

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

CURT VIEIRA NETO

**USO DE ESTATINA E EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES
ADMITIDOS COM SINDROME CORONARIANA AGUDA**

ARACAJU

2015

CURT VIEIRA NETO

**USO DE ESTATINA E EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES
ADMITIDOS COM SINDROME CORONARIANA AGUDA**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito obrigatório para conclusão do curso de graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

ARACAJU

2015

CURT VIEIRA NETO

**USO DE ESTATINA E EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES
ADMITIDOS COM SINDROME CORONARIANA AGUDA**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina como requisito parcial para a obtenção
de título de graduado em Medicina pela
Universidade Federal de Sergipe.

Curt Vieira Neto
Doutorando

Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa
Orientador

Aprovada em: ____/____/____

Prof. Dr^a. Joselina Luzia Menezes Oliveira
Examinadora

“Para se ter sucesso é necessário amar de verdade o que se faz.”

Steve Jobs

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus e a Nossa Senhora de Fátima a oportunidade de realizar esse sonho e por poder compartilhar com todos que amo o final de uma trajetória de muita luta, alegria e sofrimento.

Nada disso se concretizaria se não fossem as pessoas que mais amo no mundo: meus pais, Izaias e Thais. A minha mãe, por nunca desistir de mim e sempre me apoiar em todos os momentos de minha vida, especialmente nessa reta final em que participou efetivamente da realização de meu TCC, muito obrigado mainha!! Ao meu pai, pelo companheirismo e lições de vida, estando sempre ao meu lado. Aos meus irmãos, Thami, Biel e Guigo, pela amizade e todos os momentos de alegria que me proporcionaram. Obrigado família!!

Aos meus amigos e minha namorada pelo apoio incondicional ao longo dessa conclusão de curso. Com vocês ao meu lado tudo fica mais fácil!!

A Dr. Sousa por sugerir, orientar e ajudar no trabalho. Obrigado pela paciência e tempo dispensado para realização do projeto.

A Dr. Kleber B. A. Martins, pela ajuda crucial na realização da estatística. Pela paciência e tempo dispensado na análise dos dados e pelo apoio na elaboração e revisão do artigo. Sem seu auxílio e positividade minha trajetória seria muito mais árdua e tortuosa.

Ao Hospital São Lucas e ao São Lucas Cardio, por permitir e prover estrutura para que a pesquisa fosse realizada.

Aos pacientes, razão principal do nosso esforço, por permitirem que esse estudo fosse realizado, mesmo num momento delicado da sua saúde, fornecendo dados relevantes.

A todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram algum dia para a realização dessa monografia, meu MUITO OBRIGADO!

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1 – Classificação de Killip e Kimbal	26
---	----

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1. Características Clínicas dos Pacientes de acordo com e sem o uso Prévio de Estatina.....	65
--	----

Tabela 2. Características referentes a apresentação clínica, aos exames laboratoriais e condutas intra-hospitalares de acordo com uso prévio de estatina.....	66
---	----

Tabela 3. Características dos resultados intra-hospitalar de acordo com uso prévio de estatina.....	67
---	----

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Figura 1. Características das Síndromes Coronarianas Agudas de acordo com o uso Prévio de Estatina.....	68
Figura 2. Correlação entre uso prévio de estatina e diagnóstico.....	69
Figura 3. Correlação entre Uso de Estatina Prévio e Elevação de CK-MB.....	70
Figura 4. Correlação entre Uso de Estatina Prévio e Elevação de Troponina.....	71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AE	Átrio Esquerdo
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Angina Instável
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CK	Creatinofosfoquinase
CK-MB	Creatinofosfoquinase, fração MB
CURE	<i>Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial</i>
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DECODE	<i>Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe</i>
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ECM	Evento Cardíaco Maior
ECOLAB	Laboratório de Ecocardiografia do Hospital São Lucas
FA	Fibrilação Atrial
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HNF	Heparina não-fracionada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do

	segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
ICTUS	<i>Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes</i>
IL-1	Interleucina-1
IMC	Índice de Massa Corporal
ISIS	<i>International Study of Infarct Survival</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NO	Óxido Nítrico
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio 1
PCR	Proteína C Reativa
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SOLAR	São Lucas Registro de Síndromes Coronárias Agudas
STENO-2	<i>Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in type 2 DM</i>
TACTICS	<i>Results of the Treat Angina With Aggrastat and Determine the Cost of Therapy With an Invasive or Conservative Strategy</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group</i>
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
tPA	Ativador do Plasminogênio Tecidual
TnI	Troponina isoforma I
TnT	Troponina isoforma T
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study Group</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 ATEROSCLEROSE.....	13
2.2 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA	16
2.2.1 Definição	16
2.2.2 Fatores de Risco.....	16
2.2.3 Classificação	19
2.2.4 Diagnóstico	21
2.2.5 Estratificação de Risco	24
2.2.6 Tratamento.....	26
2.3 ESTATINA.....	30
2.3.1 Farmacocinética.....	30
2.3.2 Efeitos adversos	31
2.3.3 Uso clínico das estatinas	31
2.3.4 Estatina na SCA.....	31
REFERÊNCIAS	34
3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	42
4 ARTIGO ORIGINAL	54
RESUMO.....	55
ABSTRACT	55
INTRODUÇÃO.....	56
MÉTODOS.....	57
RESULTADOS	60
DISCUSSÃO	62
TABELAS	65
FIGURAS	68
REFERÊNCIAS	72
Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	74
APÊNDICE A – Formulário SOLAR	75

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, as doenças cardiovasculares permanecem como a primeira causa de mortalidade proporcional, responsáveis por 29% dos óbitos em 2010 (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)). O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a segunda causa de morte mais frequente (7%, DATASUS 2010), e no sistema público de saúde a mortalidade hospitalar dos pacientes internados por IAM se mantém persistentemente elevada: em média, 16,2%, em 2000, 16,1%, em 2005, e 15,3%, em 2010, para as internações registradas em todo país (DATASUS). A elevada mortalidade no sistema público de saúde brasileiro é atribuída às dificuldades no acesso do paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) ao tratamento em terapia intensiva, aos métodos de reperfusão e às medidas terapêuticas estabelecidas para o IAM. (Ribeiro et AL 2009).

