| <b>1.2- Diagnóstico diferencial da dor torácica; condições associadas, provocadores e fatores de alívio da angina ...</b> | <b>8</b>  |
| <b>1.3- Testes não invasivos: para diagnóstico e estratificação de risco</b> .....  | <b>9</b>  |
| 1.3.1- ECG e radiografia de tórax .....   | 9         |
| 1.3.2- Radiografia de tórax .....   | 10        |
| 1.3.3- Teste ergométrico .....  | 10        |
| 1.3.4- Ecocardiografia .....  | 11        |
| a- Treinamento mínimo para aplicação da ECO .....   | 11        |
| b- Papel da ECO transtorácica no diagnóstico de DAC e suas complicações .....   | 11        |
| c- Uso da ECO sob estresse da DAC crônica .....   | 12        |
| d- Utilização do contraste ecocardiográfico .....   | 13        |
| 1.3.5- Radioisótopos .....  | 14        |
| a- Metodologia em cardiologia nuclear .....   | 14        |
| b- Diagnóstico em geral e situações especiais .....   | 14        |
| c- Pesquisa de viabilidade miocárdica .....   | 15        |
| d- Avaliação de gravidade, estratificação de risco e prognóstico .....  | 15        |
| e- Avaliação terapêutica .....  | 17        |
| 1.3.6- Angiografia coronariana .....  | 17        |
| 1.3.7- Ressonância nuclear magnética .....  | 19        |
| 1.3.8- Tomografia computadorizada de alta resolução .....   | 21        |
| <b>1.4- Situações especiais</b> .....   | <b>22</b> |
| 1.4.1- Idosos .....   | 22        |
| 1.4.2- Mulher .....   | 23        |
| 1.4.3- Síndrome X .....   | 23        |
| 1.4.4- Isquemia silenciosa .....  | 24        |
| 1.4.5- Anomalias coronarianas .....   | 24        |
| 1.4.6- Espasmo .....  | 24        |
| 1.4.7- Outras condições que podem provocar ou exacerbar angina .....  | 24        |
| <b>2- Tratamento clínico</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>2.1- Prevenção do infarto e redução da mortalidade cardiovascular</b> .....  | <b>29</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.1.1- Antiagregantes plaquetários .....                                      | 29        |
| a- Aspirina .....   | 29        |
| b- Derivados tienopiridínicos .....   | 29        |
| c- Dipyridamol .....  | 29        |
| d- Anticoagulantes .....  | 29        |
| 2.1.2- Agentes hipolipemiantes .....  | 30        |
| a- Fibratos .....   | 30        |
| b- Resinas de troca .....   | 30        |
| c- Ácido nicotínico .....   | 30        |
| d- Estatinas .....  | 30        |
| e- Ômega-3 .....  | 30        |
| f- Ezetimibe .....  | 30        |
| 2.1.3- Bloqueadores betadrenérgicos .....                                     | 31        |
| 2.1.4- Inibidores da enzima conversora de angiotensina .....                  | 31        |
| <b>2.2- Tratamento para reduzir os sintomas e a isquemia miocárdica .....</b> | <b>31</b> |
| 2.2.1- Bloqueadores betadrenérgicos .....                                     | 31        |
| 2.2.2- Antagonistas dos canais de cálcio .....                                | 31        |
| 2.2.3- Nitratos .....   | 32        |
| 2.2.4- Trimetazidina .....  | 32        |
| <b>3- Tratamento com medidas invasivas .....</b>                              | <b>34</b> |
| <b>3.1- Cirurgia de revascularização direta .....</b>                         | <b>34</b> |
| <b>3.2- Revascularização por cateter: indicações clínicas .....</b>           | <b>34</b> |
| 3.2.1- Pacientes uniarteriais .....   | 35        |
| 3.2.2- Pacientes biarteriais .....  | 35        |
| 3.2.3- Pacientes triarteriais .....   | 35        |
| 3.2.4- Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda .....              | 35        |
| 3.2.5- Pacientes diabéticos .....   | 35        |
| <b>3.3- Novas abordagens terapêuticas .....</b>                               | <b>36</b> |
| 3.3.1- Terapia gênica .....   | 36        |
| 3.3.2- Terapia celular .....  | 36        |
| 3.3.3- Revascularização transmiocárdica a laser de CO <sub>2</sub> .....      | 37        |
| a- Uso de raios laser no músculo cardíaco .....                               | 38        |
| b- Estudos comparativos com laser de CO <sub>2</sub> .....                    | 38        |
| c- Indicações da revascularização transmiocárdica a laser .....               | 38        |
| d- Perspectivas futuras .....   | 38        |
| <b>3.4- Cirurgias em situações especiais .....</b>                            | <b>38</b> |
| 3.4.1- Doença cérebro-vascular: avaliação sistemática de carótidas .....      | 38        |
| 3.4.2- Insuficiência vascular periférica .....                                | 40        |
| 3.4.3- Pacientes com revascularização pregressa .....                         | 40        |



## Introdução

Estas diretrizes foram elaboradas com o intuito de orientar todos os médicos, especialmente os cardiologistas, para o reconhecimento o mais precoce possível de adultos com risco elevado de doença coronariana, e destacar os sintomas mais comuns para sua identificação, principalmente os da doença aterosclerótica coronariana (DAC).

Dentre as várias normas e diretrizes realizadas nestes últimos anos, será feita referência, em especial, aos textos das de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose e Normas de Procedimentos Diagnósticos e Terapêuticos, sempre que o assunto já tenha sido abordado por elas, com a finalidade de não trazer divergências e confusões para o mesmo assunto. O presente texto também acha-se organizado conforme Graus de Recomendação e Níveis de Evidência, devidamente embasados em referências identificadas.

O universo de pacientes que apresenta DAC vem aumentando progressivamente em todo o mundo, uma vez que eles vivem mais em decorrência do tratamento dos quadros agudos, o que é verificado, no Brasil, pela tendência à redução de mortes por causa isquêmica do coração<sup>1</sup>.

Desta forma, é possível fazer algumas ilações com base em dados obtidos em outros países. Na Europa, estima-se que existam aproximadamente 30.000 indivíduos com angina do peito para cada milhão de habitantes<sup>2</sup>, o que significa um número em torno de 8 milhões de pessoas. Nos Estados Unidos da América, a estimativa varia de 6 a 16 milhões de indivíduos com angina, considerando-se bastante razoável o número de 12 milhões<sup>2-5</sup>, com a ocorrência anual de pelo menos mais 150.000 novos casos. Utilizando-se os mesmos cálculos para o Brasil, temos, pelo menos, 900.000 brasileiros com angina do peito e cerca de 18.000 novos casos da doença ao ano, baseados num total de 30 casos de angina estável para cada caso de infarto agudo hospitalizado em um ano. Estas diretrizes pretendem orientar a investigação e o tratamento de uma população de anginosos, bem como daqueles assintomáticos portadores da doença.

Para fins exclusivamente didáticos, a Diretriz está dividida em três partes: Diagnóstico e Estratificação de Risco, Tratamento Clínico e Tratamento com Medidas Invasivas. Os graus e níveis de evidência foram considerados da seguinte forma:

| <b>Graus de Recomendação</b>   | <b>Definição</b>  |
|--|---|
| I) Definitivamente recomendada<br>(evidência excelente)                            | Sempre aceitável e segura<br>Definitivamente útil<br>Eficácia e efetividade comprovadas   |
| II) Aceitável<br><i>IIa) Evidência muito boa</i><br><i>IIb) Evidência razoável</i> | Aceitável e segura, clinicamente útil, ainda não confirmado definitivamente<br>Considerado tratamento de escolha<br>Considerado tratamento opcional ou alternativo                    |
| III) Inaceitável   | Clinicamente sem utilidade<br>Pode ser prejudicial  |
| <b>Níveis de evidência</b>   | <b>Definição</b>  |
| A  | Dados derivados de múltiplos estudos randomizados, envolvendo grande número de pacientes.   |
| B  | Dados derivados de um número limitado de estudos randomizados que incluíram pequeno número de pacientes, de análise cuidadosa de estudos não-randomizados ou registros de observação. |
| C  | Base primária para a recomendação sustentada por um consenso de especialistas   |

# 1- Diagnóstico e estratificação de risco

Para a atualização dos achados de pesquisa relativos à angina, convém retomar alguns aspectos relativos à avaliação clínica dos pacientes com dor torácica, indicando condições associadas, provocadores e fatores de alívio e enumerando os diferentes testes não invasivos utilizados para diagnóstico e estratificação de risco.

## 1.1- História, exame físico, diagnóstico diferencial

**1.1.1- Definição de angina:** A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada com atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente acomete portadores de DAC com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica. Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão não controlada. Pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial também podem apresentar angina. Além dela, há várias situações de dor torácica ou sintomas manifestados nas regiões habituais de sua manifestação que possuem outros diagnósticos, tais como alterações relacionadas ao esôfago, estômago, pulmão, mediastino, pleura e parede torácica. Uma vez excluídas possíveis causas cardíacas, as orientações para a condução destes pacientes estão fora da abrangência desta diretriz.

**1.1.2- Avaliação clínica dos pacientes com dor torácica:**  
**a- História clínica:** O exame clínico é um dos mais importantes passos para a avaliação do paciente com dor torácica, orientando o médico, com um alto grau de acurácia, a estimar a probabilidade de DAC significativa<sup>7</sup>, que é definida angiograficamente pela presença de estenose,  $\geq$  que 70% do diâmetro, de pelo menos um segmento de uma das artérias epicárdicas maiores, ou estenose  $\geq$  que 50% do diâmetro do tronco da coronária esquerda. Apesar de lesões com menor grau de estenose causarem angina, estas têm um significado prognóstico menor<sup>8</sup>.

Uma história clínica, com detalhada descrição dos sintomas, possibilita aos clínicos uma caracterização adequada da dor torácica<sup>9</sup>. Algumas características dos sintomas devem ser cuidadosamente indagadas com a finalidade de orientarem a probabilidade da presença de angina: **qualidade:** constritiva, aperto, peso, opressão, desconforto, queimação, pontada; **localização:** precordial, retroesternal, ombro, epigástrico, cervical, hemitórax, dorso; **irradiação:** membros superiores (direito, esquerdo, ambos), ombro, mandíbula, pescoço, dorso, região epigástrica; **duração:** segundos, minutos, horas e dias; **fatores desencadeantes:** esforço físico, atividade sexual, posição, alimentação, respiração, componente emocional, espontânea; **fatores de alívio:** repouso, nitrato sublingual, analgésico, alimentação, antiácido, posição e apnéia; **sintomas associados:** sudorese, náusea, vômito, palidez, dispnéia, hemoptise, tosse, pré-síncope e síncope.

Vários são os adjetivos utilizados pelos pacientes na descrição da angina: “sufocamento”, “queimação”, “opressão”, “peso”, entre outros. Não é raro referirem apenas o sintoma de “desconforto” e

não “dor” pré-cordial. Quase nunca a angina é referida como em pontada, e, usualmente, não tem relação com a respiração, nem com o decúbito.

Tipicamente o episódio de angina dura alguns minutos; normalmente é precipitado por exercício físico ou estresse emocional, com freqüente melhora ou alívio ao repouso. O uso de compostos de nitroglicerina, como o nitrato sublingual, alivia a angina em aproximadamente 1min. Um desconforto repentino, fugaz, ou então contínuo, com duração de várias horas, raramente é angina. A angina usualmente incide sobre a região retroesternal, sendo comum a irradiação para o pescoço, mandíbula, epigástrico ou membros superiores. Dor localizada nas regiões das articulações condroesternais dificilmente tem origem cardíaca.

Diversas classificações já foram propostas, e a mais utilizada é a que divide a dor torácica em três grupos: típica, atípica e não cardíaca<sup>10</sup> (tab. I).

A angina é também classificada como estável e instável<sup>12</sup>. É importante identificar a angina instável, pois está muito relacionada com um evento coronariano agudo.

A angina instável pode ser dividida em três grupos, conforme certas características clínicas: angina em repouso, angina de aparecimento recente, angina em crescendo (tab. II e III).

Após uma detalhada história clínica da dor torácica, procedese o questionamento a respeito dos fatores de risco para DAC<sup>14</sup>. Os mais relevantes são: tabagismo, hiperlipidemia, diabetes, hipertensão arterial, história familiar de DAC precoce (< 55 a. para homens e < 65 a. para mulheres) e antecedentes pessoais de DAC ou doença cérebro-vascular.

**b- Exame Físico:** O exame físico é usualmente normal nos pacientes com angina estável<sup>15</sup>. Entretanto, durante o episódio anginoso, pode fornecer indícios valiosos a respeito da existência ou não de DAC. Quando é possível realizar o exame físico do

| Tabela I - Classificação clínica da dor torácica   |  |
|--|--|
| Angina típica (definitiva):<br>1) Desconforto ou dor retroesternal;<br>2) desencadeada pelo exercício ou estresse emocional;<br>3) e aliviada com o repouso ou uso de nitroglicerina |  |
| Angina atípica (provável):<br>Presença de somente dois dos fatores acima   |  |
| Dor torácica não cardíaca:<br>Presença de somente um ou nenhum dos fatores acima.  |  |
| Modificado de Diamond, JACC, 1983 <sup>11</sup>  |  |

| Tabela II - Angina Instável: três principais apresentações <sup>12, 13</sup> |   |
|--|---|
| Angina em repouso  | Usualmente com duração maior que 20min, ocorrendo há cerca de uma semana.   |
| Angina de aparecimento recente   | Com, pelo menos, gravidade CCSC* III e com início há 2 meses.   |
| Angina em crescendo  | Angina previamente diagnosticada, que se apresenta mais freqüente, com episódios de maior duração, ou com limiar menor. |
| *CCSC significa Classificação da Sociedade Canadense de Cardiologia          |   |

**Tabela III - Gradação da angina de peito, segundo a Sociedade de Cardiologia Canadense**

**Classe I** - Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.

**Classe II** - Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.

**Classe III** - Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.

**Classe IV** - Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto - os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

Conforme- Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]<sup>13</sup>.

paciente na vigência de dor, a presença de B3, B4 ou galope, sopro de regurgitação mitral, desdobramento paradoxal de B2 e estertoração pulmonar bibasal indicam achados sugestivos e preditores de DAC<sup>16</sup>. Achados de aterosclerose em outros territórios, como pulsos de membros inferiores diminuídos, endurecimento arterial e aneurisma abdominal, aumentam a probabilidade de DAC. Outros achados, como pressão arterial elevada, xantomas, e exsudatos retinianos, apontam para a presença de fatores de risco da DAC. A presença de hipofonese das bulhas cardíacas, assim como rubor facial, podem indicar doenças do pericárdio e/ou pleura contígua ao coração. Mesmo que o exame físico não contribua para evidenciar sinais diretos e indiretos de DAC, a propedêutica completa, em particular a do sistema cardiovascular, deve ser realizada cuidadosamente, pois pode fornecer informações importantes sobre outras condições associadas, como doenças valvares, cardiomiopatia hipertrófica e outras. A palpação da parede torácica freqüentemente revela os locais da dor nos pacientes com síndromes músculo-esqueléticas, mas pode também estar presente naqueles pacientes com angina típica<sup>17</sup>.

**1.1.3- Probabilidade de DAC:** Apesar de parecer prematuro prever a probabilidade de DAC após a história clínica e o exame físico, alguns autores, como Diamond e Forrester<sup>18</sup>, demonstraram ser possível. Combinando os dados de estudos angiográficos realizados entre as décadas de 60 a 70, mostraram que a simples observação clínica e caracterização da dor, idade, sexo foram importantes preditores para DAC. Os valiosos achados de Diamond e Forrester foram, posteriormente, confirmados em estudos prospectivos realizados em Duke e Stanford (tab. IV)<sup>19</sup>. Nesses dois estudos, homens e mulheres foram referendados ao cardiologista para realização de cateterismo cardíaco<sup>20,21</sup>, ou teste de esforço<sup>19</sup>, e a abordagem clínica inicial, com história, antecedentes e exame físico, foi preditora para DAC. Mais recentemente, outro estudo, o *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), realizado em 15 centros diferentes, com cerca de 20.000 pacientes, comparou os achados clínicos com os angiográficos, sendo o resultado muito próximo ao do estudo inicial de Diamond-Forrester. Devido a esse resultado, a *American Heart Association* propôs uma tabela de probabilidade que combina as informações dos dois estudos (tab. V)<sup>18, 22</sup>.

Desta forma, recomenda-se que pacientes apresentando dor torácica sejam observados em sua história clínica, com levanta-

**Tabela IV - Probabilidade de DAC pré teste em pacientes sintomáticos de baixo risco e alto risco. (Duke Database) <sup>19</sup>**

| Idade (anos) | Dor torácica não anginosa |        | Angina atípica |        | Angina típica |        |
|--------------|---------------------------|--------|----------------|--------|---------------|--------|
|              | Homem                     | Mulher | Homem          | Mulher | Homem         | Mulher |
| 35           | 3-35                      | 1-19   | 8-59           | 2-39   | 30-88         | 10-78  |
| 45           | 9-47                      | 2-22   | 21-70          | 5-43   | 51-92         | 20-79  |
| 55           | 23-59                     | 4-25   | 45-79          | 10-47  | 80-95         | 38-82  |
| 65           | 49-69                     | 9-29   | 71-86          | 20-51  | 93-97         | 56-84  |

Cada valor representa % de DAC significativa. O 1º representa o baixo risco (sem diabetes, tabagismo ou hiperlipidemia). O 2º o alto risco (diabetes, tabagismo e hiperlipidemia). Ambos os grupos tem ECG de repouso normais. Modificado de Gibbons e cols. 2002. *ACC/AHA Practice Guidelines*.

**Tabela V - Probabilidade de DAC pré teste em pacientes sintomáticos, de acordo com idade e sexo (Diamond/Forrester e CASS Data)<sup>18, 22</sup>**

| Idade (anos) | Dor torácica não anginosa |        | Angina atípica |        | Angina típica |        |
|--------------|---------------------------|--------|----------------|--------|---------------|--------|
|              | Homem                     | Mulher | Homem          | Mulher | Homem         | Mulher |
| 30-39        | 4                         | 2      | 34             | 12     | 76            | 26     |
| 40-49        | 13                        | 3      | 51             | 22     | 87            | 55     |
| 50-59        | 20                        | 7      | 65             | 31     | 93            | 73     |
| 60-69        | 27                        | 14     | 72             | 51     | 94            | 86     |

Modificado de Gibbons e cols. 2002. *ACC/AHA Practice Guidelines*

mento detalhado dos sintomas, além do exame físico completo e pesquisa dos fatores de risco relacionados. De posse das informações, torna-se possível estimar a probabilidade de existir DAC significativa, podendo-se presumir um risco baixo, moderado ou alto. **Grau de recomendação Ila, Nível de evidência B<sup>18-20</sup>**.

## 1.2- Diagnóstico diferencial da dor torácica; condições associadas, provocadores e fatores de alívio da angina

Em todos os pacientes, especialmente naqueles com angina típica, as doenças associadas (simultâneas) que possam precipitar angina "funcional" (isto é, isquemia miocárdica na ausência de obstrução coronariana anatômica significativa) devem ser consideradas. Geralmente, são doenças que causam isquemia miocárdica por aumentar o consumo ou por diminuir a oferta de oxigênio para o miocárdio (tab. VI)<sup>23</sup>.

Um aumento no consumo de oxigênio pode ser produzido por hipertermia, hipertireoidismo e uso de cocaína.

Hipertermia, particularmente se acompanhada de redução de volemia, devido à sudorese ou outras perdas de fluidos, pode precipitar angina, mesmo na ausência de DAC significativa<sup>24</sup>.

Hipertireoidismo, com sua taquicardia associada e índice metabólico elevado, aumenta o consumo de oxigênio, e pode também reduzir a oferta. É importante citar que pacientes idosos podem não apresentar um quadro clínico típico de tireotoxicose. Assim, esta possibilidade deve sempre ser considerada, particularmente em idosos.

Toxidade simpatomimética, da qual a cocaína é protótipo, não apenas aumenta o consumo de oxigênio, mas, ao provocar espasmos coronarianos, simultaneamente, reduz a oferta, por vezes



| Tabela VI - Condições que podem provocar ou exacerbar isquemia |                                    |
|--|------------------------------------|
| Consumo aumentado de oxigênio                                  | Oferta diminuída de oxigênio       |
| <i>Causas não cardíacas</i>                                    |                                    |
| Anemia   | Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| Hipoxemia  | Hipertensão pulmonar               |
| Hipertermia  | Fibrose pulmonar intersticial      |
| Hipertireoidismo   | Apnéia do sono obstrutiva          |
| Toxicidade simpatomimética<br>(ex: uso de cocaína)             | Doenças falciformes                |
| Hipertensão  | Hiperviscosidade                   |
| Ansiedade  | Policitemia                        |
| Fístula arteriovenosa  | Leucemia                           |
| Pneumonia  | Trombocitose                       |
| Asma   | Hipergamaglobulinemia              |
| <i>Causas cardíacas</i>  |                                    |
| Cardiomiopatia hipertrófica                                    | Taquicardia ventricular            |
| Estenose aórtica   | Taquicardia supraventricular       |
| Cardiomiopatia dilatada  |                                    |

levando a infarto do miocárdio em pacientes jovens. Uso de cocaína por longo prazo pode levar ao desenvolvimento de angina por causar DAC prematura<sup>25</sup>.

Angina pode ocorrer em pacientes com hipertensão não controlada devido ao aumento da tensão da parede ventricular esquerda, redução da reserva coronariana (capacidade de elevação de fluxo coronário, considerando-se estresses fisiológicos ou farmacológicos) e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Esta última reduz a perfusão subendocárdica do miocárdio. Estes mesmos mecanismos contribuem para os sintomas anginosos nos pacientes com estenose valvar aórtica e na cardiomiopatia hipertrófica.

Taquicardia sustentada, tanto ventricular quanto supraventricular, pode também aumentar o consumo de oxigênio. Taquicardias paroxísticas estão entre as condições que mais frequentemente contribuem para angina. Geralmente são difíceis de diagnosticar.

Condições que reduzem a oferta de oxigênio devem também ser consideradas no diagnóstico diferencial ou de doenças agravantes em pacientes com angina.

Anemia reduz a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e também aumenta a sobrecarga cardíaca. Débito cardíaco aumentado geralmente ocorre em anemias com níveis inferiores a 9 g/dl de hemoglobina, e alterações de ST-T (depressão ou inversão) podem ocorrer quando a hemoglobina cai abaixo de 7 g/dl.

Hipoxemia resultante de doença pulmonar com pneumonia, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose intersticial ou apnéia do sono obstrutiva, pode também precipitar

angina. Apnéia do sono obstrutiva deve ser seriamente considerada em pacientes que apresentam sintomas noturnos expressivos.

Condições associadas à elevada viscosidade sangüínea podem aumentar a resistência coronariana e, assim, reduzir o fluxo sangüíneo arterial coronariano, precipitando angina em pacientes com estenoses coronarianas importantes. Viscosidade aumentada é vista em condições como policitemia, leucemia, trombocitose e hipergamaglobulinemia.

Além desses diagnósticos, existem outros, que devem estar em mente, no momento em que se realiza a história, pois podem ser a causa dos sintomas referidos pelo paciente. Para diferenciá-los, é necessário conhecer todas essas possibilidades (tab. VII) e saber quais dessas circunstâncias pode diferir da angina.

### 1.3- Testes não invasivos: para diagnóstico e estratificação de risco

**1.3.1- Eletrocardiograma (ECG):** O ECG tem utilidade limitada na DAC crônica, já que alterações da repolarização não implicam obrigatoriamente em DAC, além de poder estar relacionadas a outras causas (sobrecarga ventricular esquerda, distúrbios eletrolíticos, BRE, onda T cerebral, entre outras). Por isso, associado a essa limitação, o eletrocardiograma normal não exclui a presença de obstrução coronariana. Entretanto, o ECG apresenta importância diagnóstica: a) as alterações indicativas da presença de áreas inativas prévias (ondas QS ou Qr, acompanhadas de ondas T negativas nas derivações que exploram a necrose) *permitem o diagnóstico* de DAC; b) as alterações da repolarização ventricular são *sugestivas de isquemia* subepicárdica (onda T negativa, pontiaguda e simétrica), em determinada área (conforme a derivação exploradora/ parede miocárdica): ântero-septal (VI, V2, V3, V4), ântero-lateral (V4, V5, V6, DI e A VL), lateral alta (DI e A VL), anterior extensa (VI a V6 em DI e A VL), inferior (D2, D3 e A VF), dorsal (V7 e V8 com imagem recíproca em VI, V2 e V3); c) as alterações da repolarização ventricular são *sugestivas de isquemia* subendocárdica (onda T positiva, pontiaguda e simétrica) em determinada área (ântero-septal, ântero-lateral, lateral alta, anterior extensa, inferior, dorsal); d) as alterações da repolarização ventricular são *sugestivas de lesão* subendocárdica (infradesnivelamento do ponto J e do segmento ST, com concavidade superior deste segmento nas derivações que exploram a lesão) em determinada área (ântero-septal, ântero-lateral, lateral alta, anterior extensa, inferior, dorsal).

| Tabela VII – Diagnósticos diferenciais em pacientes com dor torácica |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| Cardiovascular não isquêmico   | Pulmonar  | Gastro-intestinais  | Parede torácica   | Psiquiátricas   |
| Dissecção da Aorta<br>Pericardite                                    | Embolia<br>Pneumotórax<br>Pneumonia<br>Pleurite | Esôfago:<br>Esôfagite<br>Espasmo<br>Refluxo<br>Vesícula Biliar:<br>Cólica<br>Colecistite<br>Litíase<br>Colangite<br>Úlcera péptica<br>Pancreatite | Costocondrite<br>Fibrose<br>Fratura de costela<br>Artrite esternoclavicular<br>Herpes Zoster pós "rush" | Distúrbios de ansiedade:<br>Hiperventilação<br>Distúrbios de pânico<br>Ansiedade primária<br>Distúrbios de afetividade:<br>Depressão e outros<br>Distúrbios Somáticos |



Assim, o ECG é indicado: nos pacientes com suspeita de causa cardíaca para dor torácica (**grau I, nível de evidência B**); durante um episódio de dor torácica (**grau I, nível de evidência B**).

Quanto à estratificação de risco, os pacientes com angina estável que apresentarem qualquer uma das alterações descritas anteriormente estão sob maior risco do que aqueles que apresentarem ECG normal.

**1.3.2- Radiografia de tórax:** A radiografia de tórax representa normalmente a primeira modalidade de imagem realizada nos pacientes com dor torácica, com a principal finalidade do diagnóstico diferencial com a angina e pode ser diagnóstica nos pacientes com pneumotórax, pneumomediastino, fraturas de costela e infecções agudas. Outras condições que produzem dor torácica aguda com etiologia não cardiogênica, como o aneurisma de aorta, dissecções da aorta e o tromboembolismo pulmonar, podem ser suspeitados pela telerradiografia de tórax (RX), entretanto a sensibilidade do método para diagnóstico destas situações é muito baixa.

Desta forma, o RX é indicado nas seguintes situações: pacientes com DAC e sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (**grau I, nível de evidência B**); pacientes com sinais e sintomas de doença pulmonar (**grau IIa, nível de evidência B**); outros pacientes (**grau IIb, nível de evidência B**).

Quanto à estratificação de risco, os casos que apresentarem achados radiológicos de cardiomegalia, aneurisma de ventrículo esquerdo e congestão venosa pulmonar estarão associados com um pior prognóstico em relação aos que não apresentarem alteração radiológica.

**1.3.3- Teste ergométrico (TE):** O TE é o método não invasivo utilizado com maior frequência na AE, visando especialmente a confirmação diagnóstica, determinação prognóstica e definição de conduta terapêutica.

#### **Utilização para o diagnóstico de obstrução coronariana<sup>26</sup>.**

##### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**

Pacientes com probabilidade intermediária pré-teste de ter obstrução coronariana baseada na idade, sexo e sintomas (tab. V). Ex: homem com idade  $\geq$  a 50 anos, com dor torácica atípica.

##### **Grau de recomendação IIb, nível de evidência B**

Pacientes com alta ou baixa probabilidade pré-teste de ter obstrução da coronária baseada na idade, sexo e sintomas (tab. V).