Com relação ao espectro de apresentações clínicas e laboratoriais da SCA, esta pode ser classificada em três formas: angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST) (BRAUNWALD E et al. 2008; BASSAN F et al. 2006). Dor torácica, como manifestação principal da SCA, é o principal sintoma que traz o paciente nos serviços de pronto atendimento. Os protocolos de orientação à investigação da dor torácica e gradações de risco para a seleção adequada do tratamento são levantados em razão da persistente dificuldade diagnóstica e objetivam uma admissão amigável do paciente, rápido acesso à equipe médica, assim como uma organizada e eficiente estratégia de cuidado, visando também a otimização dos recursos com menores custos. (BRAUNWALD E et al. 2008; BASSAN R et al. 2000; CARVALHO AC et al. 2009)

As SCA, na última década, sofreram grande revolução do ponto de vista terapêutico. No entanto, apesar do grande avanço tecnológico e farmacológico, os pacientes ainda apresentam alto risco de recorrência de eventos coronarianos em curto prazo, quando comparados àqueles com doença coronariana estável. Nesse cenário, a utilização regular de estatinas tem demonstrado reduzir o risco de eventos coronarianos em pacientes de alto risco, incluindo pacientes diabéticos e nas SCA. (SPOSITO A.C. et al 2002)

Embora internacionalmente bem estabelecido, poucas pesquisas nacionais comprovaram a eficácia da estatina no tratamento da SCA. O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre o uso prévio ou não de estatina e a evolução intra-hospitalar em pacientes com SCA a partir do banco de dados do registro SOLAR (São Lucas Registro de Síndrome Coronariana Aguda).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é a principal representante dos processos patológicos cardiovasculares relacionados ao envelhecimento e, nas sociedades ocidentais, é causa primária de 50% de todas as mortes relacionadas com infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) (HAZZARD, 1989; ROBERTS, 1995). A doença aterosclerótica é multifatorial, lenta e progressiva, causada por uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas (HACKAM, ANAND, 2003).

As primeiras hipóteses sobre os mecanismos envolvidos na aterogênese surgiram a partir da metade do século XIX. Atualmente a teoria aceita sobre a patogênese da aterosclerose é a de que ocorra uma resposta à agressão do endotélio da artéria, proposta inicialmente em 1856 (IHARA, 1997; ROSS, 1993). A lesão endotelial constitui o evento inicial do processo de formação da placa aterosclerótica e a aterogênese pode ser considerada como uma resposta inflamatória protetora à agressão do endotélio (ROSS, 1993).

No processo aterosclerótico ocorre a formação de placas com um cerne lipídico envolvido por uma capa fibrosa (placas de ateroma) dentro camada íntima das artérias. Podem-se observar no interior destas placas células musculares lisas produtoras de colágeno, bem como células inflamatórias mononucleares (macrófagos e linfócitos). O lúmen arterial pode ser obstruído parcialmente por estas placas, resultando em isquemia induzida pela maior demanda metabólica do órgão (como na angina estável ou claudicação intermitente) ou evoluir para a formação de um trombo oclusivo, levando a síndromes isquêmicas agudas potencialmente fatais (SCHOEN, 2005; SPOSITO *ET AL*, 2007).

Os fatores que interagem podendo causar injúria endotelial vascular incluem: anormalidades metabólicas e nutricionais, como hiperlipidemias, fatores mecânicos associados como a hipertensão arterial, toxinas exógenas como aquelas encontradas no tabaco, proteínas anormalmente glicosiladas associadas com os diabetes mellitus, lipídios ou proteínas modificadas oxidativamente e, possivelmente, infecções virais e bacterianas (HACKAM, ANAND, 2003; STEIN *et al.*,2002; HULTHE, FAGERBERG,2002; BRAUNWALD, 2010)

As estrias gordurosas são compostas por células espumosas repletas de lipídios e compreendem a lesão inicial da aterosclerose. Porém, não provocam alterações no fluxo sanguíneo pois não são notavelmente elevadas. O processo estabiliza durante muitos anos, muitas vezes durante toda a vida do indivíduo. Entretanto, nos pacientes mais propensos, o processo volta a evoluir mais tarde (geralmente após os 30 anos) para uma lesão aterosclerótica mais extensa e que acomete com frequência as artérias coronárias ou carótidas – a placa de ateroma. Cerca de 20% dos homens e 8% das mulheres com a faixa etária entre 30-35 anos apresentam este tipo de lesão (SCHOEN, 2005).

As evidências científicas demonstram que os mecanismos envolvidos na gênese da doença aterosclerótica são extremamente complexos e envolvem a interação de componentes genéticos, ambientais e de resposta inflamatória (HACKAM, ANAND, 2003; LIBBY, 2002; STEIN *et al.*,2002; HULTHE, FAGERBERG,2002). Um dos primeiros eventos na patogenia da aterosclerose, decorrente da disfunção endotelial, é o acúmulo de LDL (*Low Density Lipoprotein*) na camada íntima. Essas partículas, quando oxidadas, promovem a aderência de monócitos e linfócitos ao endotélio e consequente transmigração destes. Fatores hemodinâmicos também promovem a adesão de leucócitos. O fluxo laminar de sangue é capaz de suprimir a expressão das moléculas de adesão, enquanto que o fluxo turbulento não tem essa capacidade (GURWITZ, 1992).

Os monócitos se diferenciam em macrófagos, que então endocitam partículas de LDL oxidado, se transformando nas células espumosas. A endocitose lipídica dos macrófagos é, na verdade, uma tentativa de “limpar” a camada íntima dos lipídios que haviam se acumulado (SCHOEN, 2005). Os macrófagos transformados em células espumosas, quando ativados, induzem a liberação de IL-1, TNF-alfa, citocinas e fatores de crescimento derivados das plaquetas que estimulam a migração, da camada média para a camada íntima, de células musculares lisas modificadas que são ativadas e passam a

sintetizar e secretar fibras colágenas, sendo, então, responsáveis pelo processo de fibrose que caracteriza a placa ateromatosa (LIBBY, 2001). Assim, forma-se uma placa rica em miócitos e colágeno em sua superfície e rica em células espumosas e lipídios em seu cerne (VIRMANI, KOLODGIG, BURKE, 2000).

A perda da integridade da placa aterosclerótica é o mecanismo fisiopatológico primário na maioria dos casos das SCA, existindo duas formas de perda de integridade da placa: erosão e ruptura (DAVIES, 2000). A erosão consiste na perda superficial da integridade do endotélio com posterior exposição do tecido conectivo subendotelial. O colágeno exposto ativa a adesão e a agregação plaquetária, com posterior formação de trombo aderente à superfície da placa. O acúmulo de macrófagos ativados nestas placas liberam proteases e induzem apoptose das células endoteliais, que por sua vez vão resultar em denudação endotelial (DAVIES, 2000). A ruptura é responsável por aproximadamente dois terços das trombooses coronárias fatais. As placas vulneráveis (ou instáveis) tem maior probabilidade de ruptura pois apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico grande e capa fibrosa tênue, com pobreza de células musculares lisas e conteúdo colágeno desorganizado (DAVIES, 1996, 2000; SPOSITO *et al* , 2007).