Ex: alta probabilidade: homem com idade  $\geq$  a 60 anos, com dor torácica típica; baixa probabilidade: mulher com idade  $<$  a 40 anos, com dor torácica atípica.

1 – pacientes com anormalidades do ECG basal: síndrome de pré-excitação (WPW), ritmo de marcapasso, depressão do segmento ST maior que 1 mm no repouso, bloqueio completo de ramo esquerdo;

2 – pacientes com infarto do miocárdio progressivo ou cinecoronariografia anterior com diagnóstico estabelecido de doença aterosclerótica.

Para realização do teste, convém seguir rigorosamente os métodos (protocolos, contra-indicações, equipamentos, normas de segurança etc.) recomendados pelas diretrizes publicadas do teste ergométrico<sup>27, 28</sup>.

Para interpretação do TE, devem ser consideradas as respostas clínicas relacionadas aos sintomas e à capacidade funcional, as respostas eletrocardiográficas e as respostas hemodinâmicas. As variáveis mais preditivas relacionadas ao diagnóstico de obstrução coronariana são: depressão do segmento ST  $\geq$  que 1 mm (medido a 0.80seg do ponto J), com configuração horizontal ou descendente, e a presença da dor anginosa. Para o diagnóstico de isquemia miocárdica, os resultados dos testes devem ser relacionados com a probabilidade pré-teste de DAC<sup>18,22</sup>.

Em pacientes já revascularizados, especialmente aqueles que apresentam ECG com alterações basais do segmento ST, deve-se levar em consideração, durante o teste, as respostas hemodinâmicas, clínicas e a capacidade funcional. É recomendável, nesses pacientes, preferencialmente, a utilização de testes de imagem (cintilografia ou eco de estresse) para detectar a presença e o local da isquemia residual. Recentemente, têm sido utilizados novos critérios de análise, como a dispersão do QT, para diagnóstico de isquemia residual após revascularizações, com grande melhora da sensibilidade e especificidade do TE nesse grupo especial<sup>29</sup>.

#### **Utilização para o prognóstico**

##### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**

Pacientes com probabilidade intermediária ou alta de DAC, após uma avaliação inicial; pacientes que apresentem modificações de sintomas.

##### **Grau de recomendação IIb, nível de evidência B**

Pacientes portadores de pré-excitação, depressão do segmento ST  $>$  que 1 mm no ECG de repouso, ritmo de marcapasso, bloqueio completo de ramo esquerdo.

##### **Grau de recomendação IIa, nível de evidência C**

Pacientes revascularizados com sintomas sugerindo isquemia.

##### **Grau de recomendação III, nível de evidência C**

Pacientes portadores de graves co-morbidades (artrites, amputações, doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica e reduzida capacidade funcional).

Na determinação prognóstica, o TE tem como objetivo selecionar os pacientes com maior risco para futuros eventos, através da quantificação da resposta isquêmica, bem como definir a conduta terapêutica.

Os principais marcadores prognósticos são: baixa capacidade funcional (igual ou inferior a 4 mets) e a depressão ou elevação do segmento ST em cargas baixas<sup>23</sup>.

A capacidade funcional ou tolerância ao esforço pode ser expressa pela duração do esforço em minutos, pelo met máximo alcançado, pelo maior  $VO_2$  estimado, pelo duplo produto máximo ou pelo déficit funcional aeróbico estimado. Nos pacientes com DAC, capazes de ultrapassar o 3º estágio do protocolo de Bruce, a taxa de mortalidade anual é ao redor de 1%, em contraste com aqueles incapazes de ultrapassar os 5 mets, cuja mortalidade anual gira em torno de 5%<sup>30</sup>.

Outras variáveis de alto risco: depressão do segmento ST em múltiplas derivações; depressão persistente do segmento ST na



recuperação, superior a 5 minutos; inadequada resposta cronotrópica<sup>31, 32</sup>; queda da pressão arterial sistólica durante o esforço ou curva achatada<sup>26,33</sup>; arritmia ventricular grave em nível baixo de esforço, na presença de depressão do segmento ST ou de dor anginosa.

Outra forma de estratificar o risco de portadores de AE é a utilização de equações matemáticas (escores prognósticos) desenvolvidas através de variáveis clínicas e ergométricas. Pode-se utilizar o escore de Duke<sup>34</sup>, que resulta da equação: tempo do exercício (em minutos) – 5 x depressão do ST (em milímetros) – 4 x índice anginoso (1 ausência de angina, 2 presença de angina e 3 angina como causa de interrupção do exercício). O valor igual ou superior a 5 representa baixo risco, com mortalidade anual igual ou inferior a 1%. O valor compreendido entre 4 e -10 representa risco intermediário, com mortalidade anual estimada entre 1 a 3%. O valor inferior a -10 representa risco elevado de futuros eventos.

**1.3.4- Ecocardiografia:** A ecocardiografia constitui importante subsídio, tanto para a elucidação diagnóstica como para a avaliação do prognóstico em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) crônica<sup>35,36</sup>.

O ecocardiograma pode fornecer importante auxílio diagnóstico, especialmente quando a história clínica e o ECG não são conclusivos, ao demonstrar anormalidades, reversíveis ou não, da motilidade segmentar em pacientes com quadro clínico de DAC.

Como a ecocardiografia possibilita a avaliação em tempo real da motilidade ventricular esquerda, técnicas que utilizam estresse pelo esforço físico ou farmacológico, seja ele inotrópico ou vasodilatador, permitem a documentação da extensão e da gravidade das alterações transitórias da motilidade ventricular esquerda. A ecocardiografia sob estresse tem sido vista com grande interesse nos últimos 10 anos, devido à sua acurácia, praticidade e boa relação custo-benefício. Em vista disso, é hoje importante instrumento na avaliação de pacientes com DAC crônica<sup>36</sup>.

A ecocardiografia com contraste ultra-sônico à base de microbolhas representa avanço no diagnóstico desses pacientes. Estas microbolhas medem ao redor de 3 micras e se comportam no sangue como hemácias, sendo capazes de mapear toda a perfusão tecidual através da ultra-sonografia. Elas preenchem a cavidade ventricular esquerda, permitindo precisa avaliação de alterações da motilidade segmentar e, após preencherem a microcirculação coronariana, permitem a avaliação do fluxo sanguíneo intramiocárdico, ou seja, da perfusão miocárdica<sup>37</sup>.

Outro recente desenvolvimento foi o de aparelhos ecocardiográficos portáteis com menos de 5 Kg, capacitados a realizar exames ecocardiográficos de *rastreamento*, em modalidade bidimensional e mapeamento de fluxo em cores, que podem ser úteis em situações de urgência e em serviços de ambulância<sup>38</sup>.

**a- Treinamento mínimo para a aplicação da ecocardiografia:** À luz de todas as modalidades de imagens ecocardiográficas, a Sociedade Americana de Ecocardiografia criou classificação para níveis de treinamento em ecocardiografia como segue: nível I – treinamento introdutório à ecocardiografia bidimensional e modo M (mínimo de 150 exames) e Doppler (mínimo de 75 exames) por período mínimo de três meses; nível II – responsabilidade suficiente para assinar exames ecocardiográficos, sendo necessários mais três meses de experiência além do nível I e realização de no

mínimo 150 exames bidimensionais com Doppler; nível III - responsabilidade suficiente para dirigir um laboratório de ecocardiografia. São necessários mais seis meses de experiência além do nível II e realização de no mínimo 300 exames bidimensionais com Doppler e interpretação de no mínimo 750 exames<sup>39</sup>.

Para simplificar, serão adotadas somente quatro nomenclaturas: *ecocardiografia transtorácica*, referindo-se aos estudos de ecocardiografia com Doppler e mapeamento de fluxo em cores, completos, *ecocardiograma sob estresse* (físico ou farmacológico) e *ecocardiografia contrastada* com microbolhas, este último sendo sempre incorporado por uma das duas técnicas anteriores e *ecocardiografia transesofágica*.

**b- Papel da ecocardiografia transtorácica no diagnóstico de DAC e suas complicações:** A ecocardiografia transtorácica é um excelente método de triagem em pacientes com DAC durante eventos agudos, pois as alterações da motilidade segmentar ocorrem segundos após a oclusão coronariana e são marcadores fidedignos de infarto antigo do miocárdio<sup>40</sup>. Apesar de as alterações da motilidade segmentar poderem significar isquemia ou infarto antigo ao invés de agudo, elas auxiliam a afastar outras causas de dor precordial, como dissecação de aorta, pericardite, embolia pulmonar maciça. No paciente estável, a informação anatômica é útil, mas não necessária na rotina de todos os casos.

A ecocardiografia em repouso fornece uma série de informações sobre a função ventricular esquerda, como a viabilidade miocárdica, com importantes implicações terapêuticas e prognósticas após o IAM. Dados do estudo GISSI<sup>41</sup> demonstraram que um dos principais fatores prognósticos de mortalidade cardíaca após o infarto é a função ventricular esquerda, com maiores incrementos da mortalidade associados à redução progressiva da fração de ejeção ventricular. Os pacientes de alto risco são os que manifestam fração de ejeção do ventrículo esquerdo < que 35%.

O escore de motilidade parietal é obtido a partir da divisão ecocardiográfica do ventrículo esquerdo em 16 segmentos, aos quais atribuem-se valores de 1 a 4, de acordo com seu grau de motilidade. Este dado é de grande auxílio para o estabelecimento do grau de disfunção ventricular esquerda, especialmente porque tem mais relação com a massa total envolvida no processo de injúria isquêmica do que a própria fração de ejeção, a qual pode estar superestimada. Assim, o valor “1” identifica movimento contrátil normal. Subseqüentemente, hipocinesia, acinesia e discinesia, recebem outros valores. O índice do escore de motilidade ventricular esquerda (IEMVE) é criado pela soma dos escores dados aos 16 segmentos divididos por 16. Um escore entre 1 a 1,6 demonstra função ventricular normal ou com discreto comprometimento, de 1,61 a 2,0, comprometimento moderado e maior que 2,0, comprometimento importante<sup>42</sup>.

A análise da espessura miocárdica pode definir a ausência de viabilidade miocárdica e sua extensão no miocárdio, uma vez que está demonstrado que segmentos na região de infarto antigo, com menos de 6mm e com ecogenicidade aumentada, invariavelmente são formados de tecido cicatricial<sup>43</sup>.

O estudo ecocardiográfico completo, ou seja, com Doppler e com mapeamento de fluxo em cores, é fundamental na determinação de complicações como disfunção diastólica e presença de regurgitação mitral, comunicação interventricular, pericardites,

aneurismas, e pseudo-aneurismas. É metodologia de escolha no diagnóstico diferencial de doenças, como a estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e prolapso de valva mitral<sup>42, 44</sup>.

**c- Uso da ecocardiografia sob estresse na DAC crônica:** A ecocardiografia sob estresse é um método não invasivo, estabelecido para avaliação de pacientes com DAC obstrutiva suspeita ou conhecida, para a determinação do diagnóstico e prognóstico, na avaliação do impacto de terapias de revascularização, na detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas. O estresse cardiovascular causa isquemia miocárdica em regiões supridas por uma artéria com grau significativo de estenose, e este fenômeno é manifestado por alteração transitória da contração segmentar. A ecocardiografia bidimensional permite a avaliação de todos os segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo com grande resolução espacial e temporal, tornando-se a ferramenta ideal para a avaliação não invasiva da isquemia miocárdica.

Os métodos disponíveis para a indução do estresse são o esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), a estimulação atrial transesofágica, o uso de drogas vasodilatadoras (dipiridamol e adenosina) ou de estimulantes adrenérgicos (dobutamina). A indução de isquemia miocárdica pelo esforço físico, dobutamina e marcapasso transesofágico, baseia-se no aumento do duplo produto cardíaco e, conseqüentemente, do consumo miocárdico de oxigênio. Por outro lado, os agentes vasodilatadores aumentam o fluxo sanguíneo coronariano e podem levar a uma perfusão miocárdica heterogênea devido ao roubo de fluxo que, em alguns pacientes, é suficiente para causar isquemia miocárdica.

#### **Acurácia diagnóstica para detecção de isquemia na DAC crônica**

A ecocardiografia sob estresse apresenta boa acurácia para detecção de isquemia miocárdica induzida em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta<sup>45-47</sup>. Quando comparada ao teste ergométrico, a ecocardiografia sob estresse tem maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC. Enquanto a ecocardiografia pela dobutamina e pelo exercício apresentam acurácia diagnóstica semelhantes (83 e 85%, respectivamente), a ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol parece apresentar uma acurácia diagnóstica um pouco menor, e esta diferença pode ser atribuída a uma menor sensibilidade do dipiridamol na identificação de pacientes com doença uniarterial (38% para dipiridamol, 70% para exercício e 61% para dobutamina)<sup>48-52</sup>. A adição de atropina à ecocardiografia pela dobutamina aumenta a acurácia e diminui a porcentagem de testes ineficazes, especialmente em pacientes sob uso de betabloqueadores<sup>53,54</sup>. Da mesma forma que ocorre com outros métodos não invasivos, a sensibilidade da ecocardiografia sob estresse é maior em pacientes com doença multiarterial do que em uniarteriais, em pacientes com infarto miocárdico prévio e aqueles com lesões >70% de obstrução, quando comparados a pacientes com estenoses de grau moderado<sup>45</sup>.

#### **Indicações gerais da ecocardiografia sob estresse**

A escolha do tipo de estresse a que o paciente será submetido deve basear-se no objetivo do exame e nas condições clínicas associadas, considerando-se as contra-indicações específicas para cada modalidade<sup>55-57</sup>. Pacientes com quadro clínico de insuficiência

coronariana e impossibilitados de realizar exercício físico por razões ortopédicas, neurológicas, vasculares ou por idade avançada devem ser submetidos a ecocardiografia com uso de estresse farmacológico, assim como os pacientes com indicação de pesquisa de viabilidade miocárdica (com utilização da dobutamina).

A ecocardiografia sob estresse é uma opção de indicação para avaliar isquemia miocárdica em indivíduos sintomáticos, quando o teste ergométrico não é diagnóstico, e para pesquisar isquemia em pacientes com quadro clínico não sugestivo de insuficiência coronariana e teste ergométrico positivo ou duvidoso. Naqueles com alta suspeição clínica de DAC, a ecocardiografia sob estresse é útil nas situações concomitantes que podem gerar falhas no diagnóstico pelo teste ergométrico, tais como: alterações em repouso do segmento ST e onda T, bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda, ritmos ventriculares de marcapasso ou tratamento com digitálicos<sup>58</sup>.

Assim como ocorre com qualquer outro teste diagnóstico, o valor diagnóstico da ecocardiografia sob estresse é maior em pacientes nos quais a probabilidade pré-teste de DAC é de grau intermediário<sup>10,18</sup>. Da mesma forma, a ecocardiografia sob estresse não é recomendada para avaliação inicial de pacientes assintomáticos sem DAC estabelecida. Em geral, pacientes com resposta positiva ao teste ergométrico, porém sem alteração da contração segmentar induzida pelo estresse, têm uma baixa taxa de eventos cardiovasculares adversos durante o acompanhamento tardio, embora um pouco maior que a de pacientes com resultado completamente negativo<sup>59, 60</sup>.

A ecocardiografia sob estresse pode ser de grande utilidade no manuseio clínico do paciente, mas não está indicada para avaliação periódica de rotina de pacientes estáveis que não apresentam mudança no quadro clínico.

#### **Avaliação da gravidade da doença, estratificação de risco e prognóstico da DAC crônica**

A função ventricular esquerda e a presença ou ausência de isquemia miocárdica induzida sob estresse físico ou farmacológico, avaliados pela ecocardiografia, têm influência importante no prognóstico em longo prazo, com maior mortalidade associada à diminuição da fração de ejeção ventricular<sup>35,41</sup>. Já a presença de resultado negativo para isquemia está associada ao baixo risco de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento<sup>61,62</sup>. Em pacientes com infarto miocárdico prévio, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na avaliação da presença, distribuição e gravidade da isquemia miocárdica, com importantes implicações prognósticas<sup>63,64</sup>.

#### **Avaliação da viabilidade miocárdica**

Em pacientes com DAC, a função contrátil miocárdica pode estar deprimida devido à necrose miocárdica ou como resultado do miocárdio hibernado. Assim, em pacientes com doença multiarterial e função ventricular esquerda deprimida, a melhora da contração miocárdica segmentar durante baixas doses de dobutamina é considerada indicativa de reserva contrátil e é preditora de melhora da função ventricular após cirurgia de revascularização miocárdica<sup>65-70</sup>.

Em pacientes assintomáticos submetidos à cirurgia de revascularização cirúrgica com sucesso, a avaliação rotineira pela eco-



cardiografia sob estresse não é necessária nem indicada. A identificação de isquemia residual em pacientes assintomáticos não melhora a sua evolução. Entretanto, quando os sintomas persistem ou recorrem após cirurgia de revascularização, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na identificação de obstrução do enxerto, desenvolvimento de novas lesões obstrutivas ou mesmo na localização e avaliação da gravidade da isquemia residual em casos de revascularização incompleta.

### **Avaliação pré-operatória**

De acordo com as recomendações do *American College of Cardiology* e *American Heart Association Task Force*, a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina tem se tornado um método de grande valia na estratificação de risco pré-operatória de pacientes com DAC<sup>71</sup>. A ecocardiografia sob estresse pela dobutamina é recomendada para avaliação de pacientes com um ou mais fatores clínicos de risco cardíaco e limitada capacidade física para exercitar-se.

Vários estudos demonstraram o valor da ecocardiografia pela dobutamina na estratificação de risco pré-operatória em pacientes submetidos à cirurgia vascular. Um exame normal apresenta alto valor preditivo negativo (93 a 100%) para eventos cardiovasculares, e os pacientes com teste negativo podem ser submetidos à cirurgia sem outras investigações. A detecção de anormalidades de contração segmentar tem valor preditivo positivo que varia de 7 a 30%, que se assemelha àquele encontrado na cintilografia de perfusão com tálcio<sup>72-74</sup>.

**d- Utilização do contraste ecocardiográfico:** O uso de contraste ecocardiográfico à base de microbolhas possibilita uma melhor definição dos bordos endocárdicos, permitindo uma avaliação mais adequada do espessamento miocárdico parietal e da função contrátil global e segmentar do ventrículo esquerdo, em repouso e sob estresse<sup>75-77</sup>. O contraste ecocardiográfico permite uma medida mais acurada dos volumes ventriculares e fração de ejeção, principalmente em casos de imagens subótimas, e tem comprovada utilidade na definição de alterações da anatomia cardiovascular<sup>78, 79</sup>.

Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, a injeção intravenosa de agente de contraste aprovado é útil para melhorar as imagens bidimensionais e o registro espectral Doppler em pacientes com estudos subóticos. As publicações existentes têm definido como estudos de ecocardiografia bidimensional e com Doppler subóticos aqueles nos quais dois dos seis segmentos não são visualizados em uma projeção apical padrão no estado basal, ou quando não é possível a obtenção de um registro da velocidade máxima pelo Doppler espectral, respectivamente<sup>80</sup>.

Quando há diminuição da definição dos bordos endocárdicos, principalmente no pico do estresse, e imagens com qualidade subótima em até 30% dos pacientes, ocorre aumento da variabilidade intra e interobservador<sup>81</sup>. Nesses casos, o uso de contraste ecocardiográfico mostra melhora no delineamento endocárdico através da utilização exclusiva da imagem fundamental, ou quando é associado à imagem harmônica, especialmente para avaliar a contração miocárdica no pico do estresse<sup>74,82,83</sup>. A ecocardiografia sob estresse com utilização de contraste está indicada em pacientes com imagens ecocardiográficas subótimas em repouso, e a utilização do contraste em todos os pacientes não é recomendada<sup>79</sup>.

Vários estudos em animais e em humanos têm demonstrado a utilização do contraste na avaliação da perfusão miocárdica<sup>84-87</sup>. Entretanto, seu uso ainda está restrito a centros terciários, e a falta de padronização nos métodos quantitativos torna a interpretação de imagens de perfusão ecocardiográfica um desafio. Estudos multicêntricos são necessários para melhor padronização das técnicas de avaliação da perfusão miocárdica e definição de acurácia diagnóstica do método para detecção de DAC.

O desenvolvimento de transdutores com alta frequência tem permitido a avaliação da artéria coronária descendente anterior em sua porção média e distal através da utilização da ecocardiografia transtorácica. Embora o uso de agentes de contraste tenha aumentado a exequibilidade do método, permanecem limitações inerentes à técnica do Doppler e quanto ao local de obtenção de fluxo coronariano<sup>88,89</sup>. A ecocardiografia de contraste com perfusão em tempo real, associada à quantificação do fluxo miocárdico regional, é uma técnica recente que possibilita a quantificação da reserva de fluxo coronariano<sup>89</sup>. Entretanto, a avaliação das artérias coronárias e a quantificação da reserva de fluxo pela ecocardiografia permanecem limitadas a pequenos estudos, não havendo consenso atual para sua indicação.

### **Uso da ecocardiografia transesofágica na DAC**

A ecocardiografia transesofágica possibilita visualizar a porção proximal das coronárias. Vários estudos demonstraram que a análise das velocidades de fluxo no terço inicial da artéria coronária descendente anterior, associada ao uso de vasodilatadores como a adenosina ou o dipiridamol, permite uma avaliação não invasiva da reserva de fluxo coronariano. Embora limitado ao estudo da artéria descendente anterior, é um método que apresenta boa exequibilidade e acurácia para determinação do significado funcional de estenose e avaliação das alterações da microcirculação coronariana<sup>90-92</sup>.

### **Recomendações**

#### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**

Ecocardiografia transtorácica para avaliação inicial da função ventricular esquerda. Deve ser realizada por ecocardiografista nível II ou III<sup>36,39</sup>.

Ecocardiografia transtorácica na avaliação da função ventricular esquerda em pacientes com sinais de ICC, com mudança do quadro clínico ou exame físico (por exemplo, presença de novo sopro). Deve ser realizada por ecocardiografista nível II ou III<sup>35,36,39</sup>.

Ecocardiografia transtorácica na suspeita de complicações agudas do infarto miocárdico, como pseudo-aneurismas, aneurismas, CIV e insuficiência mitral. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>35,36,41</sup>.

Ecocardiografia sob estresse como alternativa para estratificação de risco de pacientes com DAC. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>36,45</sup>.

Ecocardiografia sob estresse farmacológico na avaliação de isquemia miocárdica, em indivíduos sintomáticos que não podem realizar teste ergométrico máximo ou quando o teste ergométrico não é diagnóstico. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>46,70</sup>.

Ecocardiografia sob estresse na avaliação de isquemia miocár-

dica em indivíduos assintomáticos com teste-ergométrico positivo ou duvidoso. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>46,55</sup>.

Ecocardiografia sob estresse farmacológico na avaliação pré-operatória de cirurgia não-cardíaca em pacientes com 3 ou mais fatores de risco para DAC, que não podem exercitar-se. Deve ser realizado por ecocardiografista nível III<sup>71-74</sup>.

Ecocardiografia sob estresse na avaliação do significado funcional de lesões coronarianas no planejamento de angioplastia transluminal percutânea ou cirurgia de revascularização. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>46-55</sup>.

Ecocardiografia sob estresse na avaliação de isquemia miocárdica em indivíduos com bloqueio de ramo esquerdo ou com alterações que impeçam uma adequada análise eletrocardiográfica de isquemia. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>55,56,58</sup>.

Ecocardiografia sob estresse farmacológico na avaliação de viabilidade miocárdica (miocárdio hibernado) para planejamento de revascularização. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>56,58,65-70</sup>.

Ecocardiografia transesofágica em pacientes com DAC crônica e fibrilação atrial<sup>58,92</sup>.

#### **Grau de recomendação IIa, nível de evidência B**

Ecocardiografia sob estresse na avaliação de reestenose após revascularização em pacientes com recorrência de sintomas típicos<sup>53,58</sup>.

Ecocardiografia sob estresse no diagnóstico de isquemia miocárdica em pacientes selecionados com probabilidade pré-teste de grau baixo para DAC<sup>10,58,59,62</sup>.

Ecocardiografia sob estresse na avaliação da função ventricular esquerda global com exercício<sup>66,67</sup>.

Ecocardiografia transtorácica contrastada para avaliação da função ventricular esquerda global e segmentar em pacientes com imagens subótimas. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>58,75-83</sup>.

Ecocardiografia transtorácica contrastada para melhora do sinal Doppler em pacientes com imagem subótima. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>58,80</sup>.

Ecocardiografia transtorácica contrastada para delineamento de bordos endocárdicos durante a ecocardiografia sob estresse, em pacientes com imagens subótimas, em repouso. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>58,80,89</sup>.

#### **Grau de recomendação IIb, nível de evidência C**

Ecocardiografia contrastada com avaliação da perfusão miocárdica para determinação da área infartada e prognóstico da função ventricular. Deve ser realizada por ecocardiografista nível III<sup>84-86,88</sup>.

#### **Grau de recomendação III, nível de evidência C**

Ecocardiografia transtorácica na avaliação inicial de indivíduos assintomáticos com baixa probabilidade de DAC.

Ecocardiografia transtorácica de rotina em pacientes com DAC estável.

Ecocardiografia transtorácica, com contrastes, para delineamento de bordos endocárdicos durante a ecocardiografia sob estresse, em pacientes com janela acústica adequada.

Ecocardiografia transtorácica na reavaliação periódica de rotina de pacientes estáveis, sem mudança na terapia.

Ecocardiografia sob estresse como substituição rotineira do teste ergométrico em pacientes nos quais a análise eletrocardiográfica é adequada.

Ecocardiografia sob estresse para avaliação de rotina em pacientes assintomáticos, após revascularização.

Uso rotineiro do contraste ecocardiográfico em todos os pacientes para delineamento de bordas endocárdicas.

Avaliação da perfusão miocárdica para fins diagnósticos de isquemia induzida sob estresse.

#### **1.3.5 - Radioisótopos: a) Metodologia em cardiologia nuclear:**

A cardiologia nuclear pode avaliar o coração enfocando os aspectos de perfusão miocárdica, integridade celular, metabolismo miocárdico, contratilidade miocárdica e função ventricular global ou segmentar. Habitualmente, todas essas avaliações são realizadas mediante vários exames. Com a incorporação aos recursos da cardiologia nuclear de equipamentos de última geração (detectores digitais duplos), novos radiofármacos e programas de computador mais sofisticados, essas avaliações podem ser obtidas com um único exame. Em nosso meio, os maiores limitantes desses métodos são os equipamentos (gama-câmeras) e os radiotraçadores (tálio-201, tecnécio-99m, isonitrila, tetrofosmin, e.g.), por serem produzidos fora do Brasil e necessitarem de importação. Em consequência, problemas que envolvem a relação custo-benefício restringem a utilização em larga escala dos métodos nucleares. A interpretação dos resultados dos exames, análise qualitativa e quantitativa, bem como os protocolos específicos, em função do radiofármaco utilizado, fogem ao escopo desta revisão e podem ser encontrados na Diretriz específica sobre cardiologia nuclear<sup>93</sup>.

**b) Diagnóstico em geral e em situações especiais:** Estudos de perfusão miocárdica têm importante espaço no diagnóstico da doença isquêmica, por usar método não invasivo, virtualmente isento de reações adversas ao radiotraçador, e de fácil aplicação aos pacientes. Com a técnica tomográfica – SPECT – pode-se confirmar ou excluir doença arterial coronariana com altos valores de sensibilidade (S) e especificidade (E)<sup>94</sup>.

Técnicas atuais de sincronização eletrocardiográfica e de quantificação regional, associadas ao estudo tomográfico, permitem objetivar informações concomitantes da perfusão miocárdica e da motilidade parietal do VE, aumentando de forma significativa o poder diagnóstico do método. Isto ocorre principalmente quando o estudo plano apresenta limitações, como nos casos de doença obstrutiva isolada de artéria circunflexa e em pacientes com lesões multiarteriais, de forma a elevar-se a S acima de 90%<sup>26,95</sup>. É preciso ressaltar que a análise da especificidade do método – usualmente relatada nos estudos entre 80 e 90%<sup>96</sup> – é afetada por subestimação decorrente de viés, pois a maioria dos pacientes com cintilografia de perfusão normal acaba não sendo referido para o exame padrão-ouro da coronariografia.