Além dos fatores intrínsecos à placa, fatores extrínsecos desempenham papel importante no desencadeamento das SCA. Estes fatores incluem alterações hemodinâmicas e alterações dos componentes figurados do sangue. Dentre eles, aumento dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e de fibrinogênio, variações nos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio um (PAI-1) e o aumento da lipoproteína a (SCHOEN, 2005; HUMPHRIES, 1992; LIMA, 1999). Situações de estresse físico ou emocional levam ao aumento do estímulo adrenérgico, que promove alterações plaquetárias e contribuem para trombose coronariana. Nesse contexto, se houver placas vulneráveis, tais fatores favorecem para que cerca de metade dos eventos coronarianos agudos sejam precipitados por fatores externos. (LIMA, 1999)

A repercussão clínica da ruptura da placa depende do grau de limitação do fluxo coronariano causado pela trombose. Os fatores que determinam a intensidade da resposta trombótica à ruptura da placa são a extensão da ruptura e a composição do conteúdo da placa, o grau da estenose e o grau de irregularidade da superfície da placa além do balanço dos fatores trombóticos e trombolíticos no momento da ruptura. Por isso, o tipo de SCA

que um dado paciente desenvolve após a ruptura e subsequente trombose é influenciada por fatores como a velocidade de oclusão do vaso, o grau de obstrução, a presença ou não de circulação colateral para o leito distal da artéria ocluída além da estabilidade da oclusão que pode ser duradoura ou transitória (GLASS, 2001)

2.2 SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

2.2.1 DEFINIÇÃO

A SCA é resultante do desequilíbrio abrupto entre oferta e consumo de oxigênio, causado pela alteração do fluxo sanguíneo no miocárdio. Dentre os mecanismos responsáveis pela SCA estão elementos de trombose e vasoconstricção superpostos a lesões ateroscleróticas (MANENTI, 2004).

2.2.2. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e IAM com SST estão bem estabelecidos e a modificação desses fatores pode prevenir uma DAC (prevenção primária) ou mesmo reduzir o risco de um IAM a pacientes com DAC já estabelecida (prevenção secundária) (ANTMAN *et al*, 2007). A pesquisa de Framingham definiu os “fatores de risco cardiovascular”, que constitui o maior avanço no desenvolvimento de estratégias de prevenção de DAC. Os fatores de risco ditos “maiores” são: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, colesterol aumentado, baixos níveis de HDL-colesterol, diabetes mellitus e idade avançada (GRUNDY, 1998).

Uma ampla revisão de literatura, envolvendo 122.458 pacientes de 14 trials internacionais, demonstrou que 80 a 90% dos pacientes com DAC clinicamente significativa possuía ao menos um dos quatro fatores de risco tradicionais: tabagismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) (KHOT *et al*, 2003).

2.2.2.1. Idade

A idade é um dos principais fatores de risco da DAC, devido ao maior número de placas ateroscleróticas, da diminuição da reserva cardíaca, do perfil trombogênico desfavorável e da maior prevalência de doenças subclínicas e comorbidades cardíacas e extracardíacas. (LIBERMAN, 2002). A doença aterosclerótica manifesta-se em indivíduos adultos, predominantemente a partir dos 45 anos, o envelhecimento acrescenta risco cardiovascular absoluto tanto em homens quanto em mulheres, devido ao acúmulo progressivo de placas ateroscleróticas coronarianas com o decorrer dos anos (SCHILDKRAUT, 1989; DENKE, 1990).

Grandes registros multicêntricos, a exemplo do GRACE, tem considerado a idade de 65 anos como ponto de corte entre idosos e não idosos. A população com 85 anos ou mais, é classificada como muito idosa (AVEZUM *et al*, 2005). A idade é um importante preditor da sobrevida após o infarto agudo do miocárdio, visto que, idosos possuem reserva coronária e miocárdica reduzidas, pois apresentam uma maior incidência de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, infarto prévio e insuficiência cardíaca, além do maior comprometimento multiarterial (DEVLIN, 1995)

2.2.2.2. Gênero

Apesar dos homens serem os mais afetados, as mulheres possuem um pior prognóstico em curto prazo após um IAM (HANRATTY, 2000). O início de DAC sintomática ocorre normalmente cerca de dez anos antes em homens (BRAUNWALD, 2010). Entretanto, as mulheres que perdem sua produção estrogênica passam a ter o mesmo risco de complicações cardiovasculares, embora se acredite que possam reduzir tal ameaça através da terapia de reposição hormonal (OLIVEIRA, 1999).

2.2.2.3. História Familiar de DAC

Observa-se uma prevalência sete vezes maior de DAC em descendentes de indivíduos com DAC precoce (antes dos 55 anos em homens e 65 anos em mulheres) (SARTO, 1997).

2.2.2.4. Tabagismo

O tabagismo é um importante fator de risco modificável para DAC. O IAM ocorre com cerca de dez anos de antecedência nos fumantes em relação aos não fumantes, o que proporciona maior tendência à obstrução coronariana trombogênica e menos aterosclerótica (WEINER *et al*, 2000). O abandono do fumo reduz a mortalidade e a morbidade secundárias a causas cardiovasculares em mais de 35% (CRITCHLEY, CAPEWELL, 2003). São necessários dez anos de abstinência para igualar o risco de desenvolver doença cardiovascular entre pacientes tabagistas e pacientes que nunca fumaram (KHOT *et al*, 2003).

2.2.2.5. Hipertensão Arterial Sistêmica

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes infartados é três vezes superior à da população adulta brasileira (SILVA *et al.*, 2006). Estudos apontam aumento da ordem de 20% no risco para doença cardiovascular a cada 10mmHg de acréscimo na pressão arterial sistólica e de 13% de aumento semelhante na idade ou na pressão arterial diastólica (LEWINGTON, 2002). O tratamento adequado da HAS reduz em 16% o risco de eventos coronários (HEBERT, 1993).

2.2.2.6. Dislipidemia

A dislipidemia mais associada é a hipercolesterolêmica, com altos níveis de LDL e baixo HDL (aumento da relação LDL/HDL > 5) (BORGES, TADDEI, 2005). Preconiza-se que o colesterol total deva estar abaixo dos 200mg/dl (CLEEMAN, 2004). Sendo o LDL o principal agente envolvido na patogênese da aterosclerose, é necessário um maior controle dos níveis séricos sendo recomendado um LDL < 70mg/dl (ANTMAN, 2007). O HDL é reconhecidamente fator protetor. Em relação aos triglicerídeos, o valor sanguíneo deve estar abaixo de 150mg/dl (SPOSITO, 2007).

2.2.2.7. Diabetes Mellitus

Os níveis aumentados de glicemia podem fragilizar a parede endotelial tornando-a mais susceptível a lesões com conseqüente aumento de 2 a 5 vezes da mortalidade por DAC (OLIVEIRA *et al.*, 1999). A presença de diabetes mellitus (DM) tipo dois aumenta consideravelmente o risco individual para DAC, equivalente à ocorrência de IAM prévio, e a associação deste com o DM aumenta a chance de um novo infarto para 45% em sete anos (PIEGAS *et al*, 2004).

Grandes estudos clínicos como o UKPDS, STENO-2 e o DECODE demonstraram que o tratamento intensivo dos níveis glicêmicos tanto de jejum como pós-prandiais, bem como dos demais fatores de risco cardiovasculares em pacientes diabéticos, parece reduzir o risco de complicações cardiovasculares (LIBERMAN, 2005).

2.2.2.8. Obesidade

Existem evidências de que sobrepeso/obesidade constitui importante fator de risco cardiovascular, existindo uma relação quase linear entre índice de massa corpórea (IMC) e risco de DAC, a partir de um valor de $IMC \geq 25$ (PIEGAS *et al.*, 2004)

2.2.2.9. Proteína C Reativa Ultrassensível

A PCR despontou como importante fator de risco cardiovascular por ser reagente de fase aguda e marcador inflamatório (RIDKER, 2003). É detectada em níveis muito baixos, demonstrando servir como um forte preditor de eventos cardíacos futuros, mesmo em pacientes com resultados negativos de sem (CLEARFIELD, 2005). Estudo clínico prospectivo demonstrou que a PCR está associada ao risco de mortalidade em curto e longo prazo não só em pacientes com doença isquêmica cardíaca aguda e crônica, mas também naqueles com risco de aterosclerose (SCIRICA *et al.*, 2007).

2.2.3. CLASSIFICAÇÃO

Na SCA compreende-se uma variedade de estados isquêmicos que englobam a angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM) (PIEGAS *et al.*, 2005).

O IAM é dividido em dois tipos: o infarto com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) que anteriormente era denominado de IAM com onda Q no eletrocardiograma (ECG), ou seja, devido a trombos oclusivos persistentes, que é documentado angiograficamente em mais de 90% dos pacientes com IAM, e o infarto sem SST (IAMSSST) (anteriormente denominado de IAM sem onda Q) que parece derivar de oclusões trombóticas incompletas e atinge uma menor percentagem dos pacientes (KLONER, 2001).

Já a AI ocorre devido à trombose coronariana suboclusiva ou transitoriamente oclusiva. O trombo é tipicamente lábil e pode causar surtos de oclusão de 10 a 20 minutos, frequentemente, com componente de espasmo coronário concomitante e também transitório. O espasmo pode ser causado por liberação de substâncias vasoativas pelas plaquetas e disfunção endotelial. (LIMA, 1999). Santos e cols. em estudo nacional, realizado no ano de 2003 no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, relataram que dos 860 pacientes admitidos naquele ano por SCA, 60% apresentaram o diagnóstico de AI na alta hospitalar (SANTOS *et al*, 2006).

No IAMSSST, o grau de dano na placa é mais significativo do que na AI, o que resulta em trombose oclusiva que passa a ser mais demorada. Nesse caso, o infarto não acomete toda a extensão do miocárdio, sendo de forma esparsa pela parede ou se restringindo à região subendocárdica (LIMA, 1999). Acredita-se que correspondam a aproximadamente 40% do total de infartos diagnosticados em pacientes que chegam vivos ao hospital (HAENDCHEN, 2005). Nesse tipo de infarto a intensidade da isquemia é importante e compromete a integridade do miócito levando à liberação de marcadores de necrose miocárdica como CK-MB, troponina I (TnI), troponina T (Tnt) (NICOLAU, 2001).

Já no IAMCSST, a ruptura da placa é frequentemente mais extensa e profunda, com intensa exposição de colágeno, cristais de colesterol, fator tecidual e consequente trombose coronária oclusiva duradoura. É importante salientar que não existe relação entre o grau de estenose causado por uma placa e a extensão e profundidade de uma eventual ruptura. Além disso, cerca de metade dos casos de IAM são causados por placas ateroscleróticas que reduzem o diâmetro luminal em 50% ou menos, sendo por isto considerada de pouco significado prognóstico nas angiografias precedentes ao infarto (RYAN, 1996). A placa aterosclerótica onde se formou o trombo não apresentava estenose crônica antes do distúrbio agudo e, portanto, não levou à formação de vasos colaterais protetores significativos. Quando a isquemia grave se prolonga ocorre o dano irreversível ao tecido miocárdico (BOERSMA *et al*, 2003).

2.2.4 DIAGNÓSTICO

Diferenciar as síndromes coronarianas agudas das diversas outras causas de dor torácica é o principal desafio no diagnóstico (ACHAR, 2005). A rápida identificação é fundamental para decisões corretas quanto ao tratamento e para a estratificação de risco. Todo o arsenal farmacológico, além da complexa e avançada tecnologia colocada à disposição do médico, perdem sua efetividade à medida que o tempo passa e não se tem uma definição adequada do quadro clínico. Uma análise cuidadosa da história clínica, correlacionando-a com os exames complementares, permite ao clínico interferir favoravelmente na evolução destes pacientes (PORTO, 2005).

A característica anginosa da dor torácica tem sido identificada como o dado de maior poder preditivo de DAC (BASSAN *et al*, 2002). Embora a apresentação clínica de pacientes com isquemia miocárdica aguda possa ser muito diversa, cerca de 80% a 85% dos pacientes apresentam dor torácica como sintoma predominante (PIEGAS *et al*, 2004). A presença de fatores de risco cardiovascular e a história prévia de doença arterial coronariana reforçam a suspeita clínica de uma SCA (WERF *et al*, 2003).

O episódio agudo da oclusão coronariana é detectado clinicamente, na maioria dos casos, pelo rápido início de dor torácica do tipo anginosa ou —isquêmica. A dor típica costuma ser intensa (podendo progredir nas primeiras horas), tem localização subesternal ou precordial (podendo irradiar para o ombro e/ou braço esquerdo, braço direito, pescoço e mandíbula), tem caráter constrictivo ou em queimação, duração maior que 30 minutos e não melhora com repouso ou uso de nitrato sublingual. Sintomas como diaforese, náuseas e vômitos, sensação de iminência de morte e dispnéia podem estar associados (BASSAN *et al*, 2002; PIEGAS *et al*, 2004; BRAUNWALD, 2010).

Pelo menos um quinto dos infartos do miocárdio é clinicamente irreconhecíveis devido a sintomas atípicos, como dispnéia súbita, aparecimento de arritmias, estado confusional ou apenas queda inexplicada da pressão (YANG, 2006; BRAUNWALD, 2010). Infarto sem dor ocorre, mais frequentemente, em idosos, mulheres, pacientes em pós-operatório e diabético. Há casos que o infarto é reconhecido apenas retrospectivamente, após aparecimento de algumas complicações como insuficiência cardíaca congestiva, regurgitação mitral ou síncope (YANG, 2006).

O exame físico é frequentemente pobre e inespecífico. Menos de 20% dos pacientes apresentam alterações significativas à avaliação inicial. Entretanto, a presença de estertores pulmonares, hipotensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica < 110 mmHg) ou taquicardia sinusal coloca o paciente em maior risco de desenvolver eventos cardíacos nas próximas 72 horas (PIEGAS *et al*, 2004).

2.2.4.1. Eletrocardiograma

Além de diagnosticar as SCA, o ECG ajuda a separar uma síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST de outra sem supradesnível desse segmento (YANG, 2006). O ECG deve ser realizado idealmente em menos de dez minutos da chegada à emergência e é o centro do processo decisório inicial em pacientes com suspeita de IAM, já que o achado de supradesnivelamento do segmento ST identifica os pacientes que se beneficiariam da terapia de reperfusão (ANTMAN *et al*, 2007).

Na angina instável e no IAMSSST, os achados eletrocardiográficos são bastante variáveis. Os pacientes podem apresentar depressão do segmento ST que, se presente, deve aparecer em duas ou mais derivações consecutivas com pelo menos um milímetro de profundidade; inversão de onda T ou, até mesmo, um ECG inicial normal. Adicionalmente, seus portadores podem também apresentar elevação transitória do segmento ST (YANG *et al*, 2006; STEPHEN *et al*, 2008; FOX, 2004).