Outro aspecto importante sobre a E, destacado em publicações recentes, relaciona-se a resultados “falso positivos” da cintilografia: são defeitos reversíveis moderados, detectados em pacientes que não apresentam lesões obstrutivas acima de 70% na cineangiografia. Em muitas dessas ocasiões, exames ultra-sono-



gráficos intracoronarianos documentam que, mesmo lesões angiograficamente “não significativas”, causam importantes alterações na capacidade de vasodilatação da circulação coronariana, capazes de provocar isquemia e miocárdio em risco<sup>97</sup>. Finalmente, especial atenção deve ser voltada para detecção de artefatos, principalmente com a técnica tomográfica, visando a minimizar problemas com atenuações<sup>98,99</sup>, movimentações<sup>100</sup> e interferência de alças intestinais. Os índices numéricos de S e E são equivalentes para estudos cintilográficos, empregando traçadores marcados com <sup>99m</sup>Tc ou com <sup>201</sup>Tl. Pela menor dose, melhor qualidade das imagens e maior facilidade de manuseio, os estudos com agentes marcados por <sup>99m</sup>Tc estão indicados como primeira escolha para pesquisa de isquemia. O estudo com <sup>201</sup>Tl será relatado concomitantemente ao de isquemia e miocárdio viável<sup>101</sup>.

O diagnóstico de pacientes com suspeita de doença isquêmica do coração pode ser feito de diversas maneiras. Destas, uma estratégia é baseada na visualização direta, anatômica, da lesão coronariana pela cinecoronariografia; outra baseia-se na detecção dos efeitos funcionais da obstrução coronariana, por meio de estudos não-invasivos, como a cintilografia de perfusão nuclear. No caso deste método, especificamente, o excelente poder diagnóstico de detecção da presença de lesão coronariana obstrutiva combina-se à excepcional capacidade preditiva positiva e negativa para eventos cardíacos clinicamente muito relevantes (e.g. morte, infarto agudo), permitindo estratificar convenientemente o risco dos pacientes. Um estudo de perfusão miocárdica normal, realizado com protocolo adequado de estresse, carrega o mesmo prognóstico que um estudo cineangiografado normal. Em grupos assim estudados, constata-se a evolução livre de eventos em cerca de 99% deles, no decorrer de um ano, mesmo quando têm teste de esforço positivo ou doença coronariana detectável pela coronariografia<sup>102</sup>.

Com base em critérios clínicos, os pacientes em investigação diagnóstica podem ser classificados em três grupos: a) com baixa probabilidade (<20%), perfazendo 10 a 20% dos casos avaliados; b) com moderada probabilidade (20-70%), correspondendo a 40 a 60% dos casos avaliados; e c) com alta probabilidade (>70%), encontrada em 10 a 20% dos indivíduos com DAC. O teste ergométrico isolado, no grupo dos pacientes com probabilidade intermediária, apresenta taxas de até 28% de falso negativos<sup>103</sup>, indicando a necessidade de se associar outro exame com maior valor de predição para triagem neste grupo de pacientes. O teste de perfusão miocárdica tem o potencial de estratificá-los em grupos de alto e baixo risco.

Situações especiais, como depressão do segmento ST > 1mm no ECG de repouso, síndromes de pré-excitação, revascularizações prévias (cirurgia ou angioplastia), bloqueio de ramo esquerdo, marcapasso ventricular, incapacidade para realizar esforço, hipertrofia ventricular ou uso de digoxina com depressão de ST > 1mm, são praticamente impossíveis de se avaliar com teste de esforço eletrocardiográfico, e constituem indicação formal para abordagem primária com teste de imagem provocador de isquemia. No entanto, é de fundamental importância essa abordagem ser realizada em associação ao TE, desde que não haja nenhuma limitação ou contra-indicação. O TE fornece vários parâmetros de valores, tanto diagnósticos como prognósticos, para a DAC, os quais são importantes para a interpretação juntamente com as imagens cintilográficas.

No processo de diagnóstico, alguns aspectos devem ser considerados para otimização dos resultados<sup>104</sup>. Pacientes obesos (principalmente se brevílineos) apresentam maior propensão a artefatos por atenuação diafragmática, adiposidade localizada na face lateral do tórax e presença de alças intestinais sobrepondo-se à projeção do VE. Mulheres tendem a apresentar cavidades ventriculares menores e atenuação da parede anterior pelo tecido mamário. Pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, apresentando assincronismo contrátil das paredes do VE, podem, por redução do período diastólico, ter perfusão diminuída, principalmente no septo e regiões adjacentes, sendo o fenômeno potenciado por aumento da frequência cardíaca. O uso de terapêutica antiisquêmica pode alterar a relação de demanda miocárdica e fluxo coronariano, minimizando o aparecimento de isquemia durante o estresse.

Diante destas situações, todos os recursos disponíveis devem ser utilizados para minimizar os artefatos e melhorar a especificidade<sup>103</sup>, tais como agentes farmacológicos, que não acarretam aumento significativo da FC (dipiridamol e adenosina) na presença de BRE ou marcapasso<sup>105</sup>, provas farmacológicas em pacientes incapacitados de se exercitar para atingir um bom duplo produto, etc.

**c) Pesquisa de viabilidade miocárdica:** Quadros de disfunção ventricular esquerda global ou regional podem ser revertidos significativamente em pacientes com DAC mediante procedimentos de revascularização miocárdica. Os principais indicadores a serem avaliados para constatar tecido viável em regiões ventriculares dissínergicas baseiam-se na presença de perfusão, integridade da membrana celular, de metabolismo e de reserva contrátil. Todos estes parâmetros são muito adequadamente avaliados pelas técnicas nucleares<sup>106</sup>.

O estudo de metabolismo com flúor-18-DG, bem como da perfusão com <sup>201</sup>Tl (protocolos de repouso/redistribuição, ou estresse/redistribuição e reinjeção), apresenta mais elevados níveis de S para detecção de tecido viável em áreas acinéticas crônicas (85 a 95%) do que os observados em estudos com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi (60 a 81%). Tem-se recomendado o uso de nitratos previamente à injeção do sestamibi para melhorar a acurácia deste método<sup>106,107</sup>.

As indicações para o diagnóstico da DAC, com os graus de recomendações e níveis de evidências, encontram-se na tabela VIII.

**d- Avaliação de gravidade, estratificação de risco e prognóstico:** Na avaliação da gravidade, estratificação de risco e prognóstico, a CMP tem por objetivo não só identificar a presença de isquemia miocárdica, mas possibilitar que, no manejo da DAC, haja uma separação dos pacientes com risco de morte e com risco de infarto não fatal, com baixo risco de eventos cardíacos. O grupo de risco intermediário de DAC é o que melhor se beneficia da CMP, havendo uma excelente relação custo-benefício, estratificando adequadamente o paciente e direcionando-o para o tratamento clínico ou invasivo.

Os aspectos cintilográficos mais importantes na análise da estratificação de risco e prognóstico da DAC são a extensão da lesão e a fração de ejeção. Associados a estes dois fatores, muitas situações clínicas interferem de maneira relevante, tais como: idade, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, hipertrofia ventricular esquerda, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e outros<sup>26</sup>.

Vários estudos demonstraram que as principais variáveis cinti-

Tabela VIII - Técnicas radioisotópicas para o diagnóstico da doença coronariana crônica

| Indicação   | Procedimento  | Grau de recomendação | Nível de evidência |
|---|---|----------------------|--------------------|
| Alternativa para o diagnóstico em pacientes sintomáticos e em assintomáticos selecionados | CPM* (rep/exerc)  | I                    | A                  |
| Diagnóstico pela avaliação da função ventricular  | VR (rep/exerc)  | IIb                  | A                  |
| Detecção de viabilidade, quando há disfunção ventricular, antes de RM                     | CPM* com tálcio (exerc/red)   | I                    | A                  |
|   | CPM* com tálcio (exerc/red/reinj)   | I                    | A                  |
|   | FDG   | I                    | A                  |
|   | VR (exerc ou dob)   | IIb                  | C                  |
|   | Estratificação antes de cirurgia geral nos pacientes com probabilidade de DAC moderada/alta | CPM* (rep/exerc)     | I                  |
| Estratificação antes de cirurgia vascular   | CPM* (rep/exerc)  | I                    | A                  |
| Triagem de assintomáticos com baixa probabilidade de DAC                                  | CPM*  | III                  | A                  |
|   | VR  | III                  | A                  |

CPM – cintilografia de perfusão miocárdica; \* - dá-se preferência, na utilização da CPM, com os cortes tomográficos e sincronizada com o ECG; rep – repouso; exerc – exercício; VR – ventriculografia radioisotópica; red – redistribuição; reinj – reinjeção; dob – dobutamina; FDG – Flúor-deoxiglicose; DAC – doença arterial coronariana; CRM- revascularização miocárdica.

lográficas que influenciam na decisão do manejo, são: a detecção da isquemia induzida; localização da isquemia, correlacionando-a com a coronária acometida; análise da extensão e a concomitância com outras paredes comprometidas e a identificação da associação de isquemia e necrose. Outras variáveis importantes na estratificação de risco são a presença de captação pulmonar na CMP com tálcio e o aumento transitório do ventrículo esquerdo<sup>95</sup>.

Na avaliação da estratificação de risco, é fundamental que o cardiologista tenha noções da seqüência bayesiana, onde conhecimentos da probabilidade pré-teste da DAC, associados à sensibilidade e especificidade dos métodos não invasivos, possibilitam estabelecer uma adequada interpretação dos resultados, bem como a melhor estratégia a seguir (quadro I)<sup>96</sup>.

Considerando as várias circunstâncias clínicas e variações anatômicas que envolvem os pacientes com DAC, alguns pontos merecem ser ainda considerados. Assim, na avaliação de 43 pacientes com lesão em tronco da coronária esquerda (TCE), Nygaard e cols.<sup>97</sup>, em 1984, encontraram alteração cintilográfica em 95% dos casos, sendo associados a alterações sugestivas de TCE 14%, lesão multiarterial, 67%. Em 42% dos pacientes, havia captação pulmonar pelo <sup>201</sup>Tl. Iskandrian e cols.<sup>98</sup>, em 1993, encontraram

três variáveis independentes preditoras de lesões multiarteriais e TCE em 834 pacientes, os quais incluíam anormalidades cintilográficas de múltiplos vasos, decréscimo da frequência cardíaca no exercício e a depressão do segmento ST.

Na avaliação do prognóstico e acompanhamento em longo prazo, Kaul e cols.<sup>99</sup>, estudando 382 pacientes pela análise de regressão de Cox, incluindo variáveis clínicas, teste de esforço, cintilografia e angiografia, concluíram que o número de segmentos anormais na cintilografia foi o mais importante preditor independente de futuros eventos cardíacos. Outros estudos também indicam que o número de defeitos cintilográficos reflete-se na extensão do miocárdio de risco, tendo grande valor no prognóstico de eventos subseqüentes.<sup>(100-102)</sup>. Entretanto, outros autores sugerem que a captação pulmonar com o tálcio-201 é melhor preditora que o número de defeitos perfusionais<sup>103,104</sup>.

A CMP com exercício e teste farmacológico acumulou, ao longo de 29 anos de existência, grande quantidade de estudos clínicos em milhares de pacientes, adquirindo ampla evidência científica no estudo do diagnóstico e prognóstico da DAC.

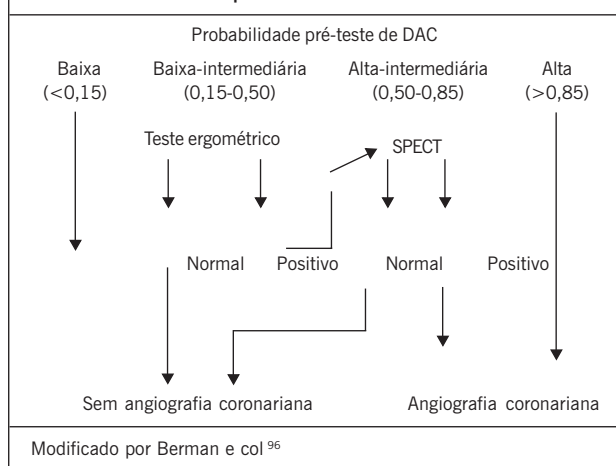
Os preditores de eventos cardíacos dependem da seleção dos pacientes. Nos pacientes com DAC sem infarto do miocárdio (IM) prévio, os defeitos reversíveis na cintilografia possuem grande valor prognóstico. Nos pacientes com IM prévio, os defeitos fixos, associados ou não aos reversíveis, passam a ser valorizados. A extensão desses defeitos expressa a possibilidade de diminuição da FEVE, que é uma importante preditora de eventos cardíacos fatais<sup>105,106</sup>.

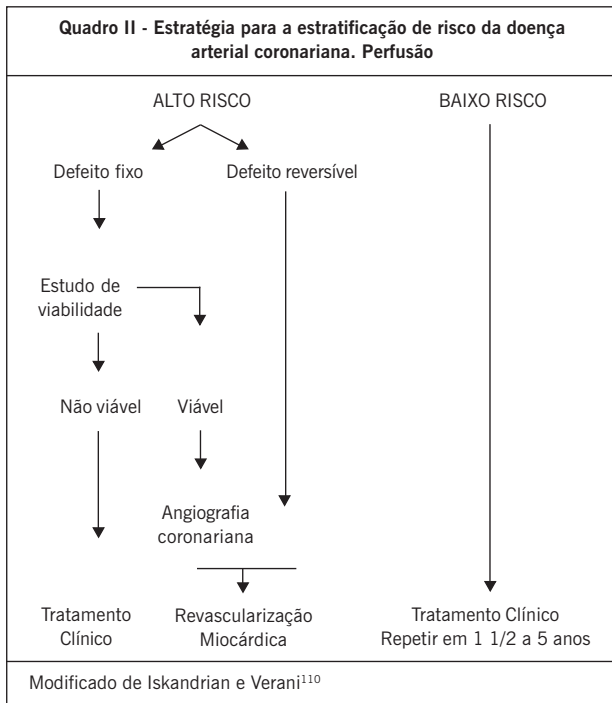
Iskandrian e cols., em 1998, analisando 14 estudos que envolviam mais de 12000 pacientes enfocando o valor prognóstico da CMP com SPECT, encontraram a média anual de eventos fatais de 0,6% com resultados normais e de 7,4% com exames alterados<sup>108</sup>.

Hachamovitch e cols.<sup>109</sup> mostraram que a incidência de angiografia coronariana foi de 1% em 834 pacientes classificados como de intermediário risco pelo escore da Duke do teste ergométrico e baixo risco pelo SPECT com Tc-99m. Nos pacientes de risco intermediário, pelo escore de Duke, e com CMP normal, a incidência de eventos fatais e não fatais foi de 0,4%. Por outro lado, com CMP anormal, a incidência foi de 8,9%.

Uma estratégia ideal para a estratificação de risco da DAC é sugerida por Iskandrian e Verani<sup>110</sup> (quadro II).

Quadro I. Sugestões sobre conduta baseada na probabilidade pré-teste e nos resultados do teste de esforço e da cintilografia de perfusão miocárdica





As indicações na identificação da gravidade, valor prognóstico e estratificação de risco da DAC com os graus de recomendações e níveis de evidências, encontram-se na tabela IX.

**e- Avaliação terapêutica:** Avaliação da terapêutica clínica: Os exames nucleares em cardiologia possuem alta reprodutibilidade, com estudos que demonstram coeficiente de concordância de 0,94<sup>111, 112</sup>, muito úteis no acompanhamento dos pacientes em tratamento medicamentoso para a DAC.

Mahmarián e cols.<sup>113</sup>, em 1994, demonstraram pela CMP que a nitroglicerina transdérmica foi capaz de reduzir a extensão de isquemia miocárdica induzida pelo exercício. Dakik e cols.<sup>114</sup>, em 1998, estudando pacientes em tratamento clínico comparado com angioplastia, observaram pelo SPECT maior redução dos defeitos de perfusão no grupo de tratamento medicamentoso. Semelhante observação foi encontrada no *VIVA Trial*<sup>115</sup>, onde o SPECT e outros exames evidenciaram melhora na perfusão miocárdica nos pacientes tratados com o fator de crescimento endotelial vascular.

**Avaliação nos pacientes submetidos à angioplastia coronariana:** Muitos estudos demonstraram isquemia residual em torno

de 20 a 30% após o procedimento de angioplastia. Defeitos fixos podem ser decorrentes de infartos ocorridos durante a angioplastia. Os demais defeitos possuem vários mecanismos, tais como estenoses não dilatadas, estenose residual significativa na artéria dilatada, dissecação na artéria dilatada, recuperação tardia da reserva de fluxo, oclusão de colaterais, progressão da doença aterosclerótica, injúria do vaso pelo balão da angioplastia e reestenose<sup>116</sup>.

A possibilidade de a CMP detectar a reestenose foi testada em estudo que envolveu 89 pacientes, em comparação com o teste ergométrico. Em 6 meses, a reestenose ocorreu em 42% dos pacientes e foi corretamente diagnosticada pela cintilografia em 74% dos casos e em 50% pelo teste de esforço<sup>117,118</sup>.

Outros estudos também demonstraram a superioridade da cintilografia em prever a reestenose pós angioplastia<sup>119,120</sup>. Estudos através de cintilografia com teste farmacológico foram igualmente eficazes na avaliação da reestenose<sup>121</sup>. A acurácia da angiografia radioisotópica em prever a reestenose maior que 50% do vaso dilatado foi de 73% na fase inicial e 77% no período de 4 a 12 meses<sup>122</sup>.

**Avaliação nos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica:** As várias técnicas dos exames nucleares oferecem grande contribuição no manejo dos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio. Tanto na seleção prévia, como nos resultados precoces e tardios, o método oferece dados que podem mudar expressivamente o prognóstico. Pacientes com exames normais ou com pequenos defeitos fixos ou reversíveis não costumam ter benefício com intervenções para revascularização miocárdica. Por outro lado, pacientes sintomáticos com lesões moderadas e críticas, com anormalidades perfusionais extensas, devem ser preferentemente tratados com angioplastia ou revascularização cirúrgica.

Existem casos complexos, onde o miocárdio é comprometido por isquemia ou necrose extensa, que possuem bom prognóstico com a revascularização cirúrgica, quando selecionados pelos estudos de viabilidade miocárdica e G-SPECT. Muitos pacientes com essas características necessitam do diagnóstico diferencial entre miocárdio hibernante e atordado, adequadamente avaliados por estas técnicas. Vários estudos demonstraram que as recuperações dos defeitos reversíveis e fixos que possuem viabilidade exercem fundamental papel no prognóstico. Também foi amplamente demonstrada a recuperação da mobilidade ventricular após as técnicas de revascularização mecânica e cirúrgica<sup>123-127</sup>.

As indicações para a avaliação terapêutica da DAC, com os graus de recomendações e níveis de evidências, encontram-se na tabela X.

**1.3.6- Angiografia coronariana:** Avaliação inicial dos pacientes com dor torácica inclui história clínica detalhada, exame físico para descartar causas não cardíacas para a dor torácica, realização de testes e procedimentos úteis para o diagnóstico e avaliação da gravidade da doença arterial coronariana (DAC).

As lesões coronarianas são significativas quando há obstrução de uma ou mais artérias epicárdicas, com no mínimo 70% de estenose e/ou tronco de coronária esquerda com no mínimo 50%, sendo tais obstruções avaliadas e mensuradas pela cineangiocoronariografia (CATE). O método também permite detectar uma minoria de pacientes com sintomas de angina estável sem obstruções

| Indicação  | Procedimento | Grau de recomendação | Nível de evidência |
|--|--------------|----------------------|--------------------|
| Avaliação da função do ventrículo esquerdo                     | VR           | I                    | A                  |
|  | Gated-SPECT  | IIa                  | B                  |
| Identificação da extensão, localização e gravidade da isquemia | CPM*         | I                    | C                  |

VR – ventriculografia radioisotópica; Gated-SPECT – cintilografia de perfusão miocárdica com os cortes tomográficos sincronizada com o eletrocardiograma; CPM – cintilografia de perfusão miocárdica; \* - dá-se preferência à utilização do Gated-SPECT.



**Tabela X - Técnicas radioisotópicas para avaliação da terapêutica na doença coronariana crônica**

| Indicação  | Procedimento    | Grau de recomendação | Nível de evidência |
|--|-----------------|----------------------|--------------------|
| Avaliação da terapêutica medicamentosa:  |                 |                      |                    |
| Função ventricular   | VR              | IIa                  | C                  |
| Perfusão miocárdica  | CPM* (re/exerc) | I                    | C                  |
| Identificação de isquemia em sintomáticos após revascularização miocárdica   | CPM* (re/exerc) | I                    | B                  |
| Avaliação de assintomáticos após a revascularização miocárdica com teste de esforço anormal ou ECG basal alterado  | CPM* (re/exerc) | I                    | A                  |
| Avaliação de rotina em pacientes assintomáticos após a revascularização miocárdica (cirúrgica ou por angioplastia) | CPM* (re/exerc) | III                  | C                  |

VR – ventriculografia radioisotópica; CPM – cintilografia de perfusão miocárdica; \* - dá-se preferência à realização da CPM com os cortes tomográficos e sincronizada com o ECG (Gated-SPECT); rep – repouso; exerc – exercício.

coronarianas, presentes na disfunção endotelial e espasmo coronariano, além de diagnosticar fatores cardíacos que aumentam o consumo de oxigênio, podendo desencadear a dor anginosa, como, por exemplo, a estenose aórtica e a cardiomiopatia hipertrófica.

Os testes adicionais na angina estável são baseados na probabilidade de DAC significativa, sendo esta probabilidade decorrente do tipo da dor, sexo, co-morbidade e idade do paciente<sup>19-22</sup>. Fatores como tabagismo (mínimo de meio maço/dia por 5 anos ou 25 maços/ano), colesterol total (> 250 mg/dl) e glicemia de jejum (>140 mg/dl), aumentam também a chance de DAC. Outros fatores, como história familiar e hipertensão, não são fortemente preditivos.

Após a probabilidade ter sido estimada, ela é categorizada como baixa, intermediária e alta, de acordo com valores estabelecidos: 10 a 90% nos casos intermediários, <10% nos casos de baixa probabilidade e >90% nos casos de alta probabilidade.

Nos pacientes com baixa probabilidade de DAC, testes adicionais baseiam-se na pesquisa de causas não cardíacas para a dor torácica. Nos casos de alta probabilidade, deve-se seguir com a investigação diagnóstica para determinar o risco individual do paciente ter um evento cardíaco, como o infarto do miocárdio fatal ou não fatal, ou seja, a estratificação do risco cardíaco; e, por fim nos casos de probabilidade intermediária, fazem-se necessárias dos métodos subseqüentes, tanto para o diagnóstico da DAC quanto para a estratificação do risco. Dentre os testes adicionais, encontra-se uma variedade de métodos hoje disponíveis, como eletrocardiograma (ECG) de esforço, ecocardiograma com estresse, cintilografia miocárdica com estresse e cineangiocoronariografia.

A escolha de cada um destes métodos deve basear-se em dados do paciente, como, por exemplo, o condicionamento físico e tolerabilidade ao esforço; achados no ECG de repouso, como o bloqueio de ramo, marcapasso definitivo, alterações de repolarização, entre outros; história prévia de doença coronariana, como infarto do miocárdio ou revascularização; preferência do paciente e ocupação do paciente, como profissões em que há necessidade do diagnóstico preciso pelo risco a outras pessoas ou ausência de socorro médico, caso haja um eventual infarto agudo do miocárdio.

Como a mortalidade geral de pacientes com angina estável é baixa (cerca de 1% ao ano), seria inadequado um método diagnóstico que oferecesse uma incidência maior de complicações e morte. No caso do CATE diagnóstico, as taxas de complicações são baixas e tiveram uma redução progressiva nos últimos 30 anos (tab.

XI)<sup>128</sup>. Comparativamente, a mortalidade no CATE diagnóstico apresentou um declínio de 1% em 1960<sup>129</sup> para 0,12% entre 1984 a 1987<sup>130</sup>, devido à melhoria do equipamento e cateteres, além do aprimoramento da técnica, apesar do número de pacientes de maior risco para o procedimento ter se elevado.

Alguns pacientes são submetidos ao estudo invasivo, pois é o mais acurado método para diagnóstico de lesões coronarianas obstrutivas e também, em casos incomuns, causas não ateroscleróticas para angina, como espasmo coronariano, anomalia coronariana, doença de Kawasaki e dissecção primária da coronária. Porém, na maioria dos casos, os testes não invasivos são realizados primeiramente, como já foi exposto.

A indicação como método inicial para diagnóstico pode ter um papel em casos especiais, como na dor torácica sugestiva de isquemia em que os testes não invasivos estão contra-indicados ou há um improvável benefício devido a doenças graves, inabilidade física para o método não invasivo ou características do paciente. Testes invasivos também têm uma razoável indicação em pacientes de alto risco para doença arterial coronariana e com resultados dos testes não invasivos conflitantes ou não claramente diagnosticados, ou, ainda, naqueles pacientes com profissões de risco populacional, como, por exemplo, pilotos de aviões, bombeiros e atletas profissionais.

Outros grupos necessitam de considerações especiais. Estudos recentes sugerem que mulheres com testes positivos, tanto no teste de esforço quanto no tálho, são menos referidas em outros

**Tabela XI - Complicações em cateterismo diagnóstico e cateterismo terapêutico<sup>128</sup>**

|  | CATE diagnóstico<br>(n 1609) | Angioplastia<br>balão<br>(n 993) |
|--|------------------------------|----------------------------------|
| Morte                                  | 2 (0,12%)                    | 3 (0,3%)                         |
| Infarto do miocárdio                   | 0                            | 3 (0,3%)                         |
| Eventos neurológicos - transitórios    | 2 (0,1%)                     | 0                                |
| - persistentes                         | 2 (0,1%)                     | 1 (0,1%)                         |
| Revascularização do miocárdio urgência | 0                            | 12 (1,2%)                        |
| Perfuração cardíaca                    | 0                            | 0                                |
| Arritmias necessitando de cardioversão | 5 (0,3%)                     | 6 (0,6%)                         |
| Complicações vasculares com cirurgia   | 26 (1,6%)                    | 15 (1,5%)                        |
| Reações vaso-vagais                    | 33 (2,1%)                    | 7 (0,7%)                         |
| Reações anafiláticas/hipotensão        | 1 (0,1%)                     | 1 (0,1%)                         |

Indicações da Cineangiocoronariografia (CATE)



testes não invasivos adicionais (4% x 20% para homens) e testes invasivos (34% x 45% para homens)<sup>131</sup>. São incertas as causas destas diferenças e como elas afetam o diagnóstico<sup>132,133</sup>.

Adicionalmente, a avaliação da dor torácica em pacientes idosos pode ser difícil<sup>130,133,134</sup>, porque relatos de dor torácica, cansaço e dispnéia são comuns, bem como condições mórvidas que simulam angina, com menor valorização dos sintomas isquêmicos com a idade avançada. Uma frequência avançada de ECG de repouso anormal e dificuldade de realização do esforço também complicam os resultados de testes não invasivos. Além disso, a alta prevalência da doença nessa população reduz o valor do resultado negativo em testes não invasivos. O CATE diagnóstico acrescenta pouco risco em idosos, quando comparado aos pacientes jovens. Nestas condições, existem autores<sup>135</sup> que utilizam testes invasivos preferencialmente nessa faixa de população.

Outros pacientes necessitam do CATE com ventriculografia para avaliar o prognóstico e extensão da DAC e o grau de disfunção ventricular esquerdo, pois são os principais determinantes para os resultados em longo prazo<sup>19,136-139</sup>. O mais simples e mais usado método para descrever a extensão da DAC, separa os pacientes em uniarterial, biarterial, triarterial ou lesão em tronco da coronária esquerda<sup>140-143</sup>. O tempo de sobrevivência diminui com o envolvimento de vasos adicionais, com o comprometimento da descendente anterior e com disfunção ventricular esquerda<sup>137,144</sup>.

Pacientes requerem CATE também porque são candidatos para revascularização, tanto por angioplastia quanto por cirurgia. Portanto, necessitam, inicialmente, da definição da anatomia coronariana, a saber se há indicação para esse tipo de procedimento. Entre esses pacientes estão incluídos os com angina e evidência clínica de insuficiência cardíaca e os que tenham experimentado uma morte cardíaca ou arritmia ventricular grave. Nesses casos, a realização do CATE como primeira opção é uma escolha razoável.

A maioria dos casos apresenta sintomas anginosos crônicos, não incluídos nas categorias acima. Para estes, a questão é decidir se devem ser submetidos à revascularização ou se devem iniciar o tratamento clínico e permitir a revascularização nos casos de falência clínica. Por isso é importante referir ao CATE com ventriculografia esquerda quando a revascularização é proposta, visando melhorar a sobrevivência. A cineangiocoronariografia é efetiva quando o prognóstico do paciente frente ao tratamento clínico é ruim, com melhora após o tratamento de revascularização, seja por angioplastia ou cirurgia.

A tabela XII mostra os resultados dos testes não invasivos e o risco de morte anual, dividindo em menor que 1%, entre 1 e 3% e maior que 3%. Estes dados podem ser usados para orientar as decisões acerca da necessidade do CATE e, por conseguinte, da revascularização, visando ao aumento da sobrevivência. A tabela XIII lista as recomendações para a realização de estudos invasivos em pacientes com angina estável, baseado nas recomendações do *Guidelines ACC/AHA* para portadores de angina estável.

**1.3.7- Ressonância nuclear magnética** - A ressonância magnética do coração ou cardíaca (RMC) é uma técnica não invasiva de imagem cardíaca, que vem apresentando intenso desenvolvimento tecnológico, com repercussão na aplicação clínica nos últimos anos. Várias modalidades e tipos de exames, usando a ressonância magnética cardíaca, podem ser feitos com diferentes objetivos.

**Tabela XII - Resultados de testes não invasivos e risco anual de morte alto risco (> 3% morte / ano)**

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunção ventrículo esquerdo em repouso grave (FE &lt; 0,35)</li> <li>• Escore de risco elevado ao teste ergométrico (Escore de Duke = - 10)</li> <li>• Disfunção ventricular esquerda grave ao teste de imagem com estresse (&lt; 0.35)</li> <li>• Grandes defeitos de perfusão durante teste de imagem com estresse</li> <li>• Múltiplos defeitos de perfusão de tamanho moderado durante teste de imagem com estresse</li> <li>• Grandes defeitos fixos de perfusão com dilatação do ventrículo esquerdo ou aumento na captação pulmonar, usando a angiografia com radionuclídeos com tálcio</li> <li>• Moderados defeitos com dilatação do ventrículo esquerdo ou aumento na captação pulmonar durante teste de imagem com estresse, utilizando o tálcio</li> <li>• Defeitos em mais de 2 segmentos com baixa frequência cardíaca (&lt; 120 bpm) ou com baixa dose de dobutamina (= 10 µg/kg/min) durante teste do ecocardiograma com estresse</li> <li>• Evidência de isquemia extensa durante ecocardiograma com estresse</li> </ul> <p><b>Moderado risco (1 a 3% morte/ano)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve a moderada disfunção ventricular esquerda em repouso (FE 0.49 a 0.35)</li> <li>• Risco intermediário no teste ergométrico (Escore de Duke entre 4 e - 10)</li> <li>• Moderados defeitos de perfusão sem dilatação ventricular esquerda ou captação pulmonar durante teste de imagem com estresse</li> <li>• Defeitos de perfusão limitados, envolvendo = 2 segmentos e com doses de dobutamina &gt; 10 µg/kg/min durante teste de ecocardiograma com estresse</li> </ul> <p><b>Baixo risco (&lt; 1% morte/ano)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore baixo ao teste ergométrico (Escore de Duke &gt; 4)</li> <li>• Teste normal ou pequenos defeitos de perfusão em repouso ou em teste de imagem com estresse</li> <li>• Contração miocárdica normal ou nenhuma mudança em limitada porção do miocárdio durante teste do ecocardiograma com estresse</li> </ul> |
|---|

**Tabela XIII - Recomendações para angiografia coronariana com ventriculografia em pacientes com angina estável, de acordo com ACC/AHA Guidelines<sup>23</sup>**

| Grau  | Recomendações   |
|---|---|
| I   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina estável (CCS III ou IV) a despeito do tratamento clínico (B)</li> <li>• Alto risco em testes não invasivos, independentemente da angina (B)</li> <li>• Angina e sobreviventes de parada cardíaca ou arritmia ventricular grave (B)</li> <li>• Angina e sintomas/sinais de insuficiência cardíaca congestiva (C)</li> </ul>  |
| IIa   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico incerto após testes não invasivos, nos quais o benefício de um diagnóstico preciso supera os riscos e custos da cinecoronariografia (C)</li> <li>• Impossibilidade de se submeter a testes não invasivos por incapacidade física, doença ou obesidade (C)</li> <li>• Profissões de risco, que requerem um diagnóstico preciso (C)</li> <li>• Pacientes com informações prognósticas inadequadas após testes não invasivos (C)</li> </ul> |
| IIb   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiplas internações por dor torácica, em que o diagnóstico definitivo é julgado necessário (C)</li> </ul>  |
| III   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbidades significativas, em que o risco da angiografia supera os benefícios do procedimento (C)</li> <li>• Angina estável (CCS I ou II) que responde ao tratamento medicamentoso e sem evidências de isquemia em testes não invasivos (C)</li> <li>• Preferência por evitar a revascularização (C)</li> </ul>  |
| <p>CCS – <i>Canadian Cardiovascular Society Classification</i>; as letras entre parênteses correspondem os níveis de evidência.</p> |   |

De uma forma geral e do ponto de vista clínico, a ressonância magnética cardíaca apresenta hoje funcionalidades similares às da ecocardiografia e às da medicina nuclear. Em algumas situações, a RMC apresenta ainda informações exclusivas, mais acuradas ou mais reprodutíveis.

Nestas diretrizes, as indicações do uso da RMC em pacientes com angina estável crônica suspeita ou confirmada aparecem divididas de acordo com o tipo de RMC a ser realizada e seu objetivo ou indicação.

Com relação ao tipo de RMC, podemos listar: RMC com avaliação da função ventricular e anatomia cardíaca em repouso; RMC com avaliação da função ventricular e viabilidade miocárdica em repouso; RMC com avaliação da função ventricular e perfusão miocárdica durante estresse farmacológico – dobutamina, dipiridamol ou adenosina.

Com relação à indicação do exame, a RMC é apresentada com indicação de avaliação diagnóstica e prognóstica.

O termo “limitação técnica”, aqui utilizado, refere-se a limitações técnicas na realização, aquisição e interpretação de imagem, que podem ocorrer e levam a um desempenho não ideal dos métodos de imagem. Exemplos frequentes de limitações técnicas são a janela ecocardiográfica inadequada, DPOC ou deformidades torácicas para o ecocardiograma; o bloqueio de ramo esquerdo, obesidade, grande volume abdominal e grande volume mamário na mulher para a medicina nuclear, entre muitos outros. Ainda problemas de movimentação, pouca colaboração do paciente, ou outros fatores, podem interferir na geração da imagem de forma ideal. Todos estes exemplos e outras causas que tornem a interpretação da imagem não adequada foram incluídos no termo “limitação técnica”.

Recomendações para uso da ressonância magnética cardíaca de repouso (avaliação da função ventricular global e segmentar e anatomia em repouso) no diagnóstico em pacientes com suspeita de angina estável crônica

#### **Grau de recomendação I - Nível de evidência B<sup>145-148</sup>**

Pacientes com dor torácica e suspeita de dissecação de aorta.

#### **Grau de recomendação I - Nível de evidência C**

Pacientes com sopro sistólico sugestivo de estenose aórtica e/ou cardiomiopatia hipertrófica com limitação técnica no ecocardiograma; pacientes com sintomas compatíveis com disfunção ventricular esquerda associada a dor precordial ou suspeita de equivalente isquêmico e com limitação técnica no ecocardiograma; pacientes sem histórico de infarto miocárdico prévio (ou história não confirmada), porém com sinais sugestivos de infarto ao ECG e com limitação técnica no ecocardiograma; pacientes com dor torácica com evidências clínicas de doença valvar, pericárdica ou doença miocárdica primária e com limitação técnica no ecocardiograma; pacientes com dor torácica e suspeita de isquemia miocárdica com ECG de repouso não-diagnóstico e com limitação técnica no ecocardiograma e medicina nuclear.

#### **Grau de recomendação IIb - Nível de evidência C**

Avaliação complementar ao ecocardiograma para suspeita de cardiomiopatia hipertrófica.

Paciente com clique ou sopro sugestivo de prolapso de valva mitral com limitação técnica no ecocardiograma.

#### **Grau de recomendação III - Nível de evidência C**

Avaliação da função ventricular global e regional em pacientes sem sintomas de insuficiência ventricular esquerda ou em pacientes com função ventricular esquerda bem documentada pelo ecocardiograma.

Recomendações para uso da ressonância magnética cardíaca de repouso (avaliação da função ventricular global e segmentar e da viabilidade miocárdica em repouso) no diagnóstico em pacientes com suspeita de angina estável crônica.

#### **Grau de recomendação I - Nível de evidência B**

Pacientes com sintomas de ICC, disfunção ventricular, doença arterial coronariana documentada e com possibilidade técnica para revascularização miocárdica com áreas de acinesia ou discinesia e com contra-indicação para realização de estudo de estresse por ecocardiograma ou medicina nuclear (lesões críticas, arritmia ventricular, DPOC, etc), ou, ainda, com limitações técnicas no ecocardiograma<sup>149-155</sup>; pacientes com suspeita de infarto do miocárdio prévio sem confirmação por outros métodos diagnósticos (detecção de infartos subendocárdicos ou microinfartos)<sup>149, 152</sup>.

#### **Grau de recomendação I - Nível de evidência C**

Pacientes diabéticos e disfunção ventricular ou áreas de acinesia ou discinesia.

#### **Grau de recomendação IIa - Nível de evidência B<sup>149-155</sup>**

Pacientes com sintomas de ICC, disfunção ventricular, doença arterial coronariana documentada e com viabilidade técnica para revascularização miocárdica, com áreas de acinesia ou discinesia sem contra-indicações para realização de estudo de estresse por ecocardiograma ou medicina nuclear.

#### **Grau de recomendação IIb - Nível de evidência B<sup>149-155</sup>**

Paciente com disfunção ventricular importante, doença arterial coronariana documentada (mais de um vaso), com angina típica ou infarto prévio documentado para avaliar a viabilidade miocárdica global ou segmentar e como suporte à estratégia de revascularização miocárdica.

Avaliação diagnóstica da presença de infarto do miocárdio prévio em paciente sem confirmação definitiva pela história e com evidências sugestivas, mas não confirmatórias, ao ECG ou ecocardiograma.

#### **Grau de recomendação III - Nível de evidência C**

Paciente com suspeita de angina estável, sem ICC e sem histórico de infarto miocárdico prévios ou sinais sugestivos ao ecocardiograma ou ECG.

Avaliação da viabilidade miocárdica em pacientes com suspeita de angina estável, com ICC e predomínio de regiões com hipocinesia e espessura ventricular preservadas ao ecocardiograma ou com outras informações altamente sugestivas de viabilidade miocárdica preservadas.

Recomendações para uso da ressonância magnética cardíaca de estresse (avaliação da função ventricular global e segmentar e da perfusão miocárdica durante estresse farmacológico – dobutamina, dipiridamol ou adenosina) no diagnóstico em pacientes com suspeita de angina estável crônica

#### **Grau de recomendação I - Nível de evidência B<sup>156-164</sup>**

Pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de doença arterial coronariana e incapazes de realizar exercício físico eficaz e com limitações técnicas no ecocardiograma ou medicina nuclear de estresse.



### **Grau de recomendação I - Nível de evidência C**

Pacientes com revascularização miocárdica prévia (angioplastia ou cirurgia) e com limitações técnicas no ecocardiograma ou medicina nuclear de estresse; pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de doença arterial coronariana e capazes de realizar esforço físico eficaz, porém com uma das alterações abaixo no ECG de repouso e com limitações técnicas no ecocardiograma e medicina nuclear de estresse: pré-excitação (Wolf Parkinson White), mais de 1mm de depressão do segmento ST, bloqueio de ramo esquerdo.

Avaliação da reestenose após angioplastia em pacientes com sintomas recorrentes atípicos e com limitação técnica no ecocardiograma e medicina nuclear.

### **Grau de recomendação IIa - Nível de evidência C**

Avaliação da reestenose após angioplastia em pacientes com sintomas recorrentes típicos e com limitação técnica no ecocardiograma ou medicina nuclear.

### **Grau de recomendação IIb - Nível de evidência C**

Pacientes com baixa ou alta probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana e com limitações técnicas no ecocardiograma e medicina nuclear de estresse; pacientes com probabilidade pré-teste alta ou baixa de doença arterial coronariana e capazes de realizar esforço físico eficaz, porém com uma das alterações abaixo no ECG de repouso e com limitações técnicas no ecocardiograma e medicina nuclear de estresse: pré-excitação (Wolf Parkinson White), mais de 1mm de depressão do segmento ST, bloqueio de ramo esquerdo, uso de digoxina e depressão do segmento ST <1mm, hipertrofia de VE com depressão do segmento ST <1mm.

Como teste inicial em pacientes com ECG de repouso normal e limitações técnicas no ecocardiograma e medicina nuclear de estresse.

### **Grau de recomendação III - Nível de evidência C**

Avaliação de rotina em pacientes após revascularização miocárdica.

Recomendações para uso da ressonância magnética cardíaca de repouso e de estresse na avaliação prognóstica em pacientes com suspeita de angina estável crônica

### **Grau de recomendação I - Nível de evidência B**

Avaliação da viabilidade miocárdica (miocárdio hibernado) para planejamento da revascularização<sup>149-155</sup>; avaliação da função ventricular em repouso e durante estresse com dobutamina<sup>156-158,161-163,165-167,165-169</sup>; avaliação prognóstica de sobrevida ou infarto em pacientes com limitação técnica no ecocardiograma<sup>154-156</sup>; avaliação da função ventricular seqüencial para seguimento do efeito de intervenção terapêutica (maior reprodutibilidade da função ventricular esquerda pela ressonância magnética)<sup>151,165,166,168,169</sup>.

### **Grau de recomendação I - Nível de evidência C**

Avaliação da extensão, localização e gravidade da isquemia miocárdica pela função ou perfusão miocárdica de repouso ou estresse; avaliação da significância funcional das lesões coronarianas no planejamento de angioplastia coronariana; avaliação da função ventricular para guiar a terapêutica medicamentosa em pacientes com disfunção ventricular conhecida ou suspeita e com limitação técnica no ecocardiograma.

### **Grau de recomendação IIb - Nível de evidência C**

Avaliação de pacientes assintomáticos com teste de esforço, ecocardiograma de estresse ou medicina nuclear positivos.

### **Grau de recomendação III - Nível de evidência C**

Avaliação de pacientes assintomáticos com baixa probabilidade de doença arterial coronariana; avaliação de pacientes estáveis para os quais nenhuma alteração terapêutica está sendo planejada; substituição do teste de esforço para pacientes nos quais o teste ergométrico deve ser suficiente; avaliação de rotina em pacientes após revascularização miocárdica.

**1.3.8 - Tomografia computadorizada de alta resolução:** A tomografia computadorizada avalia a carga de placas de ateroma que é representada pela calcificação coronariana (CAC) e também pode avaliar as obstruções coronarianas por meio da angiografia não-invasiva. A CAC se correlaciona com a carga de placas de ateroma em estudos anatomopatológicos e de ultra-som intracoronariano<sup>170</sup>. A carga de placa, por sua vez, correlaciona-se com o risco de eventos clínicos<sup>170,171</sup>. Metanálise publicada recentemente, com uma população que equivale a um seguimento de 13.000 pessoas-anos de observação, mostrou o papel independente dos escores de cálcio coronariano na predição de eventos clínicos, sem intervenção dos fatores de risco clássicos (tab. XIV)<sup>171</sup>.

Como a CAC aumenta com a idade, uma outra possibilidade é a avaliação dos escores de cálcio, segundo os percentuais de distribuição para a idade e sexo. São classificados como de alto risco para eventos coronarianos indivíduos com escores acima de 400 ou acima do percentual 75 para a idade e sexo<sup>170,172</sup>. Kondos e cols.<sup>172</sup> avaliaram esses escores num estudo prospectivo de 5635 indivíduos assintomáticos com idade entre 30-76 anos submetidos a EBT com risco baixo e médio de DAC. A presença de CAC associou-se a um risco 10,6 vezes maior nos homens e 2,6 vezes maior nas mulheres, quando comparados à ausência da CAC. Naqueles com CAC acima do percentual 75 para idade e sexo, o risco de eventos coronarianos maiores (infarto do miocárdio fatal ou não) foi no mínimo duas vezes maior do que o dos indivíduos nos outros três percentuais de distribuição. Esses achados ocorreram após ajuste para os fatores de risco para a DAC.

A distribuição dos escores de cálcio, avaliada pela tomografia ultra-rápida para homens e mulheres em população branca brasileira, foram recentemente publicados<sup>173,174</sup>. É importante enfatizar que esses escores, bem como a maioria dos dados da literatura, foram obtidos em aparelhos ultra-rápidos e não em tomógrafos de múltiplos detectores. Contudo, aceita-se equivalência entre os dois métodos para escores de cálcio acima de 100. Há evidência, também, de que a ausência de calcificação associa-se ao baixo risco de eventos coronarianos no curto prazo. Entretanto, esse risco, mesmo baixo, não é ausente<sup>170</sup>. A presença de grandes cargas de

**Tabela XIV - Intensidade da calcificação coronariana, carga de placa e risco relativo de eventos clínicos coronarianos<sup>170,171</sup>**

| Score de cálcio | Carga de placa        | Razão de chance (IC 95%) |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|
| 0               | Muito baixa           | 1                        |
| 1-100           | Baixa a moderada      | 2,1 (1,6-2,9)            |
| 101-400         | Moderadamente elevada | 5,4 (2,2-13)             |
| > 400           | Elevada               | 10 (3,1-34)              |

placa detectadas pela tomografia não deve ser utilizada como indicativo para a angiografia coronariana já que, embora a sensibilidade da tomografia ultra-rápida para o diagnóstico de obstrução coronariana beire os 95%, sua especificidade está apenas ao redor de 66%. A avaliação da CAC pela tomografia computadorizada não tem utilidade em indivíduos com o diagnóstico clínico de doença coronariana, já que a mesma não afetará o manuseio do paciente.

Assim, para indivíduos com diagnóstico firmado de doença coronariana:

**Grau de recomendação III, nível de evidência C.**

Da mesma forma, não está indicada em indivíduos assintomáticos de baixo risco (<10% em 10 anos) ou alto risco, segundo os escores de Framingham (> 20% em 10 anos), já que não há evidências de sua efetividade em mudar a conduta terapêutica.

Assim, para indivíduos com alto ou baixo risco pelo escore de Framingham,

**Grau de recomendação III, nível de evidência C.**

Até o momento, as evidências mostram que a avaliação da CAC poderá ser útil para melhorar a avaliação de indivíduos com risco intermediário (10-20%). Caso haja cargas de placa moderadas a altas, o paciente poderá ser promovido para a categoria de alto risco e assim serem adotadas medidas para essa categoria, isto é, uso de aspirina e estatinas para diminuir o LDL-C < 100 mg/dL ao invés de < 130 mg/dL

Pacientes com risco moderado pelo escore de Framingham

**Grau de recomendação IIB, nível de evidência B.**

Com relação à angiografia coronariana não-invasiva pela tomografia computadorizada, embora os resultados dos estudos com tomógrafos de múltiplos detectores (> 16 cortes simultâneos) pareçam promissores<sup>175</sup>, ainda não há evidência de que a mesma irá substituir a angiografia convencional ou os métodos de estresse na avaliação da doença coronariana. Não há indicação formal para a angiografia por tomografia computadorizada no momento na investigação da doença coronariana.

Angiografia coronariana por tomografia computadorizada

**Grau de recomendação IIB, nível de evidência B.**

## 1.4- Situações Especiais

Poucos são os grupos que merecem consideração mais pormenorizada, pois, no geral, as abordagens diagnóstica e terapêutica seguem o mesmo padrão e objetivos de redução de sintomas, visando a um melhor prognóstico e redução do risco de eventos. Cada um desses subgrupos será tratado em sua especificidade, destacando os aspectos em que diferem do que já foi descrito anteriormente nesta diretriz.

**1.4.1- Idosos:** O Brasil possuirá, em 2020, a sexta população mundial de idosos, ou seja, indivíduos que têm idades > a 65 anos (OMS). É necessário, por conseguinte, que o médico se familiarize cada vez mais com as modificações estruturais, funcionais e hemodinâmicas relacionadas ao envelhecimento, e com as informações obtidas por meio da medicina baseada em evidências, a fim de melhor conduzir o tratamento desses idosos. Entretanto, as exclusões dos idosos dos grandes estudos clínicos têm sido frequentes, dificultando o estabelecimento de condutas padronizadas para essa faixa etária.

O idoso apresenta características próprias na manifestação das doenças, na resposta à terapêutica e no efeito colateral do medicamento. Constitui um grupo de maior risco para o aparecimento das doenças degenerativas em geral e cardiovasculares em particular, além de apresentar maior número de co-morbidades.

A DAC representa, atualmente, a principal causa de morte no idoso. Estudos com autópsia demonstram prevalência de DAC na ordem de 70% em indivíduos com mais de 70 anos<sup>176</sup>. Entretanto, apenas cerca de 20 a 30% dos idosos apresentam manifestações clínicas de insuficiência coronariana<sup>177</sup>.

Apesar da doença ser tão prevalente, existe dificuldade em se fazer o diagnóstico, provavelmente devido às diferenças nas manifestações clínicas da DAC em idosos e não idosos<sup>178</sup>. A angina relacionada com esforços, geralmente é a primeira manifestação de insuficiência coronariana em não idosos; já nos idosos, esse tipo de manifestação ocorre em menos da metade dos portadores de DAC<sup>179</sup>. A manifestação de angina tanto pode ser menos intensa, quanto pode não ocorrer, devido à menor atividade física, que é a regra nessa população. Por outro lado, há outra peculiaridade dos mais idosos, que é a grande frequência de equivalentes anginosos. Dentre eles, destaca-se a dispnéia (secundária ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, decorrente do processo isquêmico que fica sobreposto à complacência diminuída em virtude do próprio envelhecimento). A DAC ainda pode se manifestar sob forma de síncope, tonturas, palpitações, edema agudo dos pulmões, além do infarto agudo e da morte súbita como primeira manifestação da doença<sup>179</sup>. Como fator complicador do reconhecimento dos sintomas, a dor anginosa do idoso ainda precisa ser diferenciada de outras causas de dor torácica, como as dores músculo-esqueléticas, as de etiologia no aparelho digestivo, dores pleurais, pericárdicas e aquelas relacionadas a distúrbios psiquiátricos<sup>180</sup>.

Até a idade de 65 anos, a prevalência de DAC sintomática é maior no sexo masculino que no feminino, passando a ser equivalente, em ambos os sexos, a partir da 8ª década.

Nos idosos, é de fundamental importância pesquisar e tratar as prováveis co-morbidades, como anemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doenças da tireóide<sup>3</sup>, que podem funcionar como precipitadores de episódios de angina.

O exame físico em idosos também é limitado para o diagnóstico de DAC, ocorrido devido aos muitos achados clínicos associados à isquemia, como 4ª bulha, ou sopro sistólico secundário à insuficiência mitral isquêmica, que podem estar presentes em idosos na ausência de doença isquêmica miocárdica.

As solicitações de exames gerais e especiais estão nas seções específicas, o que significa que não são diferentes para os idosos.

**Tratamento:** O tratamento da DAC objetiva melhorar o prognóstico, prevenindo infarto e morte súbita, além de melhorar a qualidade de vida, reduzindo-se os sintomas<sup>181</sup>, que é o maior objetivo no tratamento dos idosos. É necessário atuar nos fatores de risco, estabelecer tratamento clínico, via cateter ou cirúrgico.

**Tratamento clínico:** Deve-se considerar a função ventricular esquerda e a presença de co-morbidades.

Todos os indivíduos portadores de angina estável devem utilizar aspirina. Este medicamento utilizado na dosagem de 75 mg/dia reduziu em 34% os eventos primários (infarto do miocárdio e morte súbita) e 32% os eventos secundários.



Os hipolipemiantes devem ser utilizados devido às evidências de redução de risco de morte e de IAM não fatal nos estudos de prevenção primária e secundária<sup>2</sup>. Num estudo que utilizou pravastatina, a análise do subgrupo de idosos, com idades entre 65 e 69 anos, demonstrou redução de 28% do risco de mortalidade por DAC; já entre aqueles com idades  $\geq$  75 anos, a redução foi de 15%<sup>182</sup>. Especialmente importantes foram os resultados do *Heart Protection Study*<sup>183</sup>, onde ficou claro que, no subgrupo de 1.263 idosos, divididos em faixas etárias de 75–80 anos e de 80–85 anos, tiveram redução significativa da taxa de eventos [142 (23,1%) grupo tratado vs 209 (32,3%) grupo placebo;  $p=0,002$ ] sem aumentar a mortalidade por causas não cardíacas e com poucos efeitos colaterais causados pela sinvastatina.

Betabloqueadores (BB) são também medicamentos de primeira escolha, pois, em estudos envolvendo idosos, observou-se redução significativa, aproximadamente de 32% de eventos cardíacos fatais e não fatais. Todavia, não há trabalhos que envolvam idosos portadores de angina estável medicados com esse grupo farmacológico e, apesar de reduzirem a incidência de eventos cardíacos no pós IAM e a mortalidade em pacientes com HAS, eles continuam sendo subutilizados em idosos.

Os nitratos não reduzem a mortalidade de portadores de DAC; entretanto, diminuem freqüência e intensidade dos episódios de angina e aumentam tolerância ao esforço, melhorando a qualidade de vida dos idosos portadores de DAC<sup>181</sup>. Podem ser utilizados em associação com outros antianginosos. Nessas circunstâncias, é necessário lembrar a impossibilidade de se associar o nitrato com os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) utilizados para tratar a disfunção erétil<sup>184</sup>.

Os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos de curta ação devem ser evitados, uma vez que aumentam a ocorrência de eventos cardíacos em portadores de doença isquêmica do miocárdio. Por outra, os de longa duração e os não diidropiridínicos, verapamil e diltiazem, são eficazes em aliviar os sintomas e não aumentam a ocorrência de eventos cardíacos em pacientes com DAC.

Agentes com ação no metabolismo, como a trimetazidina, também apresentam a capacidade de aumentar a tolerância ao exercício em pacientes com angina<sup>185</sup>. A trimetazidina é a primeira de uma nova classe de agentes conhecidos como 3-KAT O3-cetoacyl coenzima-A tiolase) inibidores. 3-KAT inibidores ajudam a otimizar a energia do metabolismo cardíaca e secundariamente, inibindo a oxidação beta dos ácidos graxos. A ação metabólica da trimetazidina, não interfere com o fluxo coronariano e não modifica parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial e freqüência cardíaca, achado que pode trazer benefício adicional para os idosos.

Com essas considerações em mente, as orientações para o tratamento dos idosos seguem as mesmas incluídas na secção de tratamento para todos os portadores de DAC. Deve ser tomado cuidado com a relação à dosagem utilizada, especialmente com os medicamentos que alteram a pressão arterial ou a hemodinâmica cardiovascular.

**Tratamento com intervenção percutânea (IPC) e tratamento com cirurgia de revascularização miocárdica (CRM):** A IPC é um procedimento muito difundido para tratamento de DAC. Entretanto, até o momento, não há dados suficientes para comprovar sua superioridade em relação ao tratamento clínico, considerando a

qualidade de vida e a sobrevida em idosos com angina estável. A cirurgia é um procedimento também utilizado para tratar os idosos. De um modo geral, deve-se seguir a mesma regra válida para os outros pacientes.

**Graus de recomendação para revascularização do miocárdio com IPC ou CRM:** As orientações gerais são as mesmas, para pacientes com indícios clínicos e/ou anatômicos de risco muito elevado, nos quais o tratamento clínico isolado seja desfavorável, tais como lesão de tronco de coronária esquerda, grandes áreas isquêmicas (lesão de um ou mais vasos), disfunção do VE, insuficiência cardíaca congestiva e para pacientes que apresentam necessidade de correção de defeitos anatômicos associados, tais como regurgitação mitral aneurismas do VE.