Já no IAMCSST, a manifestação inicial envolve um aumento de amplitude da onda T seguido, dentro de minutos, por elevação do segmento ST. O supradesnivelamento persistente do segmento ST ≥ 1 mm em pelo menos duas derivações consecutivas ou bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo, associado à elevação de enzimas cardíacas mostra certeza do diagnóstico (PIEGAS, 2004). É importante salientar que ecocardiografia se constitui em ferramenta útil no diagnóstico diferencial e na estratificação de risco de portadores de SCA, fornecendo dados referentes às funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE) (OTTO *et al*, 1990; ROBERTS, 1995).

2.2.4.2. Marcadores Séricos de Lesão Miocárdica

Os marcadores de lesão miocárdica (enzimas cardíacas) são macromoléculas intracelulares liberadas após lesão da membrana do sarcolema dos miócitos decorrente de necrose. Os principais marcadores são a mioglobina, a creatinafosfoquinase (CK) e sua isoenzima MB (CK-MB) e as troponinas (isoformas I e T) (PIEGAS *et al*, 2004; HARTMANN *et al*, 1998).

Esses marcadores devem ser mensurados em todos os pacientes com suspeita de SCA. Deverão ser medidos na admissão e repetidos, pelo menos uma vez, 6 horas após, a fim de verificar elevação dos seus níveis. A CK-MB massa e troponinas são os marcadores de escolha. A troponina é a mais específica, sendo o marcador preferido para o diagnóstico de infarto por muitas sociedades internacionais. Eleva-se 3-12 horas após o evento isquêmico, tem seu pico em 24 horas e permanece elevada em média por 14 dias. Apesar de mais específica, por permanecer positiva no plasma por um período relativamente longo, não é usada rotineiramente para diagnóstico de reinfarto (YANG *et al*, 2006; NICOLAU *et al*, 2007).

A CK-MB atividade, com uma curva característica de elevação e normalização de seus níveis, foi padrão para o diagnóstico do IAM às últimas três décadas. Eleva-se em quatro a seis horas após o início dos sintomas, com pico em torno de 18 horas, e normaliza-se entre 48 e 72 horas. Permite o diagnóstico tardio do IAM, após 12 horas do início dos sintomas, quando possui sensibilidade de cerca de 90%, porém é pouco sensível para o diagnóstico precoce nas primeiras seis horas do início dos sintomas. O método que utiliza a massa molecular (CK-MB de massa) é superior, em especificidade, ao método de atividade enzimática (PIEGAS *et al*, 2004);

A mioglobina é uma hemoproteína citoplasmática transportadora de oxigênio, encontrada tanto no músculo esquelético como no músculo cardíaco. Liberada rapidamente pelo miocárdio lesado, começa a elevar-se entre uma e duas horas após o início dos sintomas, com pico entre seis e nove horas e normalização entre 12 e 24 horas. Pelo seu elevado valor preditivo negativo, que varia de 83% a 98%, é considerado excelente para afastar o diagnóstico de IAM (PIEGAS *et al*, 2004).

Sobre CK-MB, seus níveis também se alteram com outras situações que não o IAM, como nas cardiopatias, nas cirurgias cardíacas, na presença de doenças musculares periféricas agudas e crônicas, e na presença de doença maligna. Já a mioglobina não é um marcador específico, alterando-se na presença de lesões musculares, insuficiência renal crônica, exercícios extenuantes, exposição a drogas e toxinas (PIEGAS *et al*, 2004).

2.2.5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco possibilita a identificação de pacientes graves, a adequada terapêutica a ser dispensada e a otimização dos custos da internação hospitalar. Sua aplicação durante o atendimento inicial permite diferenciar pacientes de baixo, médio e alto risco, sendo justificada pelo fato de que a conduta a ser adotada será significativamente distinta entre eles (COELHO, 2001). No IAMCSST, essa estratificação de risco pode ser baseada nos achados do exame físico da admissão. Habitualmente, utilizamos a classificação de Killip (tabela 1), a qual é simples de usar e promove uma rápida estratificação dos pacientes na emergência (YANG *et al*, 2006).

Em pacientes com IAMSSST a estratificação pode ser facilmente realizada com o uso do TIMI Risk Score, o qual incorpora sete fatores clínicos e ajuda ao médico a identificar a probabilidade do paciente evoluir adversamente. Os critérios do TIMI Risk Score são: idade maior que 65 anos, maior ou igual a três fatores de risco para DAC (sexo masculino, história familiar, hiperlipidêmica, diabetes, tabagismo, hipertensão, obesidade), estenose coronária maior ou igual a 50% previamente, angina severa nas últimas 24 horas, uso de AAS nos últimos 7 dias, ECG com infra de ST maior que 0,5 mm e aumento de marcadores cardíacos (YANG *et al*, 2006).

Assim, pacientes com TIMI < 3 são considerados de baixo risco, enquanto aqueles com pontuação de 3 ou 4 são de risco intermediário. O TIMI maior ou igual a 5 é alto risco. Entretanto, não é uma classificação perfeita, já que cada um dos fatores analisados tem o mesmo peso, o que pode determinar a existência de pacientes de alto risco classificados como baixo risco por pontuar apenas 2, por exemplo (YANG *et al*, 2006).

Tabela1. Classificação de KILLIP e KIMBAL para pacientes com IAMCST

Classificação	Características Clínicas	Mortalidade
Killip I	Sem dispnéia, B3 ou estertoração pulmonar	6%
Killip II	Dispnéia e estertoração pulmonar no terço inferior ou B3	17%
Killip III	Edema Agudo do Pulmão	38%
Killip IV	Choque Cardiogênico	81%

2.2.6. TRATAMENTO

A terapêutica das síndromes coronárias agudas envolve uma série de procedimentos que visam restaurar o fluxo sanguíneo coronariano, seja por métodos farmacológicos ou invasivos; suprimir novos episódios de trombose através de medicamentos antitrombóticos; reduzir a necrose miocárdica, prevenir novos eventos e complicações (WHITE, 2008).

2.2.6.1. Tratamento para IAMCSST

A reperfusão da artéria relacionada ao infarto é a base terapêutica para o IAMCSST. A fibrinólise e intervenção coronária percutânea (ICP) são opções bem conhecidas e eficazes, porém a ICP, de modo geral, tem sido o tratamento mais eficiente (MENON *et al*, 2004). A reperfusão coronária deve ser feita o quanto antes para minimizar a lesão miocárdica. A eficácia da restauração e a manutenção do fluxo ideal (TIMI 3), estão diretamente relacionadas ao prognóstico de infarto do miocárdio (FTT,1994).