**1.4.2- Mulher:** Os quadros de dor torácica atípica são mais freqüentes, provavelmente, pela alta prevalência de vaso-espasmo, prolapso de valva mitral e de outras síndromes de dor torácica não cardíaca na mulher<sup>23</sup>. Quanto mais jovens, mais atípicos também são os sintomas de dor torácica por isquemia miocárdica.

A baixa prevalência de doença coronariana na mulher faz com que os TE apresentem maiores taxas de resultados falso positivos, quando comparados com os homens (38-67%) vs (7-44%)<sup>131,186</sup>, explicando talvez a alta prevalência (5 vezes mais) de dor torácica com coronárias normais e o melhor prognóstico, em relação aos homens, para mulheres com angina avaliadas de forma não invasiva<sup>187</sup>. Mesmo com essa limitação, o TE de rotina reduz a necessidade de outros testes para cerca de 30% nas mulheres<sup>188</sup>, dada a baixa taxa de resultados falso negativos. Na prática clínica, confirmada em alguns estudos, isso se reflete numa menor indicação de angiografias ou de novos testes<sup>132,133,189</sup>. No entanto, devido ao baixo valor diagnóstico do TE na mulher<sup>190,191</sup> e a taxa de falso positivos, a cintilografia miocárdica de perfusão ou o ecocardiograma com estresse devem ser mais considerados<sup>(2)</sup>. Apesar disso, uma análise de custo-efetividade mostrou a vantagem de indicar, sem a necessidade de novos exames, o estudo angiográfico em mulheres com mais de 55 anos e dor angina típica<sup>92</sup>.

As mulheres possuem maior morbi-mortalidade no IAM do que os homens, por isso, seu tratamento deveria ser mais apropriado. Além disso, alguns estudos revelam que a sobrevida da mulher, após a alta hospitalar, é menor justamente por não receber o mesmo tratamento que o homem<sup>193</sup>, o que justifica a necessidade de melhorar o diagnóstico e tratamento da doença coronariana na mulher, pois, quando diagnosticada, elas têm os mesmos benefícios da terapia farmacológica e de revascularização que os homens. Desta forma, não há razões para tratar diferentemente homens e mulheres após a confirmação da presença da doença coronariana<sup>194</sup>.

**1.4.3- Síndrome X:** O termo síndrome X é muito empregado para conceituar a dor torácica anginosa com TE positivo em pacientes com angiografia coronariana normal. Cerca de 6 a 30% dos pacientes com diagnóstico de coronariopatia, a partir da dor torácica, possuem coronárias normais à angiografia<sup>195,196</sup>. Estas e outras informações sugerem que, na síndrome X, possa a haver uma disfunção endotelial<sup>197</sup>.

O bom prognóstico dos pacientes com angiografia normal<sup>198</sup> é uma importante informação para aqueles que apresentam dor torácica intensa associada à limitação funcional e distúrbios psicológicos, principalmente, por responderem mal ao tratamento far-

macológico habitual. Nesses casos, o tratamento antiisquêmico convencional traz benefícios menos consistentes, por exemplo, a chance dos nitratos aliviar a dor torácica é de somente 50%<sup>15</sup>. Nesses pacientes, outras opções terapêuticas poderiam ser mais eficazes, como a correção de distúrbios hormonais nas mulheres<sup>199</sup>.

**1.4.4- Isquemia silenciosa:** Alguns episódios de isquemia miocárdica nos pacientes com doença coronariana são “silenciosos”. A constatação desse tipo de ocorrência tem sido descrita como preditora de eventos adversos<sup>200</sup>. Porém, alguns estudos não confirmam esses achados<sup>201</sup> e ainda apresentam evidências conflitantes quanto ao fato da supressão desses eventos na angina estável (AE) melhorar ou não a evolução dos pacientes<sup>202</sup>.

A importância e o tratamento da isquemia silenciosa nesse contexto é diferente daquela relacionada com a angina instável (AI) ou IAM, onde foi demonstrado claramente que esses eventos são preditores de conseqüências adversas<sup>203</sup>.

**1.4.5- Anomalias das coronárias:** As anomalias no trajeto ou origem das coronárias são causas incomuns de angina crônica. De presença não esperada, em geral só são diagnosticadas na angiografia. Porém, sua ocorrência deve ser suspeitada em pacientes jovens com sinais e sintomas de isquemia<sup>204-206</sup>, podendo ser identificadas por métodos de imagem não invasivos, como a CT, EBCT, RNM ou Eco transesofágico.

**1.4.6- Espasmo:** Em relação ao tratamento dos pacientes com angina desencadeada somente por vasoespasm (Prinzmetal), sem obstrução coronariana fixa, além de ineficazes, os betabloqueadores podem aumentar a tendência de indução de mais vasoespasm por não bloquearem o alfa-receptor<sup>207</sup>.

Assim como com os nitratos, a dilatação dos vasos epicárdicos, com ou sem aterosclerose, é o principal e benéfico mecanismo do efeito dos antagonistas de cálcio no tratamento da angina por vasoespasm<sup>23</sup>. É conhecido que todos os diferentes antagonistas

de cálcio testados, quais sejam: nifedipina, verapamil e diltiazem, abolem completamente a recorrência de angina em aproximadamente 70% dos pacientes e em outros 20% reduzem significativamente sua freqüência<sup>208-211</sup>. A vaso-seletividade e a longa duração da ação da anlodipina também diminuem, quando comparado com placebo, de forma significativa os eventos anginosos e o consumo de nitrato<sup>212</sup>.

**1.4.7- Outras condições que podem provocar ou exacerbar angina:** Com as informações da história e exame físico, a presença de outras co-morbidades ou causas não obstrutivas de isquemia, principalmente aquelas que podem precipitar angina, devem ser consideradas. No geral, são situações que aumentam o consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio, como a hipertermia e o hipertireoidismo, ou que aumentam a chance de vasoespasm, como a cocaína.

A toxicidade simpatomimética, que tem a cocaína como seu principal exemplo, não só aumenta o consumo de O<sub>2</sub> como também provoca vasoespasm, diminuindo simultaneamente a demanda da O<sub>2</sub>. Além de causar IAM em pacientes jovens, o uso prolongado de cocaína também pode levar ao desenvolvimento prematuro de DAC<sup>25</sup>.

## Resumo

Teste de esforço em mulher não deve ser preterido em relação a outros, salvo contra-indicações formais para o referido teste; tratar a mulher com diagnóstico de DAC igualmente ao homem; na síndrome X, considerar a utilização de outras opções terapêuticas, inclusive o suporte multiprofissional; a isquemia silenciosa na AE não deve deixar de ser tratada, a despeito das diferenças evolutivas, quando presente na AI ou no IAM; as anomalias coronarianas devem ser suspeitadas em pacientes jovens e podem ser identificadas por métodos de imagem não invasivos; os pacientes com vasoespasm puro se beneficiam mais de antagonistas de cálcio e nitratos do que de betabloqueadores; o uso da cocaína pode causar, além do vasoespasm, o desenvolvimento de doença arterial coronariana.

## Referências

- Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76:427-40.
- Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 1997;18:394-413.
- Elveback LR, Connolly DC, Melton LJ III. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota 7. Incidence, 1950 through 1982. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61:896-900.
- Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol.* 1972;29:154-63.
- The American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association. 1999.
- Elveback LR, Connolly DC. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota, V. Prognosis of patients with coronary heart disease based on initial manifestation. *Mayo Clin Proc.* 1985;60:305-11.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology, A Basic Science for Clinical Medicine.* Boston: Little Brown, 1991:20.
- Harris PJ, Behar VS, Conley MJ, et al. The prognostic significance of 50% coronary stenosis in medically treated patients with coronary artery disease. *Circulation* 1980; 62:240-8.
- Rutherford JD, Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicines.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1293-5.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort [letter]. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-5.
- Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollock BH, Swan HJ. Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:444-55.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update 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 the Patients with Unstable Angina). 2002. American College of Cardiology Web site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/ incorporated/index.htm>. Accessed October 17, 2002.
- Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. *Circulation* 1976;54:522-3.
- 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:957-1047.
- Chatterjee K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. In: Goldman L, Braunwald E, eds. *Primary Cardiology.* Philadelphia: WB Saunders, 1998:234-56.
- Levine HJ. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. *Am Heart J.* 1980; 100:108-18.
- Wise CM, Semble EL, Dalton CB. Musculoskeletal chest wall syndromes in patients with noncardiac chest pain: a study of patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992; 73:147-9.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300:1350-8.
- Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1993; 118:81-90.
- 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.
- Sox HC, Hickam DH, Marton KI, et al. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of primary care and referral practices. *Am J Med.* 1990;89:7-14.



22. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*, 1981;64:360-7.
23. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Fergusson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Available at [www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable).
24. Knochel JP, Beisel WR, Herndon EG, Gerard ES, Barry KG. The renal, cardiovascular, hematologic and serum electrolyte abnormalities of heatstroke. *Am J Med*. 1961;30:299-309.
25. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267-72.
26. Gibbons RJ, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guideline for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation* 1999;99:2829-2848.
27. II Diretriz sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78 Supl II, 1-18.
28. Exercise Testing guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:260-315.
29. Yasushi Koide MD, Masayuki Yotsukura MD, et al. Use of QT dispersion Measured on Treadmill Exercise Elettrocardiograms for detecting Restenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Clin. Cardiol*. 1999;22:639-648.
30. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 3:772-9.
31. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93:1520-6.
32. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-9.
33. Stone PH, Turi ZG, Muller JE, et al. Prognostic significance of the treadmill exercise performance 6 months after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8:1007-17.
34. Mark DB, Hlatky MA, Harrel FE Jr, Lee KL, Calliff RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:793-800.
35. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562-8.
36. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zogbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:97-104.
37. Porter TR, Xie F, Kricksfield A, Deligonul U. Detection of Regional Perfusion Abnormalities During Adenosine Stress Echocardiography With Intravenous Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin. *Am Heart J*. 1996;41:132-7.
38. Goodkin GM, Spevak DM, Tunik PA, Kronzon I. How useful is hand carried bedside echocardiography in a critically ill patient. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37: 2019-22.
39. Quinões MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J, Lewis JF, Pearlman AS, Salcedo EE, Seward JB, Stevenson JG, Thys DM, Weits HH, Zogbi WA. Clinical Competence Statement On Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:687-708.
40. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, et al. Sequence of Mechanical, Electrocardiographic And Clinical Effects Of Repeated Coronary Arterial Occlusion In Human Beings: Echocardiographic Observation During Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:193-7.
41. Volpi A, De Vila C, Franzoni MG, et al. - The Ad Hoc Working Group Of The Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell' Infarto Miocardico (Gissi)-2. Determinants Of 6-Month Mortality In Survivors Of Myocardial Infarction After Thrombolysis: Results Of The Gissi-2 Database. *Circulation*. 1994;88:416-29.
42. Picano E. In *Stress Echocardiography*. Springer - Verlag; 2nd Edition, 1994.
43. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1152-1161.
44. Feigenbaum H. In *Echocardiography*. Fifth Edition. Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1994, pg 119-123.
45. Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:531-8.
46. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83:1605-14.
47. Mathias Jr. W, Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SBM, Khandheria BK, Ramires JF. Value of Rapid Beta-Blocker Injection at Peak Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography for Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1583-89.
48. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, Pozzoli MM, Roelandt JR. Pharmacologic stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischaemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. *Eur Heart J* 1992;13:1356-62.
49. Severi S, Picano E, Michelassi C, et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation* 1994;89:1160-73.
50. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994;90:1168-76.
51. Dagianti A, Penco M, Agati L, et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:18-25.
52. Mathias W, Doya E, Salvadori R, Ribeiro E, Silva LA, Gasques A. Detecção de isquemia miocárdica através da ecocardiografia com estresse com dobutamina. Correlação com cinecoronariografia. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:229-34.
53. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, Salustri A, de Feyter PJ, Roelandt JR. Dobutamine stress echocardiography before and after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992;69:740-5.
54. Tsutsui JM, Osório AFF, Fernandes DR, Lário FC, Domingues-Neto A, Andrade JL, Ramires JF, Mathias W. Efficacy of early use of atropine during dobutamine stress echocardiography. A comparative study with standard protocol. *Circulation* 2003;108:IV339.
55. Marwick TH, Nemic JJ, Pahkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:74-81.
56. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM, et al. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99 mTc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation* 1993;87:345-54.
57. Picano E. Resultados e indicações do eco de estresse. In: Picano E. *Ecocardiografia de estresse*. 3ª ed. Vol.1, Cap.10. Rio de Janeiro, Revinter, 2000. pg. 107-122.
58. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686-744.
59. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990;120:49-55.
60. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, Lem V, Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. *Am J Cardiol* 1993;71:646-51.
61. Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary disease. *Am J Cardiol* 1996;78:404-8.
62. Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA, Cheirif J. Dobutamine stress echocardiography: sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. *Am Heart J* 1994;127:1510-15.
63. Bolognese L, Rossi L, Sarasso G, et al. Silent versus symptomatic dipyridamole-induced ischemia after myocardial infarction: clinical and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:953-9.
64. Picano E, Pingitore A, Sicari R, et al. Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: large-scale multicenter study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:908-13.
65. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
66. Arnes M, Cornel JH, Salustri A, et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1995;91:2748-52.
67. Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993;88:430-6.
68. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2556-65.
69. DeFilippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2863-8.
70. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:617-26.
71. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. ACC/AHA guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):910-48.
72. Poldermans D, Fioretti PM, Forster T, et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 1993;87:1506-12.
73. Poldermans D, Arnes M, Fioretti PM, et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:648-53.
74. Eichelberger J, Schnarz K, Black E, Green R, Ouriel K. Medical value of dobutamine echocardiography before vascular surgery. *Circulation* 1992;86 (Suppl I):I-789.
75. Mathias W, Arruda AL, Andrade JL, Campos O, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion through use of contrast echocardiography. *Echocardiography* 2002;19:1-6.



76. Crouse LJ, Cheirif J, Hanly DE, et al. Opacification and border delineation improvement in patients with sub optimal endocardial border definition in routine echocardiography: results of the phase III albuterol multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1494-500.
77. Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, et al. Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with Optison (FSO69), a new echocardiographic contrast agent: results of phase III multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:746-52.
78. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1426-32.
79. Caldas MA, Mathias W, Bolívar MSM, et al. A adição de contraste à imagem harmônica melhora a quantificação de volumes e fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio prévio? Comparação com a ressonância magnética. *Rev Bras Ecocardiografia* 2001;5:56.
80. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, et al. Contrast echocardiography: Current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:331-42.
81. Hoffman R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of inter-institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-6.
82. Falcone RA, Marcovits PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albuterol during dobutamine stress echocardiography; enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J* 1995;130:254-8.
83. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1440-3.
84. Dourado PMM, Tsutsui JM, Mathias Jr J, Andrade JL, da Luz PL, Chagas ACP. Evaluation of Stunned and Infarcted Canine Myocardium by Real Time Myocardial Contrast Echocardiography. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:1501-9.
85. Grayburn PA, Ertickson JM, Escobar J, Womack L, Velasco CE. Peripheral intravenous myocardial contrast echocardiography using a 2% dodecafluoropentano emulsion: identification of myocardial risk area and infarct size in the canine model of ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1340-7.
86. Bolognese L, Antonucci D, Rovai D, et al. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1677-83.
87. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99m Tc-Sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997;96:785-92.
88. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending artery stenosis by coronary flow velocity reserve with trans-thoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97:1557-62.
89. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998;97:473-83.
90. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. Feasibility of a new noninvasive method for the evaluation of coronary blood flow in the left anterior descending coronary artery: contrast-enhanced transthoracic harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999;99:771-8.
91. Tsutsui JM, Mathias Jr W, Frimm CC, Lemos PA, Leal SMB, Andrade JL. Coronary Blood Flow Reserve Response to Left Anterior Descending Coronary Artery Stenting and Its Value in Predicting Coronary Restenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:469-76.
92. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilatation. *Circulation* 1991;83:61-65.
93. I Diretriz sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 78,supl III:1-42.
94. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74:1-46.
95. Gibbons RJ, et al. The use of radionuclide techniques for identification of severe coronary disease. *Curr Probl Cardiol* 1990;15:303-51.
96. Fleischmann K, Hunink M, et al. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging. *JAMA* 1998;280:913-920.
97. Fintel DJ, Links JM, et al. Improved diagnostic performance of exercise Thallium 201 SPECT over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:600-612.
98. Liu YH, Sinusas AJ, et al. Quantification of SPECT myocardial perfusion images: methodology and validation of the method. *J Nucl Cardiol* 1985;26:17-26.
99. Roger VL, Pellikka PA, et al. Sex and test verification bias: impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. *Circulation* 1997; 95:405-410.
100. Verna E, Ceriani L, et al. "False -positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 2000;41:1935-1940.
101. King MA, Tsui BM, et al. Attenuation compensation for cardiac single photon emission computed tomographic imaging. *J Nucl Cardiol* 1996;3:55-64.
102. DePuey E, Shahzad K. Attenuation correction versus gating to characterize Tc-99m sestamibi fixed defects as attenuation artifact or scar. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(suppl A): 175<sup>a</sup>.
103. Prigent FM, Hyun M, et al. Effect of motion on TI-201 SPECT studies: a simulation and clinical study. *J Nucl Med* 1993;34:1845-50.
104. Dilszian V, Freedman NMT, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the injection of TI-201 after stress redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323:141-6.
105. Wackers FJ. Nuclear Cardiology series from ACC Current Journal Review, Supplement to volume 9, number 3, May/June 2000.
106. Morise AP. Are the American College of Cardiology/ American Heart Association Guidelines for Exercise Testing for Suspected Coronary Artery Disease Correct? *CHEST* 2000;118:535-40.
107. Ritchie JL, Bateman T, et al. ACC/AHA TASK FORCE REPORT – Guidelines for clinical use of Cardiac Radionuclide Imaging. *J Am Coll Cardiol* 1995; 5:521-47.
108. Burns RJ, Galligan L, et al. Improved specificity of myocardial TI-201 SPECT in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am J Cardiol* 1991;68:504-8.
109. Schwaiger M, Melin J. Cardiological applications of nuclear medicine. *Lancet.* 1999;354:661-5.
110. Udelson J, Coleman P, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: comparison of resting scintigraphy with TI-201 and Tc-99m Sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552-61.
111. Germano G, Erel J, Lewin H, et al. Automatic quantification of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1360-7.
112. Garcia EV. Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures. Part I. *J Nucl Cardiol* 1996;3:G1-G46.
113. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental Prognostic Value of Post-Stress Left Ventricular Ejection Fraction and Volume by Gated Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation* 1999;100: 1035-42.
114. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dogde HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430.
115. Beller GA. Radionuclide assessment of prognosis. Beller GA (ed): *Clinical Nuclear Cardiology Philadelphia.* W.B.Saunders Company, 1995, pg 142-68.
116. Berman SD, Germano G, Shaw LJ. The Role of Nuclear Cardiology in Clinical decision Making. *Seminars in Nuclear Medicine* 1999;26:280-97.
117. Nygaard TW, Gibson RS, Ryan JM, et al. Prevalence of high-risk thallium-201 scintigraphic findings in left main coronary artery stenosis: comparison with patients with multiple and single-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984;53:462-9.
118. Iskandrian AS, Heo J, Lemle J, et al. Identification of high-risk patient with left main and three-vessel coronary artery disease using stepwise discriminant analysis of clinical, exercise, and tomographic thallium data. *Am Heart J* 1993;125: 221-5.
119. Kaul S, Lilly DR, Gascho JÁ, et al. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: Comparison with cardiac catheterization. *Circulation* 1988;77:745-58.
120. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, et al. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:994-1001.
121. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71.
122. Iskandrian AS, Hakki AH, Kane-Marsch S. Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am Heart J* 1985;110:135-43.
123. Kaul S, Finkelstein DM, Homma S, et al. Superiority of quantitative exercise thallium-201 variables in determining long-term prognosis in ambulatory patients with chest pain: A comparison with cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:25-34.
124. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, et al. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317: 1486-9.
125. Iskandrian AS. Appraisal of clinical models based on results of stress nuclear imaging in risk stratification. *Am Heart J* 1990;1120:487.
126. Palmas W, Bingham S, Diamond GA, et al. Incremental prognostic value of exercise thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography late after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:403-9.
127. Machecourt J, Longère P, Fagret D, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with a follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1090-106.
128. Wyman RM, Safian RD, Portway V, et al. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:1400.
129. Braunwald E, Swan HJC, Gorlin R, McIntosh HD. Cooperative study on cardiac catheterization. *Circulation.* 1968;37 [suppl III]:1.
130. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, et al. Coronary angiography 1984-1987: a report of the registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17:5.
131. DeSanctis RW. Clinical manifestations of coronary artery disease: chest pain in women. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, eds. *Cardiovascular Health and Disease in Women.* Greenwich, CT: Le Jacq Communications; 1993:67-72.



132. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1994;120:559-66.
133. Mark DB, Shaw LK, DeLong ER, Califf RM, Pryor DB. Absence of sex bias in the referral of patients for cardiac catheterization. *N Engl J Med.* 1994;330:1101-6.
134. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Osfeld AM, hennkens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation.* 1990;81:437-46.
135. Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. *Ann Intern Med.* 2001;135:530-547.
136. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe artery disease. *Am J Med.* 1991;90:553-62.
137. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27<sup>th</sup> Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1007-19.
138. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest.* 1983;1854-66.
139. Eleven-year survival in the Veteran Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1984;311:1333-9.
140. Harris PJ, Harrell FE, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation.* 1979;60:1259-69.
141. Alderman EI, Bourassa MG, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GG, Killip T, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation.* 1990;82:1629-46.
142. Gersh BJ, Califf RM, Loop FD, Akins CW, Pryor DB, Takaro TC. Coronary bypass surgery in chronic stable angina. *Circulation.* 1989;79:146-59.
143. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE, Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation.* 1994;89:201-25.
144. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90:2645-57.
145. Yucel EK, Anderson CM, Edelman RR, et al. AHA scientific statement. Magnetic resonance angiography : update on applications for extracranial arteries. *Circulation.* 1999;100:2284-301.
146. Sakuma H, Bourne MW, O'Sullivan M, et al. Evaluation of thoracic aortic dissection using breath-holding cine MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20:45-50.
147. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med.* 1993;328:1-9.
148. Holmvang G. Usefulness of MRI in aortic dissection. *N Engl J Med.* 1992;326:1670.
149. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361:374-9.
150. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105:162-7.
151. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106:2322-7.
152. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation.* 2001;103:2780-3.
153. Wu E, Judd RM, Vargas JD, et al. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet.* 2001;357:21-28.
154. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445-3.
155. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:765-2.
156. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation.* 2002;106:2328-33.
157. Nagel E, Lorenz C, Baer F, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001;3:267-81.
158. Rerkpattanapipat P, Link KM, Hamilton CA, et al. Detecting left ventricular myocardial ischemia during intravenous dobutamine with cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001;3:21-5.
159. Schwitler J, Nanz D, Kneifel S, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation.* 2001;103:2230-5.
160. Al Saadi N, Nagel E, Gross M, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2000;101:1379-83.
161. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation.* 1999;100:1697-702.
162. Nagel E, Lehmkühl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999;99:763-70.
163. Sayad DE, Willett DL, Hundley WG, et al. Dobutamine magnetic resonance imaging with myocardial tagging quantitatively predicts improvement in regional function after revascularization. *Am J Cardiol.* 1998;82:1149-51.
164. Pennell DJ, Underwood SR, Ell PJ, et al. Dipyridamole magnetic resonance imaging: a comparison with thallium-201 emission tomography. *Br Heart J.* 1990;64:362-9.
165. Sakuma H, Globits S, Bourne MW, et al. Improved reproducibility in measuring LV volumes and mass using multicoil breath-hold cine MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1996;6:124-7.
166. Sakuma H, Fujita N, Foo TK, et al. Evaluation of left ventricular volume and mass with breath-hold cine MR imaging. *Radiology.* 1993;188:377-80.
167. Pennell DJ, Underwood SR, Manzara CC, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992;70:34-0.
168. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, et al. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension.* 2002;40:673-8.
169. Myerson SG, Bellenger NG, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension.* 2002;39:750-5.
170. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:243-52.
171. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164:1285-92.
172. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation.* 2003;107:2571-6.
173. Meneghelo RS, Santos RD, Almeida B, Hidal J, Martinez T, Moron R, Ramires JA, Nasri F. Distribuição dos escores de cálcio coronário determinados pela tomografia ultra-rápida em 2724 indivíduos brasileiros brancos assintomáticos. *Arq Bras Cardiol* 2003;81 Suppl 7:27-36.
174. Santos RD, Meneghelo RS, Chacra AP, Martinez TL, Ramires JA, Carvalho JA. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2004;90:92-4.
175. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2265-70.
176. Periodical on Ageing 84 (United Nations). New York (1), 1985.
177. Kalache A, Gray JAM. Health problems of older people, in the developing world. In: Pathy MSJ (ed). Principles and practice of geriatric medicine. Chichester: John Wiley & Sons, pgs. 1279-87, 1985.
178. Wei JY, Gersh BJ. Heart disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1987;12:1.
179. Wei JY. Cardiovascular System. In: Rowe JW, Besdine RW (eds). Geriatric Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1988:167.
180. Mock MB. Prognosis of coronary heart disease in the elderly patient: the CASS experience. In: Voodley EL (ed). Geriatric Heart Disease. Littleton: PSG, pgs. 358-63, 1983.
181. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley K, et al. ACC/AHA/ACP - ASSIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:2092-197.
182. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
183. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360: 7-22
184. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:273-82.
185. Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995;76:8B-11B.
186. Gibbons RJ. Exercise ECG testing with and without radionuclide studies. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, eds. Cardiovascular Health and Disease in Women. Greenwich, CT: Le Jacq Communications, 1993:73-80.
187. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: Clinical, investigative and prognostic features. *Brit Med J* 1994;308:883-6.
188. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71:535-42.
189. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Gender-related differences in clinical management after exercise nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1457-64.
190. Okin PM, Kligfield P. Gender-specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram. *Circulation* 1995;92:1209-16.
191. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Correlations among history of angina, ST-

- segment response and prevalence of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301: 230-5.
192. Kim C, Kwok YS, Saha S, Redberg RF. Diagnosis of suspected coronary artery disease in women: a cost-effectiveness analysis. *Am Heart J* 1999;137:1019-27.
  193. Clark KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *Br Med J* 1994; 309: 563-6.
  194. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of Stable Angina Pectoris. *European Heart Journal* (1997) 18, 394-413
  195. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: Report of a 6-year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-42.
  196. Phibbs B, Fleming T, Ewy GA, et al. Frequency of normal coronary arteriograms in three academic medical centers and one community hospital. *Am J Cardiol* 1988; 62: 472-4.
  197. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
  198. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal and near normal coronary arteriograms; a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
  199. Rosano GMC, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-estradiol therapy lessens angina in post-menopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500-5.
  200. Deedwania P, Carabajal E. Silent ischemia during daily life as an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81: 748-56.
  201. Mulcahy D, Knight C, Patel D, et al. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with unstable angina. *Eur Heart J* 1995; 16: 317-24.
  202. Von Arnim T for the TIBBS investigators. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20-4.
  203. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia is a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-9.
  204. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986;111:941-63.
  205. Serota H, Barth CW, Seuc CA, Vandormael M, Aguirre F, Kern MJ. Rapid identification of the course of anomalous coronary arteries in adults: the "dot and eye" method. *Am J Cardiol* 1990;65:891-8.
  206. Burks JM, Rothrock DR. Anomalous right coronary artery from the left sinus of Valsalva: demonstration of extensive collateral circulation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:67-70.
  207. Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, Dupuis BA, Bertrand ME. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol* 1983;52:230-3.
  208. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: a randomized doubleblind trial. *Am Heart J* 1981; 101:719-25.
  209. Antman E, Muller J, Goldberg S, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med* 1980;302:1269-73.
  210. Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1982;49:431-8.
  211. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Cary JR, Hillis LD. Verapamil administration in variant angina pectoris. Efficacy shown by ECG monitoring. *JAMA* 1981;245:1849-51.
  212. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebocontrolled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70.

## 2- Tratamento Clínico

Os objetivos fundamentais do tratamento da doença coronariana crônica (DAC) incluem: 1) prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; 2) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida.