Por causa de sua disponibilidade universal, a fibrinólise continua a ser o esteio da terapia de reperfusão (BOERSMA *et al*, 1996). A terapia trombolítica é, em geral, preferida para pacientes com apresentação precoce (< 3 horas desde aparecimento dos sintomas), e, sobretudo quando houver uma demora até uma estratégia invasiva (ANTMAN *et al*, 2004). O principal risco continua a ser sangramento intracerebral: em geral 3,9 sangramentos por 1.000 pacientes tratados, nas primeiras 24 horas. Idade avançada, sexo feminino, peso corporal baixo, hipertensão, acidente cerebrovascular anterior e uso de alteplase (r-TPA) constituem fatores de risco para hemorragias intracranianas. Quando a trombólise falha (uma redução inferior a 50% do supradesnivelamento do segmento ST e dor persistente) a ICP de resgate pode ser útil, se feita precocemente (FOX *et al* 2004; WERF *et al*, 2003; ANTMAN *et al*, 2004)

O tratamento de escolha deve ser a ICP primária para pacientes que chegam ao hospital equipado para ICP e uma equipe experiente ou em presença de contraindicações para terapia trombolítica. A supremacia da ICP sobre a fibrinólise parece relevante para o intervalo de tempo entre 3 e 12 horas após aparecimento dos sintomas e em pacientes de alto risco (choque cardiogênico, grupo Killip >3) dada sua capacidade de melhor preservar o miocárdio. Nas primeiras três horas dos sintomas, as duas estratégias são igualmente eficazes para conseguir reperfusão, reduzir a extensão do IAM e a mortalidade (ANTMAN *et al*, 2004).

Ao reduzir as complicações trombóticas iniciais, os agentes antiplaquetários se mostram valiosos adjuvantes para a reperfusão mecânica (EISENBERG, 1992). O estudo ISIS-2 foi a maior pesquisa com aspirina para IAMCSST; fornece a melhor evidência que a aspirina (AAS) reduz a mortalidade de tais pacientes (ISIS-2, 1988). O AAS deveria ser administrado quanto antes possível, em doses de 162-325 mg e continuado indefinidamente em doses mais baixas de manutenção (75 a 162 mg). Clopidogrel ou ticlopidina é indicado quando houver alergia à aspirina (ANTMAN *et al*, 2004). O estudo Clarity demonstrou benefícios e segurança no uso de clopidogrel em pacientes tratados com trombolíticos e aspirina, mostrando melhor patência coronariana por prevenção de re-oclusão e menos eventos adversos (SABATINE *et al*, 2005). Uma dose inicial de 300 mg de clopidogrel, seguida por 75 mg/dia de 1 a 12 meses deve ser usada, pacientes acima de 75 anos não devem receber a dose de ataque, enquanto que, pacientes tratados com stents em quadro agudo de IM deveriam tomar clopidogrel por 1 a 12 meses. Segundo estudos recentes que avaliaram o risco de trombose tardia, os pacientes que receberam stents com eluição de fármacos devem utilizar clopidogrel por tempo indeterminado (STONE *et al*, 2007).

A heparina não fracionada traz benefícios para a manutenção da estabilidade coronária nas horas e dias que se seguem ao uso de trombolíticos. O uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) é uma alternativa viável em pacientes com menos de 75 anos e função renal normal. HBPM não deve ser usada como alternativa para HNF como terapia adjuvante em pacientes idosos (acima de 75 anos) sob fibrinólise. Pacientes com alto risco de embolia sistêmica (IM extenso ou anterior, fibrilação atrial, êmbolo anterior ou sabidamente com trombo do ventrículo esquerdo) deveriam receber HNF por via venosa (ANTMAN *et al*, 2004).

Beta-bloqueadores são benéficos nas SCA, reduzindo a extensão do infarto e re-infarto quando administrados com trombolíticos e reduzindo a mortalidade quando mantido em longo prazo após IAM. Beta-bloqueadores por via oral é medicação com recomendação classe-I da ACC-AHA no quadro de IAM (ANTMAN *et al*, 2004). Beta-bloqueador por via venosa pode ser considerado em situações especiais como taquicardia ou hipertensão arterial, mas deve ser evitado em pacientes com congestão pulmonar, hipotensos, ou com alto risco de choque cardiogênico (FREEMANTLE *et al*, 1999).

Os inibidores da ECA atuam sobre a remodelação do miocárdio pós-infarto, reduzem a incidência de posterior insuficiência cardíaca, melhora a qualidade de vida e a capacidade funcional, reduz sintomas, previne o reinfarto e aumentar a sobrevida (PIEGAS *et al*, 2004). Estes devem ser administradas por via oral nas primeiras 24 horas pós-infarto para pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (ANTMAN *et al*, 2004). O bloqueador do receptor de angiotensina pode ser considerado como alternativa para os inibidores da ECA em pacientes com disfunção sistólica. Em pacientes de alto risco (FEVE < 40%, insuficiência cardíaca, diabete melito) o bloqueio em longo prazo de aldosterona deve ser considerado (eplerenone ou espiranolactona) (PFEFFER *et al*, 2003).

O uso de estatinas deve ser iniciado em todos os pacientes, independente dos níveis de colesterol, a partir do diagnóstico de qualquer forma de SCA. A proteção conferida pelas estatinas na fase aguda do IAM não pode ser atribuída exclusivamente à redução dos níveis de LDL, mas principalmente aos efeitos pleiotrópicos das estatinas, que promovem ação anti-inflamatória. As estatinas promovem redução nos níveis de PCR, um importante marcador da atividade inflamatória do organismo (YANG *et al*, 2006).

A suplementação de oxigênio por máscara ou cateter (2 a 4L/min.) está indicada na presença de saturação de oxigênio menor que 90% ou por um período de duas a três horas em todos os pacientes, visto que grande parte encontra-se hipoxêmico mesmo na ausência de complicações. Dessa forma, é recomendável a monitorização da saturação do nível de oxigênio no sangue nos portadores de IAM (PIEGAS *et al*, 2004).

Pacientes com IAM exibem hiperatividade do sistema nervoso simpático. Essa descarga adrenérgica incrementa a necessidade de oxigênio pelo miocárdio. Assim, como essa resposta simpática resulta de uma ação combinada entre o desconforto torácico e a ansiedade (sensação de morte iminente), é indicado o uso de medicações analgésicas, que possam aliviar tanto a dor como a ansiedade em que o paciente se encontra. O analgésico de escolha é a morfina, administrada por via intravenosa na dose de 2-4mg, a cada cinco minutos (PIEGAS *et al*, 2004).

2.2.6.2. Tratamento específico para SCA sem supra ST

As medicações como nitrato, morfina, aspirina, betabloqueador têm indicação semelhante ao IAMCSST, mas o tratamento de pacientes com AI/IAM SSST exige estratificação de risco precoce para evitar resultados adversos (morte, infarto, re-infarto, acidente vascular, revascularização urgente e re-internação para SCA). Este processo é essencial para a definição das melhores estratégias terapêuticas. Foram desenvolvidos vários instrumentos para a estratificação de risco desses pacientes, sendo a mais comum o TIMI Risk Score (BRAUNWALD *et al*, 2002).

O estudo CURE avaliou a eficiência e segurança da combinação de clopidogrel e AAS em 12.562 pacientes com AI/IAM SSST (MEHTA *et al*, 2001). Essa associação reduziu em 20% o risco de resultados adversos. Pacientes submetidos à angioplastia com implante de stent tiveram redução de 30% no risco. (CAPTURE, 1997). Uma metanálise comprovou que a HNF combinada ao AAS reduz o risco de morte ou de infarto do miocárdio em 56% ($p = 0,03$) após IAMSSST. A medicação deveria ser continuada por dois a cinco dias ou até a angioplastia/revascularização (COHEN *et al*, 1994).

A HBPM tem biodisponibilidade aumentada e vida média mais longa do que a HNF. Nas pesquisas ESSENCE e TIMI 11B, a enoxaparina foi superior à HNF e é a HBPM de escolha para AI/IAM SSST. A enoxaparina deveria ser administrada em duas doses subcutâneas diárias de 1 mg/kg por 2 a 5 dias ou até a angioplastia. A dose de enoxaparina deve ser ajustada em paciente com insuficiência renal, obesidade e idade avançada (COHEN *et al*, 1997; ANTMAN *et al*, 1999).

A estratégia invasiva precoce consiste em realizar cineangiocoronariografia nas primeiras 24 a 48 horas após aparecimento dos sintomas. O seu benefício foi observado em pacientes de risco intermediário e nos de alto risco (score de risco TIMI > 4, ou alto risco na classificação AHA/ACC) com redução nos desfechos adversos quando comparados com a estratégia conservadora. O estudo TACTICS-TIMI demonstrou que morte, IAM não fatal ou re-internação por SCA diminuía de 19,4% para 15,9% (EISENBERG, 1992; CANNON *et al*, 2001).

A estratégia conservadora consiste em uma avaliação inicial não-invasiva, que compreende um ecocardiograma para determinação da função do ventrículo esquerdo, seguida de uma prova de isquemia miocárdica (teste ergométrico, cintilografia do miocárdio ou ecocardiograma com dobutamina). Caso a prova de isquemia seja positiva, o paciente é submetido à cineangiocoronariografia. O estudo ICTUS demonstrou que essa estratégia foi segura e equivalente à estratégia invasiva precoce, mesmo em pacientes com troponina positiva. Apesar dos resultados distintos do TACTICS TIMI 18, o estudo recebeu diversas críticas, entre elas a elevada taxa de angioplastias executadas em pacientes do grupo conservador, que apresentaram provas de isquemia positivas (ANDERSON *et al*, 2007).

Apesar das controvérsias, as atuais diretrizes sugerem estratégia invasiva precoce em pacientes com isquemia recorrente, níveis elevados de troponina, depressão do segmento ST, sinais de insuficiência cardíaca ou regurgitação mitral, disfunção ventricular (FE < 40%), instabilidade hemodinâmica, taquicardia ventricular sustentada e angioplastia no prazo dos 6 meses anteriores ou história de revascularização miocárdica (ANDERSON *et al*, 2007).

A cirurgia foi à primeira modalidade de revascularização disponível para tratar a doença arterial coronariana (LIMA, 2007). Hoje em dia, no que concerne ao IAM, as situações que necessitam de indicação cirúrgica estão cada vez menos frequentes (SBC, 2004). No geral, esse tipo de procedimento na urgência é indicado em pacientes com anatomia coronariana favorável (estenoses longas > 20 mm, vasos com diâmetro <2,8 mm, presença de estenose grave da artéria descendente anterior), quando houver contraindicação ou falhas no tratamento trombolítico e de angioplastia percutânea, e na presença de complicações hemodinâmicas ou mecânicas (LIMA, 2007; SBC, 2004).

Após indicada, deve ser realizada em intervalo de 2 a 3 horas cirurgia de caráter eletivo, pois apresenta maior eficácia no controle da angina e, em pacientes com DAC mais grave (multiarterial, lesão de tronco de coronária esquerda e disfunção sistólica grave do VE) resulta em expressivo aumento da sobrevida quando comparada ao tratamento clínico, segundo alguns estudos multicêntricos randomizados (SBC, 2004; LIMA, 2007). Por isso, as indicações de cirurgia de revascularização em angina instável e no IAMSSST são semelhantes àquelas adotadas em pacientes com angina estável crônica. Devendo-se levar em consideração a anatomia da artéria, a função ventricular esquerda e a presença de comorbidades associadas (NICOLAU *et al*, 2007).

2.3 ESTATINAS

2.3.1 Estatinas: Inibidores da HMG-CoA Redutase

Em termos enzimáticos, a etapa limitante na síntese do colesterol é a HMG-CoA, que catalisa a conversão de HMG-CoA a ácido mevalônico. Simvastatina, lovastatina e pravastatina são inibidores competitivos, específicos e reversíveis da HMG-CoA redutase com valores de K_i de aproximadamente 1nmol/L. A atorvastatina e a rosuvastatina são inibidores de longa duração. A diminuição da síntese hepática de colesterol regula para cima a síntese do receptor de LDL, aumentando a remoção de LDL-C do plasma para os hepatócitos. (Sparks et al., 2005)

O principal efeito bioquímico das estatinas, portanto, é reduzir o LDL-C plasmático. Também há uma certa redução dos triglicerídeos plasmáticos e aumento do HDL-C. Vários grandes ensaios aleatórios controlados com placebo sobre os efeitos dos inibidores da HMG-CoA redutase sobre morbidade e mortalidade tem sido positivos. Há atualmente, grande interesse nas ações das estatinas não relacionadas ou indiretamente relacionadas com seu efeito sobre o LDL-C plasmático (algumas vezes denominados efeitos pleiotrópicos). (Sparks et al., 2005)

Algumas destas ações indesejáveis (p. ex., a HMG-CoA redutase guia as células germinativas primordiais em migração, e o uso de estatinas está contra indicado durante a gravidez), mas algumas oferecem promessa terapêutica, por exemplo, na doença de Alzheimer (Sparks et al., 2005) e na prevenção do câncer de próstata. Tais ações incluem: Melhora da função endotelial, redução da inflamação vascular, redução da agregabilidade plaquetária, aumento da neovascularização de tecido isquêmico, aumento das células progenitoras endoteliais circulantes, estabilização da placa aterosclerótica, ações antitrombóticas, aumento de fibrinólise, inibição da migração das células germinativas durante o desenvolvimento, imunossupressão, proteção contra sepse. Não se sabe em que grau estes efeitos contribuem para as ações antiateromatosas das estatinas. (Shannon et al., 2005)

2.3.2 Farmacocinética

As estatinas de ação curta são dadas por via oral, à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol. São bem absorvidas e extraídas pelo fígado, seu local de ação e, sofrem extenso metabolismo pré-sistêmico através das vias citocromo P450 e glicuronidação. A simvastatina é um pró-fármaco inativo de lactona; é metabolizado no fígado em sua forma ativa, o B-hidroxiácido graxo correspondente. (Rang et al., 2008)

2.3.3 Efeitos adversos

As estatinas são bem toleradas; efeitos indesejáveis leves incluem mialgia, distúrbios gastrintestinais, elevação das concentrações de enzimas hepáticas no plasma, insônia e rash. Efeitos adversos mais sérios são raros, mas incluem miosite grave (rabdomiolise) e angioedema. A miosite é um efeito de classe das estatinas, ocorre também com outros redutores de lipídeos (especialmente os fibratos) e é relacionada à dose. ³ E mais comum nos pacientes com massa corporal magra pequena ou hipotireoidismo não corrigido. (Rang et al., 2008)