Para se conseguir esses objetivos, há diversos meios, sempre começando pela orientação dietética e de atividade física, ambas abordadas na *III Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose*<sup>1</sup>, a terapêutica medicamentosa que será agora abordada exclusivamente para os medicamentos comercializados em nosso país, a terapêutica cirúrgica e a intervencionista e as novas opções de tratamento em desenvolvimento.

Quanto à terapêutica medicamentosa, os antiagregantes plaquetários, hipolipemiantes, em especial as estatinas, bloqueadores betadrenérgicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina-I, reduzem a incidência de infarto e aumentam a sobrevida, enquanto os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e trimezidina reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, é prioritário e fundamental iniciar o tratamento com medicamentos que reduzem a morbi-mortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzam a isquemia miocárdica.

### 2.1- Prevenção do infarto e redução da mortalidade cardiovascular

**2.1.1- Antiagregantes plaquetários: a) Aspirina:** Os efeitos antitrombóticos da aspirina advêm da inibição irreversível da ciclooxigenase-1, com conseqüente bloqueio da síntese do tromboxane A<sub>2</sub>. Na última meta-análise sobre o uso da aspirina, feita pelo *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*<sup>2</sup>, dentre um total de mais de 350.000 indivíduos randomizados em mais de 280 estudos comparando aspirina vs placebo ou outro antiagregante, aproximadamente 3000 pacientes eram portadores de angina estável e, nesses, a aspirina reduziu, em média, em 33% o risco de eventos cardiovasculares (morte, infarto e acidente vascular cerebral). No *"Physicians' Health Study"*<sup>3</sup>, a aspirina, na dose de 325 mg em dias alternados, reduziu a incidência de infarto do miocárdio numa população assintomática e sem doença conhecida. No estudo SAPAT – *"Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial"*<sup>4</sup> a adição de aspirina ao sotalol, na dose de 75 mg/dia, em portadores de doença coronariana crônica, reduziu em 34% a incidência dos eventos primários infarto do miocárdio e morte súbita, e em 32% a incidência de eventos secundários. Assim, a aspirina continua sendo o antiagregante plaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito, exceção a raros casos de contra-indicação (alergia ou intolerância, sangramento ativo, hemofilia, úlcera péptica ativa), ou alta probabilidade de sangramento gastrointestinal ou gênito-urinário.

A aspirina está indicada para todos os pacientes.

**Grau de recomendação I, nível de evidência A<sup>2</sup>**

**b) Derivados tienopiridínicos:** A ticlopidina e o clopidogrel são antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), 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 von Willebrand. A ticlopidina tem efeitos melhores do que os da aspirina para prevenção de episódios isquêmicos cerebrais, nos estudos comparativos em indivíduos com acidente vascular cerebral progressivo, embora as reações hematológicas adversas, tais como a neutropenia e plaquetopenia, sejam mais comuns e geralmente regridam com a suspensão do medicamento. A púrpura trombocitopênica é uma complicação séria, algumas vezes fatal, porém, ocorre em apenas 0,029% dos pacientes. Os estudos que avaliaram os efeitos da ticlopidina incluíram apenas pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronariana com colocação de *stents*<sup>5</sup>. Não existem estudos que tenham comparado os efeitos da aspirina aos da ticlopidina na sobrevida de pacientes com doença coronariana crônica. Os efeitos do clopidogrel são semelhantes aos da ticlopidina, contudo, a ligação entre o difosfato de adenosina e os receptores plaquetários das glicoproteínas IIb e IIIa é inibida de forma seletiva e irreversível por este último. Os estudos que compararam os efeitos antiagregantes desse medicamento aos da aspirina incluíram somente pacientes com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e/ou doença arterial periférica<sup>6,7</sup>, porém não avaliaram especificamente os portadores de doença coronariana crônica. Todavia, especificamente no estudo CAPRIE<sup>7</sup>, embora os pacientes tivessem tido infarto há menos de um ano, eles foram seguidos por mais de dois anos, e passaram a se comportar como aqueles com doença crônica mas com evento progressivo. Há um estudo que comparou os efeitos benéficos do clopidogrel e da ticlopidina associados à aspirina e os resultados foram semelhantes, porém, o perfil de segurança do clopidogrel foi superior ao da ticlopidina<sup>8</sup>. Assim, o uso desses derivados na doença coronariana crônica fica classificado da seguinte maneira:

Clopidogrel

**Grau de recomendação I, nível de evidência B<sup>6,7</sup>**

Na contra-indicação absoluta ao uso de aspirina; associado com aspirina após intervenção com *stents*, por, pelo menos, 30 dias.

Ticlopidina

**Grau de recomendação IIa, nível de evidência B<sup>5,8</sup>**

Na contra-indicação absoluta ao uso de aspirina; associado com aspirina após intervenção com *stents*, por 30 dias.

**c) Dipiridamol:** é um derivado pirimidínico cujos efeitos antiagregantes e vasodilatadores advêm da inibição da fosfodiesterase, levando à ativação da adenilciclase e inibição da entrada intracelular de adenosina nos eritrócitos e células do endotélio vascular. Por via oral, em doses habituais, o dipiridamol pode induzir isquemia miocárdica em pacientes com angina estável. Isoladamente, o dipiridamol não acrescenta benefícios terapêuticos e sua associação com aspirina não aumenta os benefícios desta<sup>2</sup>.

O dipiridamol no tratamento da DAC não é mais indicado.

**Grau de recomendação III, nível de evidência B<sup>2</sup>**

**d) Anticoagulantes:** As modificações da atividade fibrinolítica no plasma sanguíneo em pacientes com doença coronariana crônica têm motivado a realização de estudos que incluíram os anticoagulantes orais na prevenção de eventos isquêmicos agudos. Nos pacientes de alto risco, a associação de aspirina com warfarina, na prevenção do infarto agudo do miocárdio e da mortalidade cardiovascular, foi mais eficaz do que a monoterapia com esses medicamentos<sup>9</sup>. A warfarina aumenta a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico e seu uso deve ser restrito aos pacientes com elevado risco trombótico, como quando há episódios repetidos de acidente vascular cerebral ou periférico. O uso de warfarina pode ser considerado como substituto à aspirina, na total intolerância a esta última, da mesma forma que são os outros antiagregantes plaquetários. A posologia diária dos warfarínicos deve ser guiada pelos valores de INR. Nos pacientes com DAC os valores de INR devem ser mantidos por volta de 2,0, no uso isolado ou associado com aspirina em pacientes de maior risco.

Presença de alto risco trombótico, para ser usada associada à aspirina; especialmente após infarto do miocárdio.

#### **Grau de recomendação I, nível de evidência A<sup>9</sup>**

Como alternativa à completa intolerância à aspirina.

#### **Grau de recomendação IIa, nível de evidência A<sup>9</sup>**

**2.1.2- Agentes hipolipemiantes:** Sempre se indicam medidas de mudança do estilo de vida (MEV), que envolve alteração nos hábitos da atividade física e alimentar, para todos os pacientes com DAC. Especificamente nos casos de hipertrigliceridemia, a mudança do hábito alimentar é fundamental. Através de metanálises com estudos de prevenção primária, a redução dos níveis séricos de colesterol diminui a incidência de doença arterial coronariana. Nos ensaios clínicos, a redução de 1% nos níveis séricos de colesterol propiciou 2% na redução de eventos cardiocirculatórios. Nos estudos de prevenção secundária, a redução da LDL-c com agentes hipolipemiantes diminuiu o risco de eventos coronarianos em pacientes com doença arterial coronariana. Baseados nesses estudos, que estão contemplados nas metanálises<sup>10-12</sup>, as metas recomendadas para os portadores de DAC pela III Diretriz Brasileira de Dislipidemias<sup>1</sup> incluem: colesterol total < 200 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, HDL-c > 40 mg/dL (com variações para sexo e portadores de diabetes), VLDL < 30 mg/dL e triglicérides < 150 mg/dL. Essas metas freqüentemente são atingidas com o uso de medicamentos hipolipemiantes, juntamente com as orientações de mudanças no estilo de vida. As orientações da referida diretriz para o uso de hipolipemiantes, exceto por novo medicamento ou nova referência até aquela época inexistentes, estão abaixo resumidas e complementadas com os novos conhecimentos adquiridos desde então.

**a) Fibratos:** São indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena, quando houver falha das MEV ou quando a hipertrigliceridemia for muito elevada (>500mg/dL). Doses dos fibratos (genfibrosila 600mg-1200mg, bezafibrato 600mg/dia e 400mg da forma de subtração lenta, etofibrato 500mg/dia, fenofibrato micronizado -200mg/dia, fenofibrato 250mg/dia, ciprofibrato 100 mg/dia).

#### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**

**b) Resinas de troca:** A colestiramina nas doses de 16g-24g/dia reduz o LDL-c (15%-30%) e o risco de eventos coronarianos. É fármaco de escolha em crianças e como adjuvante às vastatinas, ou na intolerância às estatinas.

#### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**

Não devem ser usadas na hipertrigliceridemia. É utilizada na impossibilidade do uso de estatinas por intolerância.

**c) Ácido nicotínico:** Na forma tradicional, utiliza-se a dose de 2g a 6g/dia ajustadas conforme o efeito ou a tolerância. O acipimox, na dose de 250mg até 3 vezes ao dia.

#### **Grau de recomendação IIa, nível de evidência B**

**d) Estatinas:** Constituem a melhor opção terapêutica para o controle dos níveis séricos da LDL-c, sendo os medicamentos de escolha para se reduzir o LDL-c em adultos. Assim, para o tratamento adequado, devem ser atingidas as metas de LDL-c propostas, utilizando-se as doses necessárias (lovastatina 20mg-80mg, sinvastatina 10mg-80mg, pravastatina 20mg-40mg, fluvastatina 10mg-80mg, atorvastatina 10mg-80mg). Uma vez estabelecido o tratamento, este deverá ser seguido por tempo indeterminado. Após a Diretriz de Dislipidemia ter sido publicada, foi publicado o estudo HPS<sup>13</sup>, que apoia uma das indicações aqui contidas. As vastatinas devem ser suspensas caso haja aumento das aminotransferases >3 vezes os valores normais, ou se houver dor muscular ou aumento da creatinoquinase >10 vezes o valor normal.

De rotina para LDL-c > 129 mg/dL

#### **Grau de recomendação I, nível de evidência A**

De rotina para LDL-c > 100mg/dL e ≤ 129 mg/dL,

#### **Grau de recomendação I, nível de evidência B<sup>13</sup>**

**e) Ômega-3-** Reduzem os TG. A dose mínima recomendada é de 4g/dia.

#### **Grau de recomendação IIb, nível de evidência B**

**f) Ezetimibe** - Novo fármaco, que não foi avaliado na III Diretriz de Dislipidemias, atua inibindo a absorção do colesterol nas vilosidades intestinais, inibindo a enzima A-CAT (acetil-coenzima-A, acilcolesterol-transferase). Os estudos mostram reduções de até 20% no LDL-c e colesterol total e a dose de 10 mg é a única indicada, pois doses maiores não acrescentam diminuição adicional na colesterolemia. Tem ação intensamente sinérgica, quando usado associadamente às estatinas em suas doses menores (10 mg para todas), levando a reduções de até 50 a 60% no LDL-c<sup>15-18</sup>. Até o momento, as avaliações citadas acima tiveram como objetivo verificar a segurança e a tolerabilidade deste fármaco, não ultrapassando 12 semanas o seguimento dos pacientes expostos. Embora pareça bastante seguro e eficaz, é preciso mais tempo de seguimento para se poder indicá-lo como substituto de outros hipolipemiantes. No entanto, há situações nas quais o ezetimibe pode ser alternativa interessante, como, por exemplo, quando há intolerância à estatina e essa tem que ser reduzida, situação na qual a estatina pode ser associada com ezetimibe<sup>15-18</sup>, ou nos casos em que as estatinas, fibratos e o ácido nicotínico não são tolerados pelo paciente. A seguir as indicações para redução do LDL-c.

Associada a 10 mg de estatina (qualquer), quando há intolerância a doses maiores.

#### **Grau de recomendação IIa, nível de evidência B<sup>15-18</sup>**



Na impossibilidade do uso de outros hipolipemiantes, inclusive estatina.

### **Grau de recomendação I, nível de evidência C**

**2.1.3- Bloqueadores betadrenérgicos:** Os bloqueadores betadrenérgicos são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da DAC, pois reduzem a mortalidade cardiovascular, a isquemia e a angina do peito. Os estudos que avaliaram os efeitos dos bloqueadores betadrenérgicos na redução de mortalidade incluíram somente pacientes após o infarto agudo do miocárdio. As metanálises desses estudos randomizados mostraram que o uso precoce dos bloqueadores betadrenérgicos, após o infarto do miocárdio, reduz a mortalidade cardíaca, e esses benefícios se estendem quando a terapêutica é mantida após a alta hospitalar<sup>19,20</sup>.

DAC e infarto prévio

### **Grau de recomendação I, nível de evidência A**<sup>19,20</sup>

DAC sem infarto prévio, com ou sem disfunção ventricular isquêmica

### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**

**2.1.4- Inibidores da enzima conversora de angiotensina:** Os benefícios dos inibidores da enzima conversora de angiotensina no tratamento da DAC foram comprovados a partir de ensaios clínicos que incluíram pacientes assintomáticos com fração de ejeção reduzida<sup>21</sup> e indivíduos com disfunção ventricular após infarto agudo do miocárdio<sup>22,23</sup>. Nos indivíduos com maior risco, há benefício demonstrado de redução de mortes e eventos, especialmente na presença de diabetes mellitus<sup>24,25</sup>. A melhora do perfil hemodinâmico, perfusão subendocárdica e estabilização de placas ateroscleróticas são as bases que justificariam seu uso de rotina em todos os pacientes com DAC, independentemente de infarto do miocárdio prévio, de diabetes mellitus ou disfunção ventricular. Recentemente, o estudo EUROPA<sup>26</sup>, randomizado e duplo-cego, mostrou que o inibidor de enzima conversora de angiotensina-1, perindopril, reduziu o desfecho primário combinado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou parada cardíaca), além dos secundários (acidente vascular cerebral e a piora da função renal) em pacientes com DAC (6.110 com perindopril vs 6.108 com placebo medicados em média por 4,2 anos), e, na ausência de insuficiência cardíaca, de disfunção ventricular, independentemente de outros fatores presentes como doença vascular periférica. Mais de 60% deles usavam betabloqueadores, a metade estatina e 92% antiagregante plaquetário. O desfecho maior do estudo reduziu de 10% no grupo placebo para 8% no grupo perindopril, com necessidade de tratar 50 pacientes por quatro anos para evitar um desses eventos. Assim, confirma-se o benefício dos IECAs mesmo em população com DAC considerada de risco menor. Os benefícios são expressivos para os IECAs como classe, e assim consideramos.

De rotina, quando há disfunção ventricular, e/ou insuficiência cardíaca e/ou diabetes melito

### **Grau de recomendação I, nível de evidência A**<sup>21-26</sup>

De rotina em todos os pacientes com DAC

### **Grau de recomendação IIa, nível de evidência B**<sup>26</sup>

## **2.2- Tratamento para reduzir os sintomas e a isquemia miocárdica**

**2.2.1- Bloqueadores betadrenérgicos:** Os bloqueadores betadrenérgicos, isoladamente ou em associação com os nitratos e/ou antagonistas dos canais de cálcio, constituem os medicamentos

de primeira escolha no tratamento da angina estável, além de benefícios quanto à mortalidade e redução de infarto. As propriedades farmacológicas denominadas atividade simpaticomimética, lipossibilidade e cardiosseletividade diferenciam os bloqueadores betadrenérgicos entre si de tal forma que, embora todos eficazes, suas propriedades farmacológicas devem ser adequadas às doenças concomitantes dos pacientes com DAC. Os estudos clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos bloqueadores betadrenérgicos no tratamento da DAC em vigência de sintomas ou de isquemia mensuraram a redução do número de crises de angina, do grau de isquemia e o aumento da tolerância ao esforço físico. No estudo ASSIST–*Atenolol Silent Ischemic Study*<sup>27</sup>, a incidência de episódios isquêmicos registrados pelo eletrocardiograma contínuo de 48h pelo sistema Holter, após quatro semanas de tratamento com atenolol, foi significativamente menor do que no grupo placebo. No grupo atenolol, houve redução significativa de episódios isquêmicos, menor incidência de arritmias ventriculares complexas, menor número de internações, infarto do miocárdio e necessidade da cirurgia de revascularização miocárdica, em pacientes portadores de doença coronariana crônica. O estudo TIBBS–*Total Ischemia Burden Bisoprolol Study*<sup>28</sup> comparou os efeitos do bisoprolol aos da nifedipina em pacientes com isquemia miocárdica silente e/ou sintomática. O número total de episódios isquêmicos, sintomáticos ou assintomáticos, registrados pelo Holter de 48h foi significativamente menor nos pacientes medicados com bisoprolol. No estudo IMAGE–*International Multicenter Angina Exercise Study*<sup>29</sup>, os efeitos do metoprolol foram comparados aos da nifedipina. Indistintamente, os pacientes tratados com metoprolol ou nifedipina tiveram redução do número de crises de angina e aumento do tempo de exercício para o mesmo desnível do segmento ST. Contudo, o grupo tratado com metoprolol conseguiu atingir estágios mais elevados no teste ergométrico. Ress e cols.<sup>30</sup> compararam os efeitos da monoterapia (atenolol ou nifedipina GITS) em pacientes com angina estável. O número de episódios isquêmicos foi registrado pelo Holter de 24h. Os pacientes tratados com atenolol tiveram menor incidência de episódios isquêmicos e a associação medicamentosa (atenolol+nifedipina GITS) não trouxe benefícios adicionais. Stone e cols.<sup>31</sup> compararam os efeitos antiisquêmicos do propranolol AP, diltiazem SR e nifedipina em pacientes com angina estável. A frequência cardíaca e o número de episódios isquêmicos foram registrados pelo Holter de 24h. O propranolol AP foi o mais eficaz em reduzir a frequência cardíaca e o número de episódios isquêmicos. Na população com angina estável, apenas um terço dos episódios isquêmicos são sintomáticos. Davies e cols.<sup>32</sup> compararam os efeitos do atenolol aos do anlodipino na redução da isquemia miocárdica sintomática e silente. Nos episódios isquêmicos sintomáticos registrados pelo Holter, os efeitos de ambos os medicamentos foram satisfatórios e semelhantes, contudo, o atenolol foi mais eficaz na redução da frequência cardíaca. Durante o teste ergométrico, o anlodipino foi mais efetivo, retardando significativamente o tempo para o aparecimento das mesmas alterações isquêmicas. A terapêutica combinada trouxe benefícios adicionais.

Betabloqueadores de rotina para angina do peito de esforço.

### **Grau de recomendação I, nível de evidência B**<sup>27-32</sup>

**2.2.2- Antagonistas dos canais de cálcio:** Os antagonistas dos canais de cálcio constituem um grupo heterogêneo de medicamentos cujos efeitos farmacológicos incluem: relaxamento da mus-

culatura lisa, redução da pós-carga, efeitos inotrópicos negativos (em algumas formulações) e redução do consumo de oxigênio. Os derivados diidropiridínicos (nifedipina, anlodipino e outros), os benzotiazepínicos (diltiazem) e as fenilalquilaminas (verapamil) constituem os três principais subgrupos de antagonistas dos canais de cálcio que bloqueiam especificamente os canais de cálcio tipo L. Os efeitos farmacológicos diferenciam esses três subgrupos quanto à sua capacidade vasodilatadora, redutora da contratilidade miocárdica e redutora da velocidade de condução do impulso no nó atrioventricular. O verapamil reduz a condução atrioventricular, tem efeito inotrópico negativo, relaxa a musculatura lisa vascular, aumentando o fluxo coronariano e reduzindo a pós-carga. As diidropiridinas relaxam a musculatura lisa vascular, não modificam a velocidade da condução atrioventricular e, por mecanismos reflexos, aumentam a frequência cardíaca. O diltiazem tem efeitos similares aos do verapamil, exceto a depressão miocárdica, que é menos intensa no subgrupo benzotiazepínico. Distintamente dos bloqueadores betadrenérgicos, os antagonistas dos canais de cálcio não reduziram a mortalidade quando utilizados após o infarto do miocárdio, embora se mostrem bastante eficazes na redução da isquemia miocárdica, tanto a angina do peito, quanto a isquemia silenciosa<sup>29,36</sup> e também na angina vasoespástica<sup>38,39</sup>. Há também acréscimo na melhora dos sintomas anginosos com o uso combinado desses fármacos com um betabloqueador<sup>30,32,40</sup>. Os preparados farmacológicos de curta duração têm sido proscritos no tratamento da angina estável. Salvo quando especificado, as indicações abaixo são válidas tanto para os diidropiridínicos de ação prolongada, quanto para o diltiazem e o verapamil.

Na angina estável vasoespástica

(diidropiridínicos de ação prolongada, verapamil e diltiazem)

**Grau de recomendação I, nível de evidência B<sup>38,39</sup>**

Na contra-indicação absoluta do uso de betabloqueadores

(Preferentemente verapamil e diltiazem)

**Grau de recomendação I, nível de evidência B<sup>33-40</sup>**

Diidropiridínico associado ao betabloqueador, quando este não controlar a angina

**Grau de recomendação I, nível de evidência B<sup>33-40</sup>**

Diltiazem associado ao betabloqueador, quando este não controlar a angina

(com cuidado, por poder levar a bradicardias intensas)

**Grau de recomendação IIb, nível de evidência B<sup>40</sup>**

Diidropiridínicos de ação rápida e curta

**Grau de recomendação III, nível de evidência B**

**2.2.3- Nitratos:** Os nitratos sublinguais de ação rápida exercem efeitos farmacológicos imediatos (1 a 3min após a sua dissolução) e os efeitos vasodilatadores perduram durante 30 a 45min. O alívio dos sintomas advém da venodilatação, redução da pós-

carga e dilatação coronariana. O uso contínuo de nitratos de ação prolongada induz à tolerância medicamentosa, que pode ser contornada através de prescrições assimétricas, evitando o uso de nitratos por um período superior a 8 horas diárias. Nos estudos ISIS-4<sup>41</sup> e GISSI-3<sup>42</sup>, os nitratos não modificaram a morbimortalidade 4 a 6 semanas após o infarto do miocárdio. Os nitratos de ação rápida e curta duração continuam sendo a primeira opção para tratar as crises anginosas. Os nitratos de ação prolongada, por via oral, devem ser reservados para o tratamento dos pacientes que continuam sintomáticos a despeito do uso de bloqueadores betadrenérgicos e/ou antagonistas dos canais de cálcio<sup>43-46</sup>. Os nitratos de ação prolongada por via transdérmica devem ser reservados para situações agudas (por exemplo, perioperatório de cirurgia não cardíaca).

Para tratar a crise de angina, forma sublingual ou spray.

**Grau de recomendação I, nível de evidência C**

Preparações de ação prolongada em pacientes sintomáticos, mesmo betabloqueados.

**Grau de recomendação I, nível de evidência B<sup>43-46</sup>**

Preparações de ação prolongada, como monoterapia na intolerância ao betabloqueio

**Grau de recomendação IIa, nível de evidência B<sup>43-46</sup>**

**2.2.4- Trimetazidina:** A trimetazidina é uma substância com efeitos metabólicos e antiisquêmicos sem qualquer efeito na hemodinâmica cardiovascular. Seus benefícios têm sido atribuídos a: 1) preservação dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP) e da fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual<sup>47</sup>, 2) redução da acidose<sup>48</sup>, sobrecarga de cálcio<sup>49</sup> e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia<sup>50</sup> e 3) preservação das membranas celulares. A administração deste agente não modifica a frequência cardíaca e a pressão arterial durante o repouso ou esforço físico, podendo ser utilizado como monoterapia<sup>51,52</sup> ou em associação com outros medicamentos. Vários estudos mostraram que sua associação com bloqueadores betadrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio reduziu a angina e a isquemia induzida pelo esforço físico<sup>52-54</sup>. Os resultados desta associação foram superiores à monoterapia. A trimetazidina também pode ser utilizada isoladamente e seus efeitos benéficos foram semelhantes aos da monoterapia com bloqueadores betadrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio no tratamento da angina crônica estável.

Associado a outros antianginosos ou substituindo nitrato de ação prolongada, em pacientes ainda sintomáticos mesmo com terapia otimizada e múltipla.

**Grau de recomendação IIa, nível de evidência B<sup>51-54</sup>**

Uso como terapia única ou associada aos nitratos, na intolerância aos betabloqueadores e antagonistas de cálcio.

**Grau de recomendação IIb, nível de evidência C**



## Referências

- III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(supl.III):1-48.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
- Juul MS, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;334:1084-9.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Gershlick AH, for the Classics Investigator. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
- A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients of risk of ischemic event. *Caprie Steering Committee.* *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation.* 2000;101:590-3.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA.* 1999;282:2058-67.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefit: Impact of Statin Trials. *Circulation.* 1998;97:946-52.
- Ross SD, Allen IE, Connelly JE, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:1793-802.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1407-8.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
- Jeu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther.* 2003;25:2352-87.
- Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:309-19.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2125-34.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003;91:418-24.
- Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107:2409-15.
- Yusuf S, Peto L, Collins R, et al. Blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7.
- Knight EL, Glyn Mc, Intyre KM, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of the heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Mayer LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
- Swedberg K, Held P, Kjekshe J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) *N Engl J Med.* 1992;327:678-84.
- Yusuf S, Sleight P, Dagenais G, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events on high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;147-53.
- Byrjorholt I, Andersson FL, Kahan T, et al. The cost-effectiveness of ramipril in the treatment of high risk of cardiovascular events: a Swedish sled study of the HOPE study. *J Intern Med.* 2002;251:508-17.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:755-7.
- Pepine CS, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Atenolol Silent Ischemia Study (ASSIST) *Circulation.* 1994;90:762-8.
- Von Armin T. For the TIBBS Investigators. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:20-4.
- Savonto S, Ardissim D, Egstrup K, et al. International Multicenter Angina Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:311-6.
- Ress - Jone DI, Oliver IM. A Comparison of the antianginal efficacy of nifedipine alone and the fixed combination of atenolol and nifedipine. *British Journal of Clinical Practice* 1994;48:174-7.
- Stone PH, Gibson RS, Glasson SP, et al. Comparison of Propranolol, Diltiazem, and Nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. Differential effects on ambulatory ischaemia exercise performance and anginal symptoms. The ASIS Study Group. *Circulation* 1990;82:1962-72.
- Davies RF, Habibe H, Klinke WP, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination in myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:619-25.
- Vincenzi M, Braitto E, Cappelletti F, et al. Verapamil in effort angina: a multi-centre study. *G Ital Cardiol.* 1982;12:660-5.
- Hopkinson ND, Hui KP, Smith MP, Hollinrake K. A comparison of sustained release verapamil versus atenolol for 24 h protection from exercise-induced angina pectoris. *Eur Heart J.* 1991;12:1273-7.
- Findlay IN, MacLeod K, Gillen G, Elliott AT, Aitchison T, Dargie HJ. A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. *Br Heart J.* 1987;57:336-43.
- Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, Ryan TJ, Klein MD. The efficacy and safety of high-dose verapamil and diltiazem in the long-term treatment of stable exertional angina. *Clin Cardiol.* 1984;7:648-53.
- Johnston DL, Lesoway R, Humen DP, Kostuk WJ. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, crossover study. *Am J Cardiol.* 1985;55:680-7.
- Johnson SM, Maurison DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med.* 1981;304:862-6.
- Turitto G, Pezzella A, Prati PL. Diltiazem in spontaneous angina: comparison with nifedipine and verapamil. *G Ital Cardiol.* 1985;15:1079-84.
- Strauss WE, Parisi AF. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris. *Circulation.* 1985;71:951-7.
- ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345:669-85.
- Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:337-44.
- Markis JE, Gorlin R, Mills RM, Williams RA, Schweitzer P, Ransil BJ. Sustained effect of orally administered isosorbide dinitrate on exercise performance of patients with angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1979;43:265-71.
- Uberbacher HJ, Steinorth G, Glocke M, Abshagen U. An open, long-term, multicentre study of the anti-anginal efficacy and safety of isosorbide 5-mononitrate at low doses in patients with coronary heart disease. *Pharmatherapeutica.* 1983;3:331-41.
- Berkenboom GM, Sobolski JC, Degre SG. Oral sustained-release nitroglycerin in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized crossover trial. *Am J Cardiol.* 1984;53:15-7.
- Cerri B, Grasso F, Cefis M, Pollavini G. Comparative evaluation of the effect of two doses of Nitroderm TTS on exercise-related parameters in patients with angina pectoris. *Eur Heart J.* 1984;5:710-5.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain A tiolase. *Circ Res.* 2000;86:580-88.
- Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol.* 1998;82:42k-49k.
- Kay L, Fenelli C, Aussetat J, et al. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function. *Am J Cardiol.* 1995;76:45B-49B.
- Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20:148-151.
- Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:279-88.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis.* 2003;14:171-9.
- Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:898-901.
- Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart.* 1997;78:353-7.



## 3- Tratamento com medidas invasivas

### 3.1- Cirurgia de revascularização direta

A revascularização direta do miocárdio, utilizando enxertos para as artérias coronárias, a partir da aorta ou mesmo utilizando a própria artéria nativa, revolucionou o tratamento da angina do peito na década de 1970. Desde então, inúmeros estudos foram realizados com o intuito de identificar os indivíduos que, mesmo tendo pouca limitação diária pela angina do peito e até sendo assintomáticos, poderiam se beneficiar com a revascularização, aumentando o tempo de vida e ampliando o tempo sem eventos coronários. Recentemente publicada, a Diretriz da Cirurgia de Revascularização Miocárdica<sup>1</sup> contempla as técnicas do procedimento, as alternativas e o que se pratica na atualidade, além de também revisar, de forma sumária, os estudos clássicos, comparando as estratégias do tratamento cirúrgico vs tratamento clínico vs cardiologia intervencionista<sup>2-5</sup>. Todavia, é necessário considerar dois outros estudos de fundamental importância, realizados em nosso país com a nossa população. O primeiro é o estudo MASS<sup>6</sup>, em que pacientes uniarteriais com angina estável, com lesão proximal na artéria interventricular anterior e função ventricular normal foram randomizados para um dos três tratamentos: clínico, cirúrgico ou angioplastia. O segundo, o estudo MASS-II<sup>7</sup>, com o mesmo delineamento do primeiro, com pacientes multiarteriais e, no braço do tratamento por angioplastia, na maioria dos casos (>70%) com a colocação de *stents*. Por último, o subestudo do MASS-II<sup>8</sup>, sobre custos, revelando menor custo com a estratégia inicial de tratar só clinicamente os pacientes, comparativamente aos dois outros tratamentos, no primeiro ano de seguimento. Considerando em conjunto esses conhecimentos, serão colocadas, de forma resumida, as indicações das situações mais comuns, baseadas primordialmente na anatomia coronariana, na função do ventrículo esquerdo, provas funcionais de isquemia e nos sintomas. Sua indicação ocorre para aliviar sintomas, melhorar a tolerância para as atividades físicas ou, em alguns subgrupos de pacientes, aumentar o tempo de vida dos pacientes e até reduzir as chances de um infarto do miocárdio. Os problemas mais preocupantes relacionados com os procedimentos invasivos são: infecção perioperatória (principalmente mediastino e/ou respiratória, no caso de operações), quadros de AVC, disfunções gerais, infarto peri ou pós-operatório e necessidade de novo procedimento. As indicações para o procedimento de revascularização devem ser analisadas no sentido de minimizar a ocorrência desses problemas.

Para efeito de identificação das artérias coronárias principais, serão utilizadas as seguintes abreviações: DA para artéria interventricular anterior, Cx para artéria circunflexa, CD para artéria coronária direita.

É importante considerar que, em algumas situações, a opção do tratamento por cateter pode ser alternativa em função da idade, das comorbidades e mesmo por opção do paciente. Isto é fato, principalmente, em virtude de condições anatômicas arteriais extremamente favoráveis aos procedimentos com cateter e novos *stents*, mesmo em pacientes com lesões em várias artérias.

#### **Grau de recomendação: I, nível de evidência A.**

1) Estenose  $\geq 50\%$  em tronco de coronária esquerda ou na situação de tronco equivalente (DA e Cx no óstio, ou antes da saída

de ramos importantes)<sup>9</sup>; 2) estenoses proximais nos três vasos principais, principalmente nos pacientes com FE < 50%, ou com prova funcional mostrando isquemia moderada a importante<sup>9</sup>;

#### **Grau de recomendação: I, nível de evidência B.**

3) Estenose em dois vasos principais, com lesão proximal de DA, em pacientes com FE < 50%, ou com prova funcional com isquemia de grau moderado a importante<sup>10</sup>; 4) estenoses em uma ou duas artérias principais, sem envolvimento da DA, mas com prova funcional com isquemia de grau importante<sup>11</sup>;

#### **Grau de recomendação: I, nível de evidência C.**

5) Angina incapacitante, com qualquer número de artérias envolvidas, esgotadas todas as opções terapêuticas não invasivas, mesmo sendo artéria secundária, e na impossibilidade técnica de tratamento por cateter; 6) estenoses em uma ou duas artérias, sem comprometimento da DA, após evento de morte súbita reanimada ou taquicardia ventricular sustentada.

#### **Grau de recomendação: IIa, nível de evidência C.**

7) Estenoses de artérias e enxertos em pacientes já operados, com isquemia ao menos moderada em testes funcionais ou angina incapacitante, com comprometimento do enxerto para a DA e na impossibilidade técnica de tratamento com cateter.

#### **Grau de recomendação: III, nível de evidência C.**

8) Assintomáticos, com função ventricular normal e sem áreas extensas de isquemia, especialmente sem comprometimento proximal da DA; 9) uma ou duas artérias comprometidas, exceto DA proximal, sem nenhuma área importante de isquemia em teste funcional; 10) lesões moderadas (entre 50 a 60%), exceto tronco de coronária esquerda, sem isquemia pelo menos moderada, demonstrável em teste funcional; 11) lesões insignificantes (<50%).

### 3.2- Revascularização por Cateter: indicações clínicas

As intervenções coronarianas percutâneas (ICP) são frequentemente utilizadas para o tratamento de pacientes com angina estável crônica. Desde a primeira angioplastia coronariana, realizada em 1977 por Gruentzig<sup>12</sup>, inicialmente idealizada para o tratamento de lesões uniarteriais, o número de ICP tem aumentado exponencialmente no Brasil<sup>2</sup>. Este aumento se deve principalmente ao aprimoramento técnico e tecnológico, principalmente com o advento dos *stents* coronarianos. Com a sua utilização, os procedimentos tornaram-se mais seguros, reduzindo significativamente as complicações relacionadas à intervenção. Em pacientes com angina estável crônica, as ICP obtêm sucesso angiográfico próximo de 100%, com taxas de complicações maiores (infarto do miocárdio, necessidade de cirurgia de urgência e óbito) abaixo de 1%<sup>12-16</sup>.

Em comparação com a cirurgia de revascularização miocárdica, as ICP apresentam como vantagens uma menor morbidade, retorno mais rápido às atividades habituais, além da possibilidade de realização de múltiplas intervenções em um mesmo paciente, sem aumento das complicações<sup>17</sup>. Os índices de reestenose coronariana têm se reduzido consideravelmente desde o início das ICP, quando o tratamento intervencionista era realizado apenas com o balão. Houve



um decréscimo de cerca de 30 a 40% para 10 a 25% com a introdução dos *stents* convencionais<sup>13,18,19</sup>. Mais recentemente, estes índices atingiram níveis inferiores a 5% com os *stents* revestidos com fármacos, principalmente a rapamicina<sup>20, 21</sup> e o paclitaxel<sup>22</sup>.

Tal qual a cirurgia de revascularização, as indicações de ICP em pacientes com angina estável crônica dependem principalmente da sintomatologia dos pacientes e da área de miocárdio em risco. A proposta de um tratamento invasivo em relação ao tratamento clínico em pacientes sintomáticos baseia-se no aumento da sobrevida e, muito mais freqüentemente, na melhoria da qualidade de vida. Já em pacientes assintomáticos, a indicação de tratamento invasivo, cirúrgico ou percutâneo, deve ser restrita à evidência de acréscimo na sobrevida. De uma maneira geral, as maiores evidências em estudos clínicos que comparam a ICP com a CRM e o tratamento clínico são em pacientes sintomáticos.

**3.2.1- Pacientes uniarteriais:** Os pacientes uniarteriais possuem um excelente prognóstico, com mortalidade anual menor que 1%<sup>23</sup>. Entretanto, podem ter angina persistente e capacidade funcional diminuída, a despeito da necessidade de uso contínuo de medicação anti-anginosa. Os estudos randomizados e controlados do início da década de 90 que compararam o tratamento clínico isolado com as ICP falharam em demonstrar superioridade do tratamento percutâneo sobre o tratamento clínico em relação à ocorrência de infarto do miocárdio e nas taxas de mortalidade. No entanto, o tratamento com ICP diminuiu substancialmente os sintomas anginosos e melhora a capacidade funcional, além de diminuir o número de internações subseqüentes com necessidade de revascularização, inclusive nos idosos<sup>23-29</sup>. Portanto, o tratamento com ICP, se anatomicamente factível, tem as seguintes indicações:

**Grau de recomendação: I, nível de evidência A**

a) pacientes com angina estável e com sintomas anginosos não controlados por medicamentos;

**Grau de recomendação: I, nível de evidência B**

b) pacientes assintomáticos ou com qualidade de vida aceitável com tratamento medicamentoso, quando associado a uma grande área de miocárdio em risco;

**Grau de recomendação: IIa, nível de evidência B**

c) pacientes assintomáticos com lesão isolada de descendente anterior e

**Grau de recomendação: III, nível de evidência C**

d) pacientes assintomáticos, sem acometimento da artéria descendente anterior, que não possuam uma importante área de miocárdio em risco.

**3.2.2- Pacientes biarteriais:** Poucos estudos compararam o tratamento medicamentoso com as ICP em biarteriais. Na sub-análise do estudo ACME, de uma maneira geral, não houve nenhum ganho com a realização de angioplastia com balão em pacientes biarteriais<sup>30</sup>. No entanto, não há estudo clínico que compare a moderna ICP com o atual tratamento medicamentoso. Os estudos clássicos, que compararam a CRM com o tratamento medicamentoso da época, demonstraram um ganho na sobrevida em pacientes biarteriais com envolvimento da artéria descendente anterior, principalmente aqueles com disfunção ventricular esquerda<sup>30,31</sup>. Os estudos mais recentes, que confrontaram os resultados da CRM com os da ICP com *stents* em multiarteriais, demonstram que as duas modalidades de intervenção exibem resultados semelhantes em relação à sobrevida tardia e taxas de infarto do miocár-

dio, tendo a diferença, basicamente, se relacionado a um maior número de revascularização subseqüente nos pacientes submetidos a ICP<sup>17,32</sup>. Portanto, as ICP são uma alternativa à CRM em pacientes biarteriais, conforme está abaixo:

**Grau de recomendação: I, nível de evidência B**

a) com envolvimento da artéria descendente anterior, sintomáticos ou não, com função ventricular normal e não diabéticos; b) sem lesão significativa na descendente anterior, quando associado a uma grande área de miocárdio em risco ou moderada área de miocárdio em risco e

**Grau de recomendação: IIa, nível de evidência B**

c) sem lesão significativa na descendente anterior, quando associado a moderada área de miocárdio em risco.

**3.2.3- Pacientes triarteriais:** Os estudos randomizados que compararam o tratamento medicamentoso com a CRM demonstraram que pacientes triarteriais, sintomáticos ou não, com envolvimento da artéria descendente anterior e com disfunção ventricular esquerda tiveram um ganho na sobrevida tardia quando submetidos à cirurgia<sup>33</sup>. Como esse subgrupo de pacientes não teve representatividade nos estudos randomizados que compararam a CRM com as ICP, não é possível assumir que, nesses pacientes de muito alto risco, as ICP são uma alternativa para cirurgia.

**Grau de recomendação: III, nível de evidência C**

Pacientes com lesões nas três artérias principais com disfunção ventricular (FE < 0,40%); pacientes sintomáticos e triarteriais têm uma sobrevida maior quando submetidos a CRM, mesmo na ausência de lesão na artéria descendente anterior e na presença de função ventricular normal<sup>33</sup>. Portanto as ICP são uma alternativa à CRM em:

**Grau de recomendação: I, nível de evidência B**

Pacientes triarteriais com boa função ventricular, quando houver uma anatomia favorável à ICP.

**3.2.4- Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda:** Apesar do ganho na sobrevida de pacientes com lesão significativa (>50%) no TCE com a CRM em relação ao tratamento clínico, não existe estudo randomizado que demonstre resultados semelhantes com as ICP.

**Grau de recomendação: III, nível de evidência C**

Pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda (TCE).

Talvez, com o advento dos *stents* farmacológicos, esta questão possa ser mais bem explorada. Já em pacientes com lesão no TCE protegido por enxerto arterial ou venoso, as ICP com *stents* têm uma indicação mais fundamentada.

**Grau de recomendação: I, nível de evidência C**

Pacientes com lesão de tronco, já operados, e protegidos por enxerto(s).

**Grau de recomendação: IIa, nível de evidência C**

Como alternativa, em pacientes com lesão no TCE não protegido, mas que possuem alto risco para CRM

**3.2.5- Pacientes diabéticos:** Os pacientes diabéticos têm um prognóstico distinto dos não diabéticos em relação à doença coronariana e o mesmo se refere às ICP<sup>34</sup>. Em pacientes diabéticos e uniarteriais, as ICP podem ser realizadas quando houver uma anatomo-

mia favorável, ressaltando que os diabéticos possuem uma maior taxa de reestenose da lesão alvo em relação aos não diabéticos.

Dos ensaios clínicos que compararam a ICP com balão versus CRM em pacientes multiarteriais<sup>35,36</sup>, somente o estudo BARI<sup>35</sup> evidenciou índice maior de reestenose nos pacientes diabéticos submetidos à ICP com balão. Com a introdução dos *stents* coronarianos houve uma queda nas taxas de reestenose e revascularização da lesão alvo nos pacientes diabéticos. No entanto, na subanálise dos diabéticos do estudo randomizado ARTS<sup>6</sup> (ICP com *stents* vs CRM em multiarteriais), observou-se uma menor mortalidade ao fim de um ano nos pacientes submetidos a CRM (3,1% vs 6,3%). Já os pacientes submetidos a CRM apresentaram maior incidência de acidente vascular cerebral (6,3% vs 1,8%). Portanto, em diabéticos, é preciso fazer a ressalva das maiores taxas de reestenose da lesão alvo e a opção entre CRM e ICP deve ser individualizada. Com os *stents* farmacológicos (sirolimus e paclitaxel), observa-se uma importante queda nas taxas de reestenose e revascularização da lesão alvo nos diabéticos<sup>20,21,37</sup>. Tais observações decorrem de análise de subgrupos em estudos que não foram desenhados para comparar ICP com CRM, sendo então necessários ensaios clínicos específicos antes que qualquer recomendação seja feita. Mas as ICPs podem ser realizadas conforme:

**Grau de recomendação: I, nível de evidência C**

Em pacientes uniarteriais;

**Grau de recomendação: IIa, nível de evidência B**

Multiarteriais, preferencialmente biarteriais, com função ventricular normal.

De uma forma resumida e simplificada, é possível verificar, nos quadros III, IV e V a seguir, as recomendações e respectivas evidências para as duas técnicas de revascularização.

### 3.3- Novas abordagens terapêuticas

**3.3.1- Terapia gênica:** Com o acúmulo de informações sobre crescimento vascular e citocinas angiogênicas e o desenvolvimento paralelo de vetores mais eficientes, inúmeros grupos de pesquisa passaram a testar a hipótese de que a transferência gênica de fatores de crescimento seria capaz de amenizar os danos decorrentes da isquemia (miocárdica ou periférica) em modelos experimentais, por estimulação ao crescimento vascular. A estratégia terapêutica para a revascularização de tecidos hipoperfundidos mediante o uso de fatores de crescimento recebeu o nome de angiogênese terapêutica<sup>38</sup>.

Até março de 2003, 19 ensaios clínicos de terapia gênica estavam registrados no *Office of Biotechnology Activities of the National Institutes of Health* dos Estados Unidos, para o tratamento da doença arterial coronariana crônica.

Losordo e cols.<sup>39</sup>, Rosengart e cols.<sup>40</sup> e Symes e cols.<sup>41</sup> apresentaram os resultados iniciais da transferência gênica do VEGF por injeção intramiocárdica direta em pacientes portadores de DAC considerada “inoperável”, com melhora sintomática e redução da área de isquemia miocárdica no seguimento de 2 meses. Mais recentemente, estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em angiogênese terapêutica foram publicados<sup>42,43</sup>. A despeito dos resultados divulgados até o momento apontarem para um potencial benefício da angiogênese terapêutica para o trata-

**Quadro III - Classes e níveis de evidência comparativas entre angioplastia coronariana e tratamento cirúrgico**

| Pacientes com lesão em um vaso (uniarteriais)<br>Características do paciente          | Cirurgia | Angioplastia |
|---|----------|--------------|
| Com sintomas, apesar do tratamento médico otimizado*                                  | I/A      | I/A          |
| Assintomático, com grande área isquêmica ou com disfunção do VE**                     | I/A      | I/B          |
| Obstrução proximal de artéria interventricular anterior (DA)                          | IIa/A    | IIa/A        |
| Assintomático, sem área isquêmica, sem disfunção do VE e sem obstrução proximal de DA | III/C    | III/C        |

(\*) independente da presença de isquemia e/ou viabilidade miocárdica; (\*\*) implica ter viabilidade miocárdica

**Quadro IV - Classes e níveis de evidência comparativos entre angioplastia coronariana e tratamento cirúrgico**

| Pacientes com lesão em dois vasos (biarteriais)<br>Características do paciente | Cirurgia | Angioplastia |
|--|----------|--------------|
| Com obstrução proximal de DA independente da presença de isquemia              | I/B      | I/B          |
| Com obstrução de DA na presença de isquemia e/ou de disfunção do VE*           | I/A      | I/A          |
| Sem obstrução de DA, com grande área de isquemia e/ou de disfunção do VE*      | I/B      | I/B          |
| Sem obstrução de DA, com moderada área de isquemia e/ ou de disfunção do VE*   | IIa/B    | IIa/B        |

(\*) implica ter viabilidade miocárdica

**Quadro V - Classes e níveis de evidência comparativos entre angioplastia coronariana e tratamento cirúrgico**

| Pacientes com situações especiais<br>Características do paciente | Cirurgia | Angioplastia |
|--|----------|--------------|
| Tronco CE não protegido (>50%)                                   | I/A      | III/C        |
| Tronco CE protegido (>50%)                                       | IIa/C    | I/C          |
| Tronco CE (>50%) em pacientes sem possibilidade cirúrgica*       | -        | IIa/C        |
| Angina limitante/refratária**                                    | I/C      | I/C          |
| Estenose 50% a 70% s/ isquemia e/ou disfunção VE**               | III/B    | III/B        |

(\*) DPOC/IRC/câncer/sem enxerto; (\*\*) Independente do nº de artérias

mento da DAC, a publicação do *VIVA Trial (vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis)*<sup>44</sup> vem confirmar a necessidade contínua de estudos clínicos, rigorosamente conduzidos, para que se defina, com precisão, os benefícios da terapia gênica. Apenas no seguimento de 6 meses após o tratamento com VEGF recombinante ou placebo, administrado por via intracoronariana, em 178 pacientes com DAC crônica, inoperáveis, foi observada redução significativa dos sintomas de angina (melhora da classe funcional), com apenas uma tendência favorável nos resultados objetivos do TE.

**Grau de recomendação: Não há recomendação para este tratamento até o momento.**

**3.3.2- Terapia celular:** Recentemente, por sua capacidade de regeneração tecidual, a utilização terapêutica de células tronco começou a ser investigada em medicina cardiovascular, principal-



mente nas síndromes isquêmicas (miocárdica ou periférica) e na disfunção ventricular esquerda, o que se convencionou chamar de terapia celular. Além das células tronco derivadas da medula óssea ou do sangue periférico, o transplante de mioblastos também tem sido investigado para o tratamento da insuficiência cardíaca. Inicialmente, mostrou-se que, sob condições de crescimento *in vitro* altamente específicas, células tronco podem se diferenciar em cardiomiócitos e células endoteliais vasculares, o que possibilitou o seu emprego em modelos animais de infarto agudo do miocárdio. Apenas muito recentemente, os primeiros relatos de terapia celular em pacientes portadores de DAC começaram a ser publicados. Até junho de 2003, há 6 trabalhos publicados sobre a utilização de células autólogas progenitoras endoteliais em DAC. Os três primeiros relacionaram-se à aplicação destas células no contexto da DAC pós IAM<sup>45-47</sup>. Os demais foram aplicados no contexto da DAC crônica, em pacientes com isquemia sem possibilidade de revascularização pelos métodos convencionais, que receberam células autólogas de medula óssea injetadas no miocárdio por via percutânea através de sistemas de injeção por cateter. O trabalho de Perin e cols.<sup>48</sup>, envolveu 14 pacientes no grupo tratado e 7 pacientes em grupo controle, todos com disfunção ventricular esquerda importante (FE < 40%). Também não foi observado qualquer evento adverso relacionado ao transplante autólogo de células de medula óssea. Houve uma redução significativa de 73% da área isquêmica dos pacientes, avaliada por análise quantitativa por SPECT, enquanto o grupo controle apresentou aumento de isquemia. Esta melhora de perfusão resultou em melhora significativa da função ventricular desses pacientes quando avaliada por ecocardiografia e por ventriculografia invasiva.

Embora a terapia gênica e a terapia celular para a angiogênese terapêutica tenha o seu princípio validado por inúmeros estudos experimentais, há que se atentar, todavia, que, do ponto de vista de aplicabilidade clínica, estas estratégias são essencialmente experimentais, sendo desenvolvidas e aplicadas em grandes centros de pesquisa e assistência, com infra-estrutura adequada para a manipulação de vetores virais/não-virais, células humanas e/ou animais, de pessoal técnico capacitado tanto para a pesquisa básica (biologia molecular e celular) quanto clínico-cirúrgico-intervencionista<sup>49</sup>. Os benefícios relatados nos estudos iniciais foram descritos em séries pequenas de pacientes e somente agora começam as publicações de estudos duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo. Assim, fora do contexto da pesquisa experimental, não há evidências, até o momento, que justifiquem o uso da terapia gênica para o tratamento de portadores de DAC. Antes que estas duas estratégias possam ser rotineiramente incorporadas à prática clínica, inúmeras questões ainda devem ser respondidas. Entre outras, é necessário identificar qual é a citocina angiogênica ou tipo celular mais adequado para o efeito terapêutico desejado; a duração da expressão dos genes transferidos e a sobrevida das células transplantadas quais as vias ótimas de acesso ao miocárdio (endovascular ou cirúrgica) para a transfecção ou transplante celular e como se define o comportamento das células transplantadas em relação ao tecido nativo (acoplamento eletromecânico, contribuição funcional, alteração do remodelamento ventricular). De qualquer maneira, os avanços nestas duas áreas têm sido extraordinários e os esforços plenamente justificados, quando se considera a população de pacientes portadores de DAC que, potencialmente, poderia se beneficiar destas estratégias terapêuticas.

**Grau de recomendação: Não há recomendação para este tratamento até o momento.**

**3.3.3- Revascularização transmiocárdica a laser de CO<sub>2</sub>:** Antes do advento da cirurgia de revascularização direta do miocárdio, as atenções se voltavam para os métodos indiretos de revascularização. Esses procedimentos inspiravam-se nos sinusóides intramiocárdicos, comunicações entre as cavidades cardíacas, o miocárdio e as artérias coronarianas, descritos por Wearn e cols.<sup>50</sup> em 1933. Métodos indiretos de revascularização do miocárdio, como o emprego de tubos em "T"<sup>51</sup> e de agulhas<sup>52</sup>, foram utilizados para formação de canais transmuralis no miocárdio, na tentativa de obter perfusão miocárdica com sangue oxigenado vindo diretamente da cavidade ventricular esquerda. No entanto, esses métodos não tiveram o sucesso esperado.

Dentre as diversas observações que permitiram concluir que o miocárdio pode ser nutrido diretamente por sangue proveniente do ventrículo esquerdo, merece destaque a revisão na anatomia comparativa, na qual se observou que o coração dos répteis recebe sangue oxigenado através de múltiplos canais, originados na cavidade miocárdica<sup>53</sup>. Com base nesses achados, Sen e cols.<sup>54,55</sup> sugeriram a operação denominada *snake heart*. O procedimento consistia na realização de acupuntura transmiocárdica em áreas isquêmicas de coração de animais, tendo registrado melhora na sobrevida e diminuição na área de infarto. Esse estudo adquiriu maior importância ao se considerar que o coração humano, no início da fase embriológica, a exemplo dos corações dos répteis, é suprido diretamente por sangue proveniente do ventrículo esquerdo, através de extensa rede capilar<sup>56</sup>. Com o desenvolvimento das artérias coronarianas, esses capilares usualmente regredem<sup>53</sup>. Entretanto, estudos histológicos realizados em necropsias de recém-nascidos portadores de determinadas anomalias congênitas, como a hipoplasia do ventrículo esquerdo, confirmaram a presença desse padrão embrionário<sup>57</sup>. Nesses casos, foram observadas evidências de fluxo sistólico através dessa circulação embrionária persistente. Apesar desses achados, nunca se comprovou a existência desse tipo de nutrição miocárdica em mamíferos adultos<sup>58</sup>.

O melhor conhecimento da angioarquitetura da circulação coronariana, especialmente dos sinusóides miocárdicos, possibilitou o desenvolvimento de vários procedimentos cirúrgicos visando a revascularização indireta do miocárdio. A operação proposta por Vineberg<sup>59</sup>, em 1946, através do implante de uma ou ambas artérias torácicas internas em meio à musculatura miocárdica, foi a que teve maior repercussão nesta fase, sendo muito utilizada até o início dos anos 70. Esta operação mostrou que havia alguma diferença na circulação miocárdica em relação à de outros órgãos, que permitia a neoformação vascular. Os enxertos implantados estabeleciam conexões nítidas com as coronárias, através de vasos neoformados. Porém, com a evolução das técnicas de atuação direta nas artérias coronarianas, e com a sistematização da revascularização do miocárdio com o uso do enxerto de veia safena, como proposto por Favalaro<sup>60</sup>, os métodos indiretos de revascularização pararam de ser realizados.

A utilização do laser como método de revascularização do miocárdio, iniciado há pouco tempo, teve um desenvolvimento rápido, antes mesmo que as bases científicas desta tecnologia fossem adequadamente conhecidas<sup>61</sup>. Isso ocorreu, provavelmente,

como consequência dos bons resultados observados em vários estudos envolvendo grupos selecionados de doentes que, após serem submetidos a vários procedimentos cirúrgicos ou de angioplastia, foram operados através da revascularização transmiocárdica a laser e não só sobreviveram, mas evoluíram com diminuição ou alívio da angina.

**a- Uso de raios laser no músculo cardíaco:** Desde 1990, o laser de CO<sub>2</sub> vem sendo empregado em corações humanos, visando a revascularização transmiocárdica<sup>62,63</sup>. Nesse período, mais de 4.000 procedimentos utilizando raios laser foram realizados em mais de 80 Serviços de Cirurgia Cardíaca<sup>64</sup>.

No Brasil, a revascularização transmiocárdica a laser foi iniciada, em 1995, por Galantier e cols<sup>65</sup>. No período de abril de 1995 a junho de 1996, esses autores submetem 17 pacientes à revascularização transmiocárdica a laser e, em 2 deles, associaram à revascularização miocárdica convencional. Foram efetuadas, em média, 35 perfurações no ventrículo esquerdo, sendo 31 (90%) eficazes; houve 3 óbitos imediatos e 5 tardios. Três (17,6%) dos pacientes não apresentaram nenhuma melhora da angina e 6 (35%) tiveram melhora de pelo menos 1 a 2 grupos funcionais na classificação da angina. Os autores concluíram que a má condição clínica pré-operatória e a presença de lesão coronariana suboclusiva são fatores que predis põem resultados imediatos desfavoráveis. A presença de circulação colateral proporciona melhores resultados tardios<sup>16</sup>.

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, a revascularização transmiocárdica a laser através do laser de CO<sub>2</sub> foi iniciada em fevereiro de 1998<sup>66</sup>.

**b- Estudos comparativos com laser de CO<sub>2</sub>:** O emprego de raios laser foi aprovado no *Food and Drug Administration* (FDA) americano em 22 de setembro de 1990, para estudos clínicos comparativos. Desde então, seguiram-se diversos protocolos, rigorosamente obedecidos de fase I até fase III.

Os estudos de fase III, que se iniciaram em 1995, objetivaram comprovar, de maneira randomizada, a segurança e a eficácia observadas com a revascularização transmiocárdica a laser na fase II<sup>67</sup>. Foi realizado estudo prospectivo de 192 pacientes, em 12 Centros de Referência em Cirurgia Cardíaca, com vistas a comparar os resultados obtidos com o emprego de raios laser com os do tratamento medicamentoso em pacientes com *angina pectoris*, graus III e IV, não passíveis de tratamento cirúrgico clássico ou angioplastia. A mortalidade no grupo randomizado que recebeu revascularização transmiocárdica a laser foi de 3,3% (3/91) pacientes. O maior fator de mortalidade foi a ocorrência de angina instável nas duas semanas prévias à cirurgia. A idade avançada e a baixa fração de ejeção cardíaca não tiveram influência na mortalidade peri-operatória. A longo prazo, entretanto, a baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo teve efeito negativo na sobrevida do grupo.

O sucesso clínico foi definido pela redução de, no mínimo, duas classes no grau de angina. Ao final de 12 meses, 72% dos pacientes do grupo revascularização transmiocárdica a laser, contra apenas 13% do grupo de tratamento clínico, apresentaram redução significativa nos sintomas de angina ( $p < 0.05$ ). Além disso, 30% dos pacientes do grupo da revascularização transmiocárdica a laser não apresentaram qualquer tipo de angina, a partir do procedimento cirúrgico<sup>68,69</sup>.

**c- Indicações da revascularização transmiocárdica a laser:** Pacientes com intensa angina de peito refratária ao tratamento clínico e não passíveis de angioplastia ou revascularização cirúrgica convencional são os maiores beneficiados com a revascularização transmiocárdica a laser. Esses pacientes, em geral, possuem artérias de pequeno diâmetro e com doença aterosclerótica avançada e difusa.

A experiência do Instituto do Coração, num período de dois anos, consiste de 40 portadores de doença aterosclerótica avançada e difusa, com intensa angina de peito refratária ao tratamento clínico e não passíveis de angioplastia ou revascularização cirúrgica convencional, submetidos à revascularização transmiocárdica com raios laser. Ao final de 12 meses de seguimento, cerca de 87,8% deles obtiveram melhora significativa dos sintomas, com regressão da angina de classes III ou IV, para classes I ou II ( $p < 0,0001$ ) ou assintomáticos. Foram observados 3 (7,5%) óbitos precoces e 2 (5,4%) tardios. A despeito de discreta melhora na função ventricular esquerda, observada pela ressonância magnética e pelo estudo ecocardiográfico, não houve variação no grau de perfusão miocárdica.

**d- Perspectivas futuras:** Esses estudos com revascularização a laser têm criado uma grande expectativa para um grupo crescente de pacientes em estado avançado e difuso da doença aterosclerótica coronariana, para os quais algumas esperanças começam a aparecer. A revascularização transmiocárdica a laser, isolada ou em associação com a operação convencional, pode oferecer bons resultados para esse grupo seletivo de pacientes.

É provável que os caminhos futuros da revascularização transmiocárdica a laser se dirijam para procedimentos que promovam melhora dos sintomas anginosos de modo minimamente invasivo e com redução da morbidade cirúrgica.

Assim, para pacientes com angina refratária, mesmo na vigência de tratamento clínico otimizado e sem possibilidade anatômica de revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica, faz-se a recomendação abaixo.

**Grau de recomendação: IIb, nível de evidência B<sup>68,69</sup>**

### 3.4- Cirurgias em situações especiais

**3.4.1- Doença cérebro-vascular: avaliação sistemática de carótidas:** Embora tenha elevado risco de acidente vascular cerebral (AVC), dentre as intervenções cirúrgicas cardíacas, a revascularização do miocárdio é aquela com menor incidência de AVC como complicação. A incidência média de AVC no período perioperatório da revascularização cirúrgica situa-se entre 2,2 a 3,8%<sup>70, 71</sup> (fig. 1). Além da incidência elevada, esta complicação é responsável por seqüelas definitivas, maior tempo de hospitalização, maior taxa de infecção pós-operatória e maior mortalidade. As taxas de mortalidade mantêm-se 10 vezes mais altas por até um ano em pacientes com esta complicação no pós-operatório de revascularização miocárdica<sup>72-74</sup>.

A fisiopatologia do AVC, nesta situação, depende de muitos fatores que, isolada ou conjuntamente, são responsáveis pela isquemia cerebral. Obstruções ateroscleróticas em artérias intra e extracranianas (carótidas e vertebrais) da circulação cerebral podem ser diretamente responsáveis, como fontes emboligênicas, ou agravar regionalmente o hipofluxo cerebral secundário à hipotensão que

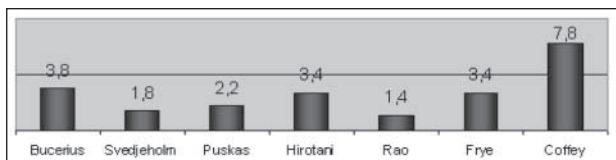


Fig. 1 – Incidência de acidente vascular cerebral após cirurgia de revascularização miocárdica (%).

pode ocorrer durante a operação. No entanto, em apenas 30% dos casos, a etiologia do AVC associado à cirurgia cardíaca está relacionada a lesões obstrutivas de carótidas. Em cerca de 1/3 dos casos, é a embolia de fragmentos de placas de ateroma ou trombos localizados em aorta ascendente que parece ser responsável pela isquemia cerebral<sup>74</sup>. Concorrem ainda para a etiologia do AVC a alteração do mecanismo de auto-regulação do fluxo cerebral desencadeada pela mudança do padrão de fluxo sanguíneo de pulsátil para contínuo durante a circulação extracorpórea, bem como a liberação de êmbolos das câmaras cardíacas, principalmente nos casos de disfunção ventricular importante ou de fibrilação atrial.

Desta maneira, os esforços para diminuir a incidência de AVC não devem se restringir ao rastreamento apropriado de lesões anatômicas nos vasos extracranianos no período pré-operatório. No intra-operatório o tempo e a estratégia para abordagem de aorta ascendente devem ser racionalizados, bem como a duração de circulação extracorpórea (CEC). Ainda no pós-operatório tais cuidados devem permanecer, agora com efetiva anticoagulação, quando indicada.

Para pacientes de maior risco, desde que não haja contra-indicações, deve-se considerar a possibilidade de revascularização miocárdica sem CEC.

**Grau de recomendação: IIa, nível de evidência: B**<sup>71,75-79</sup>

Embora os estudos randomizados recentemente publicados não tenham mostrado diferença estatisticamente significativa na incidência de AVC perioperatório, quando se comparava pacientes submetidos à revascularização miocárdica com CEC àqueles submetidos à revascularização sem CEC, cabe lembrar que eles não têm poder estatístico para tal<sup>75,78,79</sup>, além de ter ocorrido exclusão do subgrupo de pacientes mais críticos, como aqueles com antecedente de AVC recente ou obstrução carotídea detectada ao ultra-som<sup>78</sup>. Em subgrupos de maior risco, as evidências sugerem benefício ainda maior da utilização da técnica sem CEC de revascularização do miocárdio<sup>76,77</sup> do que na população geral<sup>71</sup>.

Especificamente no que diz respeito à avaliação sistemática de carótidas para pacientes com indicação de revascularização do miocárdio, não há consenso estabelecido que normalize sua prática, e vários centros a realizam segundo rotinas próprias. Estes pacientes sempre devem ser submetidos a cautelosa anamnese, procurando informações sobre eventos cérebro-vasculares prévios. No exame físico, obrigatoriamente devem ser pesquisados diminuição ou assimetria de pulso e sopro carotídeo. Na presença de uma destas características, o ultra-som Doppler de carótidas e vertebrais deve ser realizado, visto que estes são fatores de risco independentes para AVC pós-operatório, e o exame físico não tem acurácia suficiente para predizer o grau de obstrução vascular. Estas são as únicas recomendações classificadas como grau I para a realização de exame de imagem complementar.

**Grau de recomendação: I, nível de evidência: B**<sup>70,71,73,75,81-83</sup>

As demais indicações de avaliação pré-operatória com o ultra-som Doppler de carótidas e vertebrais têm menor grau de evidência, porém devem se basear na probabilidade pré-teste de que o exame, ao ser realizado, possa adicionar informações relevantes ao preparo do paciente. Neste sentido, Suematsu e colaboradores identificaram a idade e um evento cérebro-vascular prévio como preditores da presença de obstrução carotídea<sup>80</sup>. Outros trabalhos neste mesmo contexto não tiveram como objetivo estabelecer os fatores de risco para obstrução carotídea, mas para eventos cérebro-vasculares perioperatórios<sup>70-73,81-86</sup>. Foram identificados como fatores de risco para AVC após operação de revascularização miocárdica as seguintes condições: diabetes (OR 1,31<sup>71</sup> e 2,01<sup>81</sup>), doença vascular periférica (OR 1,39<sup>71</sup> e 2,77<sup>81</sup>), hipertensão (OR 1,27<sup>71</sup>), além da idade, presença de sopro carotídeo e/ou evento cérebro-vascular prévio (fig. 2).

Algumas variáveis intra-operatórias, tais como tempo prolongado de CEC (OR 1,42<sup>71</sup>; 4,33<sup>84</sup> e 2,7<sup>82</sup>) e número de enxertos (OR 1,6<sup>73</sup> e 2,8<sup>84</sup>), também foram identificadas como fatores de risco para AVC perioperatório. O único fator relacionado à menor incidência de AVC foi a técnica operatória sem CEC (OR 0,53<sup>71</sup>). A partir deles, de maneira indireta, foram derivadas as recomendações para realizar o ultra-som Doppler de carótidas e vertebrais nos pacientes de maior risco.

#### Indicação para USG-Doppler no pré-operatório de RM:

##### Grau de recomendação: I

- Pacientes com história prévia de AVC ou AIT (nível de evidência B)
- Pacientes com alteração de pulso ou presença de sopro à ausculta de carótida (nível de evidência B)

##### Grau de recomendação: IIa

- Pacientes com mais de 65 anos de idade (nível de evidência B)

##### Grau de recomendação: IIb

- Todos os pacientes no pré-operatório eletivo de revascularização miocárdica (nível de evidência B)

##### Grau de recomendação: III

- Pacientes criticamente instáveis, com indicação de revascularização miocárdica de emergência (nível de evidência C).

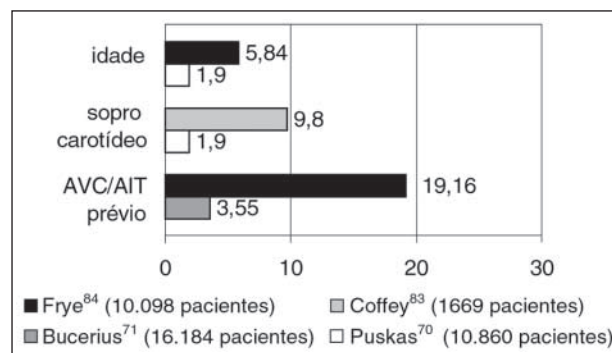


Fig. 2 - Os 3 principais fatores de risco para AVC no pós-operatório de revascularização miocárdica, expressos de acordo com suas "odds ratios", obtidas em estudos representativos<sup>70,71,83,84</sup>. AVC/AIT\*: acidente vascular cerebral/acidente isquêmico transitório.

Quanto à relação entre o grau de obstrução carotídea detectada pelo USG Doppler e o risco de AVC perioperatório, Hirovani e cols. relatam incidência de AVC 4,6 vezes maior para pacientes com obstrução carotídea moderada (definida pelos autores como superior a 75%), em relação a pacientes com obstrução inferior a 50%<sup>72</sup>. Quando essa mesma análise é feita para os pacientes com obstrução maior que 90%, porém sem oclusão completa, o risco de AVC chega a ser 6,18 vezes maior. Já nos casos de oclusão total, esses autores não observaram maior risco de AVC. Ao final da análise dos 472 pacientes do estudo, Hirovani e cols. concluíram que o grau de obstrução carotídea era preditor independente de AVC perioperatório (OR: 6,59, p=0,0068)<sup>72</sup>.

A indicação de endarterectomia de carótida para pacientes em programação eletiva de revascularização miocárdica deve ser multidisciplinar, ou seja, o cardiologista procede ao rastreamento apropriado para seu paciente, conforme já descrito, e, nos casos de obstrução carotídea significativa, deve solicitar avaliação conjunta de especialistas em cirurgia vascular e neurologia. Para pacientes com obstrução carotídea entre 70 e 99%, a incidência de AVC perioperatório chega a ser de 12,5%<sup>3</sup> ou até mesmo entre 11 e 19%, nos casos de estenose superior a 80%<sup>74</sup>. Nos casos de alto risco, a endarterectomia de carótida deve ser realizada por equipe experiente e com baixo índice de complicação em seu serviço. Esta conduta é capaz de diminuir o risco de AVC no perioperatório de revascularização miocárdica subsequente a menos de 4%<sup>5</sup>.

O cronograma destas intervenções, pressupondo-se estabilidade cardíaca e cerebrovascular, costuma ser a endarterectomia, precedendo a revascularização miocárdica em 1 a 7 dias, ou mesmo a realização dos dois procedimentos no mesmo ato anestésico, sendo realizada a endarterectomia imediatamente antes da revascularização miocárdica. Esta última estratégia é segura, tão eficaz quanto o procedimento convencional, desde que seja realizada por equipes de grande experiência nos dois procedimentos e com comprovado baixo índice de complicações, em centros médicos de maior complexidade<sup>86-89</sup>. Do contrário, as taxas de morbi-mortalidade associadas a esta estratégia podem ser altas, como observado por Brown na análise de 226 procedimentos realizados na estrutura norte-americana do Medicare<sup>90,91</sup>.

**3.4.2- Insuficiência vascular periférica:** A insuficiência vascular periférica (IVP) é considerada por alguns autores um preditor independente de morbidade e mortalidade no perioperatório de revascularização miocárdica. Mesh e cols. observaram em seu trabalho que pacientes com IVP apresentaram taxas de complicação não fatal até 3,6 vezes maior do que pacientes sem esta comorbidade (39,7% X 16,7%; OR 3,67, IC: 1,93 - 6,99)<sup>92</sup>. A maioria destas complicações, entretanto, é de natureza sistêmica (pneumonia, sepse, hemorragia, mediastinite, múltiplas) e não relacionada à obstrução vascular periférica. Embora esses pesquisadores não tenham detectado diferença estatisticamente significativa da mortalidade entre os grupos referidos, Birkmeyer e cols. observaram que, no perioperatório de revascularização miocárdica, ela era 2,4 vezes maior nos pacientes com IVP<sup>93</sup>. Após ajuste para outras variáveis, como a idade avançada, a IVP continuou a ser fator de risco para elevada mortalidade (OR 2,03 IC: 1,34-3,07).

Desta maneira, pacientes com IVP, clinicamente manifesta por claudicação intermitente ou diagnosticada por alteração de pulsos periféricos ao exame físico, merecem cautelosa monitorização hemodinâmica, controle de fatores de risco e vigilância infecciosa rigorosa. Cabe ainda lembrar que, nos casos de necessidade de suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico, esses pacientes apresentam contra-indicação relativa ao procedimento, e quando ele for imprescindível, deve ser mantido pelo menor tempo possível, com controle periódico da perfusão distal por exame físico e ultra-som Doppler.

**3.4.3- Pacientes com revascularização progressa:** Frequentemente, a prática médica diária constata o recrudescimento de sintomas anginosos em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Em relação a alguns aspectos da isquemia miocárdica, principalmente terapêuticos, esses pacientes formam um grupo heterogêneo, com conseqüentes implicações na morbi-mortalidade.

A ocorrência de novos episódios de isquemia está relacionada não só à progressão do processo aterosclerótico, que ocorre nas coronárias nativas, como também pela estenose da veia safena produzida pela fibroplasia intimal ou pela própria aterosclerose. A lesão aterosclerótica da ponte de safena é particularmente instável, podendo apresentar uma rápida progressão e oclusão por trombose<sup>94-97</sup>. Dessa forma, a avaliação angiográfica é uma medida diagnóstica mais efetiva, permitindo definir melhor a estratégia que deverá ser adotada, principalmente, nos pacientes que desenvolvem angina crônica estável depois de 5 anos da cirurgia, especialmente quando a isquemia é detectada por outros métodos não invasivos nas áreas irrigadas pelas pontes, ou quando o paciente for portador de múltiplas pontes.

Os poucos estudos que compararam os grupos de pacientes operados ou não, que desenvolvem angina recorrente, indicam um maior risco para a abordagem terapêutica exclusivamente clínica<sup>98</sup>, e, nesses casos, uma reoperação pode melhorar a evolução dos pacientes<sup>98,99</sup>, mesmo sabendo que o risco da segunda operação é maior que o da primeira. Esse estudo mostrou que pacientes, com mais de 5 anos de cirurgia e estenose de safena, tiveram uma melhor sobrevida com a reoperação do que com o tratamento clínico inicial, principalmente nos casos de ponte para DA<sup>99</sup>. Já nos pacientes com menos de 5 anos de cirurgia, a estenose da safena parece não ter melhor taxa de sobrevida com a reoperação, apesar da melhora dos sintomas. Esses mesmos sintomas podem ser suprimidos com angioplastia percutânea<sup>100</sup>, apesar do risco da reestenose estar aumentado e o resultado, a longo prazo, não ser tão bom quanto se fosse numa artéria nativa.

Assim, fica difícil estabelecer um protocolo específico de abordagem terapêutica definitiva para os pacientes com ponte de safena que desenvolvem angina. Para aqueles com múltiplas pontes de safena ou com ponte para DA comprometidas, na ausência de maiores contra-indicações, dá-se preferência para nova revascularização cirúrgica. A despeito da elevada taxa de complicações em pontes de safena, pode-se utilizar a angioplastia e o *stent*<sup>100</sup>.



## Referências

- Diretriz da cirurgia de revascularização miocárdica. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/site/035.pdf>. 1-60.
- RITA Trial Participants - Coronary angioplasty versus coronary artery surgery: the randomized intervention treatment of angina (RITA) Trial 1993; 341: 573-8.
- The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996; 335: 217-25.
- First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty Versus Bypass Revascularization Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet*. 1995; 346: 1179-84.
- Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med*. 1988;319:332-7.
- Hueb WA, Bellotti G, Oliveira AS, et al. The medicine angioplasty or surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1600-5.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1743-51.
- Favarato D, Hueb W, Gersh BJ, et al. First Year Follow-Up of MASS II Study. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the First Year Follow-Up of MASS II Study. *Circulation*. 2003;108 (Suppl 1):I121-3.
- Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS): an observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:513-24.
- Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triple-vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg*. 1987;44:471-86.
- Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 2 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994;Doc. nº. 144.
- Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
- Diretriz de indicações e utilizações das intervenções percutâneas e *stent* intracoronariano na prática clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(supl. I):1.
- Serruys PW, van Hout B, Bonier, et al. A randomized comparison of implantation of heparin coated *stents* with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998;352:673-81.
- Colombo A, Goldberg SL, Almagor Y, Maiello L, Finci L. A novel strategy for stent deployment in the treatment of acute or threatened closure complicating balloon coronary angioplasty. Use of short or standard (or both) single or multiple Palmaz-Schatz *stents*. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1887-91.
- Ilija R, Kolansky D, Setaro J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable and stable angina pectoris: a comparison of immediate success and complications. *Cardiology*. 1992;81:245-50.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001; 344:1117-24.
- Fischman DL, Leon MB, Baim D, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:496-01.
- Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al. Comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary disease. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting *stents*: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with *stent*-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*. 2003;107:559-64.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992;326:10-6.
- Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
- RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet*. 1997;350:461-8.
- Aggressive medical management of coronary artery disease versus mechanical revascularization. Chiquette E, Chilton R. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5:118-23.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70-6.
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J*. 2000;321:73-7.
- Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medial therapy (results of VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty compared to medical Treatment. *Am J Cardiol*. 1998;82:1445-50.
- Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcome for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators.
- Holmes DR Jr, Davis K, Gersh BJ, Mock M, Pettinger MB. Risk factor profiles of patients with sudden cardiac death and death from other cardiac causes. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:524-31.
- Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:965-70.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
- Abizaid A, Kornowski R, Mintz G, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:584-9.
- The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997;336:147]. *N Engl J Med*. 1996;335:217-25.
- King SBI, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med*. 1994;331:1044-50.
- Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-9.
- Höckel M, Schlenger K, Doctrow S, Kissel T, Vaupel P. Therapeutic angiogenesis. *Arch Surg*. 1993;128:423-9.
- Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2002;105:2012-8.
- Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, et al. Six-month assessment of a phase I trial of angiogenic gene therapy for the treatment of coronary artery disease using direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing the VEGF121 cDNA. *Ann Surg*. 1999;230:466-70.
- Symes JF, Losordo DW, Vale PR, Lathi KG, Esakof DD, Mayskiy M, Isner JM. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:830-6.
- Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmur JD, West A, Rade JJ, Marrott P, Hammond HK, Engler RL. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2002; 105:1291-7.



43. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98:2800-4.
44. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. VIVA Investigators. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003;107:1359-65.
45. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-17.
46. C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361:45-6.
47. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410,n.6829:701-5.
48. Perin E, Dohmann HFR, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107:2294-302.
49. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348,n.7:593-600.
50. Wearn JT, Mettier SR, Klumpp TG, Zschiesche LJ. The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart. *Am Heart J*. 1933;9:143-64.
51. Massimo C & Boffy L. Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricle cavity into the coronary circulation. *J Thorac Surg*. 1957;34:257-64.
52. Pifarré R, Jasuja ML, Lynch RD, Neville WE. Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture: a physiologic impossibility. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;58:424-31.
53. Horvath KA, Smith WJ, Laurence RG, Schoen FJ, Appleyard RF, Cohn LH. Recovery and viability of an acute myocardial infarct after transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:258-63.
54. Sen PK, Udwadia TE, Kinare SG, Parulkar GB. Transmyocardial acupuncture: a new approach to myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965;50:181-9.
55. Sen PK, Daulatram J, Kinare SG, Udwadia TE, Parulkar GB. Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. *Surgery*. 1968;64:861-70.
56. March RJ. Transmyocardial laser revascularization: current experience and future direction. *J Clin Laser Med Surg*. 1997;15:301-6.
57. O'Connor WN, Cash JB, Cottrill CM, Johnson GL, Noonan JA. Ventriculocoronary connections in hypoplastic left hearts: an autopsy microscopic study. *Circulation*. 1982;66:1078-86.
58. Tsang JC & Chiu RC. The phantom of "myocardial sinusoids": a historical reappraisal. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1831-5.
59. Vineberg AM. Development of anastomosis between coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J*. 1946;55:17-9.
60. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1968;5:334-9.
61. Okada M, Ikuta H, Shimizu K, Horii H, Nakamura K. Alternative method of myocardial revascularization by laser: experimental and clinical study. *Kobe J Med Sci*. 1986;32:151-61.
62. Mirhoseini M, Cayton MM, Shelgikar S. Transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(Suppl 1A):416A.
63. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon R L, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization with the CO<sub>2</sub> laser: anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J*. 1994;21:220-4.
64. Horvath KA. Transmyocardial laser. In: Franco K L & Verrier E D, eds. *Advanced therapy in cardiac surgery*. Saint Louis: B C. Decker. 1999: 129-34.
65. Galantier M, Moreira GB, Rub RF. Revascularização transmiocárdica a laser. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1996;11:67-74.
66. Oliveira SA, Dallan LAO, Lisboa LA, et al. Revascularização transmiocárdica a laser de CO<sub>2</sub>: experiência clínica inicial. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72:441-50.
67. March RJ & Klontz B. Transmyocardial laser revascularization. In: Cohen, Mack, Fonger & Landreneau, eds. *Minimally invasive cardiac surgery*. Chicago: Quality Medical Publishing, 1999:329-36.
68. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:645-54.
69. March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO<sub>2</sub> laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:12-8.
70. Puskas JD, Winston AD, Wright CE, et al. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1053-6.
71. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:472-8.
72. Hirofumi T, Kameda T, Kumamoto T, et al. Stroke after coronary artery bypass grafting in patients with cerebrovascular disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1571-6.
73. Svedjeholm R, Hakanson E, Szabó Z, Vánky F. Neurological injury after surgery for ischemic heart disease: risk factors, outcome and role of metabolic interventions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:611-8.
74. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation*. 1999;100:1461-80.
75. Verma S, Fedak P, Weisel R, et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: Fundamentals for the Clinical Cardiologist. *Circulation*. 2004;109:1206-1.
76. Sharony R, Bizakis CS, Kanchuger M, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atherosclerotic aortas: a case control study. *Circulation*. 2003;108(suppl II):II-15-II-20.
77. Sergeant P, Wouters P, Meyns B, et al. OPCAB versus early mortality and morbidity: an issue between clinical relevance and statistical significance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:779-5.
78. Khan N, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004;350:21-8.
79. Légaré JF, Buth K, King S, et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation*. 2004;109:887-2.
80. Suematsu Y, Nakano K, Sasako Y, et al. *Heart Vessels*. 2000;15:129-34.
81. Rao V, Christakis GT, Weisel RD, et al. Risk factors for stroke following coronary bypass surgery. *J Card Surg*. 1995;10:468-4.
82. Reed III GL, Singer DE, Picard EH, et al. Stroke following coronary-artery bypass surgery: A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med*. 1988;319:1246-50.
83. Coffey CE, Massey EW, Roberts KB, et al. Natural history of cerebral complications of coronary artery bypass graft surgery. *Neurology*. 1983;33:1416-21.
84. Frye RL, Kronmal R, Schaff HV, Myers WO. Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience. The participants in the Coronary Artery Surgery Study. *Int J Cardiol*. 1992;36:213-21.
85. Gatti G, Cardu G, Lusa AM, Pugliese P. Predictors of postoperative complications in high-risk octogenarians undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:671-7.
86. Lazar HL, Menzoian JO. Coronary artery bypass grafting in patients with cerebrovascular disease. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:968-74.
87. Kaul TK, Fields BL, Wyatt DA, et al. Surgical management in patients with coexistent coronary and cerebrovascular disease. Long-term results. *Chest*. 1994;106:1349-57.
88. Plestis KA, Ke S, Jiang ZD, Howell JF. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass: immediate and long-term results. *Ann Vasc Surg*. 1999;13:84-92.
89. Kaul TK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA. Coexistent coronary and cerebrovascular disease: results of simultaneous surgical management in specific patient groups. *Cardiovasc Surg*. 2000;8:355-65.
90. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Clark PM. Operative and 5-year outcomes of combined carotid and coronary revascularization: review of a large contemporary experience. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:491-7.
91. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg*. 2003;37:32-9.
92. Mesh CL, Cmolik BL, Van Heekeren DW, et al. Coronary bypass in vascular patients: a relatively high-risk procedure. *Ann Vasc Surg*. 1997;1:612-9.
93. Birkmeyer JD, O'Connor GT, Quinton HB, et al. The effect of peripheral vascular disease on in-hospital mortality rates with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Vasc Surg*. 1995;21:445-52.



94. Waller BF, Rothbaum DA, Gorfinkel HJ, Ulbright TM, Linnemeier TJ, Berger SM. Morphologic observations after percutaneous transluminal balloon angioplasty of early and late aortocoronary saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:784-92.
95. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts: morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis*. 1986;6:594-600.
96. Walts AE, Fishbein MC, Sustaita H, Matloff JM. Ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: a mechanism of acute, thrombotic, late graft occlusion. *Circulation*. 1982;65:197-201.
97. Tilli FV, Kaplan BM, Safian RD, et al. Angioscopic plaque friability: a new risk factor for procedural complications following saphenous vein graft interventions (abstract). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(Suppl A):364A.
98. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, et al. Vein graft disease: the clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:831-40.
99. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, et al. The effect of coronary reoperation on the survival of patients with stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:605-12.
100. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:740-7.