2.3.4 Usos clínicos dos inibidores da HMG-CoA redutase

Dentre os principais benefícios da estatina podemos incluir: prevenção secundária de infarto do miocárdio e de AVC em pacientes que tenham doença aterosclerótica sintomática (p. ex., angina, ataques isquêmicos); prevenção primária de doença arterial em pacientes que tem alto risco em razão de elevada concentração de colesterol no sangue, especialmente se houver outros fatores de risco para aterosclerose; a atorvastatina reduz o colesterol sanguíneo e pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica; em dislipidemia grave resistente a fármacos (p. ex., hipercolesterolemia familiar heterozigótica), a ezetimiba é combinada ao tratamento com estatinas. (Rang et al., 2008)

2.3.5 ESTATINA NA SCA

A utilização das estatinas baseia-se na redução das taxas sanguíneas de LDL-colesterol (LDL-c), por estas representarem importante fator de risco independente para DAC. Diversos estudos demonstraram a eficácia das estatinas em reduzir o LDL-c e o risco de eventos clínicos em pacientes com DAC estável. Atualmente, novos benefícios da estatina, talvez não dependentes da redução do LDL-c, estão sendo estudados. Esses efeitos não dependentes da redução do LDL-c são denominados de pleiotrópicos. Alguns dos possíveis efeitos das estatinas, que podem participar dos benefícios que elas apresentam durante as SCA. (Diminuição: do grau de inflamação (redução de macrófagos) do estresse oxidativo da atividade do sistema matriz metaloproteinase (MMP) nas placas ateroscleróticas de grande variedade de mediadores pró-inflamatórios, entre eles, por exemplo: interleucina-1 (IL-1), interferon gama, interleucina-6 (IL-6) e CD40 ligante solúvel das taxas circulantes de proteína C reativa (PCR) dos níveis de inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) dos níveis do Fator Tecidual (TF), limitando o início e a progressão de um trombo intracoronariano Aumento da deposição de colágeno da produção de óxido nítrico (NO), produzindo melhora da função endotelial do número de células progenitoras endoteliais circulantes e inibição da apoptose das células endoteliais, levando à melhora da reparação do endotélio lesado. (Liao JK et al., 2005)

O estudo *The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM)* foi delineado para testar o papel das plaquetas nas SCA, assim como o potencial benefício das estatinas na taxa de eventos cardíacos, em 1.616 pacientes, em uma análise retrospectiva. A administração de estatinas associou-se à redução da taxa de eventos (Razão de Chances [OR] de 0,49), que foi estatisticamente significativa. Entretanto, se a terapia com estatinas fosse descontinuada durante a internação, havia aumento significativo no risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (OR 2,93). Embora tenha sido um estudo retrospectivo, a análise do PRISM suporta o papel das estatinas nas SCA e sugere piora da evolução clínica com a sua interrupção no momento da admissão hospitalar, o que pode ser explicado pelo aumento de fatores relacionados com o risco de trombose intracoronariana e vasoespasmos. No entanto, os resultados são controversos e não foram verificados em análises retrospectivas de outros estudos. (Heeschen C et al. 2002)

A síndrome coronariana aguda (SCA), que inclui a angina instável e o infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST, na última década, sofreu uma grande revolução do ponto de vista terapêutico. No entanto, apesar do grande avanço tecnológico e farmacológico, os pacientes ainda apresentam alto risco de recorrência de eventos coronarianos em um curto prazo de tempo, quando comparados àqueles com doença coronariana estável. Em um estudo de pacientes com SCA tratados clinicamente, demonstraram que a recorrência de eventos coronarianos foi de 20% em seis meses, justificando portanto a importância da adoção enérgica de estratégias de intervenção terapêutica precoce para a redução dessas taxas. Em contraposição, pacientes com angina estável apresentam um risco de eventos bem menor em curto prazo, e a redução do risco em longo prazo pode ser justificada pela modificação dos fatores de risco. (Cannon et al. 2004)

Para melhor se compreender a indicação de terapia precoce com estatinas nas síndromes isquêmicas agudas, é necessário esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta condição. A maioria das SCA é desencadeada pela ruptura de uma placa aterosclerótica coronariana vulnerável. Estas placas são constituídas tipicamente por uma fina camada fibrosa, resultante da diminuição da síntese e do aumento da degradação do colágeno, mediada pelas células inflamatórias que se acumulam principalmente na região de interseção da borda da placa com o tecido sadio subjacente (ombro da placa). Quando esta fina camada fibrosa se rompe, ocorre a exposição da camada lipídica subendotelial, que contém diversos fatores teciduais trombogênicos. A formação do trombo pode ocluir total ou parcialmente a luz do vaso, impedindo o fluxo de sangue e desencadeando a SCA. (Cannon et al. 2004)

O fluxo coronariano também pode ser comprometido por disfunção vasomotora que determina vasoconstrição, impedindo o fluxo sanguíneo para o miocárdio mais distal. A disfunção vasomotora está mais presente nas lesões ateromatosas culpadas pelo evento do que nas lesões coronarianas estáveis. A ativação das células inflamatórias na placa de ateroma associada à disfunção vasomotora e à presença de elementos pró-trombóticos são consequências das diversas alterações celulares que ocorrem na parede do vaso sanguíneo, incluindo a redução da produção do óxido-nítrico-endotélio-dependente. A biodisponibilidade do óxido nítrico na parede do vaso é reduzida à medida que se acumulam diversos substratos, em particular o aumento do LDL colesterol e a consequente oxidação do LDL-C na parede do vaso. (PAI-1)

A redução do LDL-C determinada por dieta e/ou agentes farmacológicos, principalmente as estatinas, conforme demonstrada em inúmeros ensaios clínicos²⁻⁵, promove a redução desta disfunção celular, melhorando a função endotelial e promovendo a estabilidade da placa⁶. Estudos demonstraram que a redução intensiva do LDL-C pode promover rápida melhora da disfunção vasomotora e endotelial em algumas horas. A redução do LDL-C também pode diminuir a densidade e a atividade das células inflamatórias na placa, pela redução do recrutamento destas células na parede do vaso e pelo aumento da apoptose, além de reduzir o número de vias pró-trombóticas, incluindo o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1).

Além dos efeitos mediados pela redução do LDL-C, as estatinas também possuem alguns efeitos não lipídicos que têm apresentado resultados favoráveis em alguns estudos experimentais, e que potencialmente podem ter alguns benefícios em tratamentos clínicos. Estes estudos descrevem os mecanismos básicos pelos quais as estatinas estabilizam as placas de aterosclerose e melhoram os desfechos clínicos após as síndromes coronarianas agudas. (PAI-1)

REFERÊNCIAS

ACHAR, S. A.; KUNDU, S.; NORCROSS, W. A. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. **American Family Physician**, v.72, n.1, p.119-126, 2005.

ANDERSON, J. L.; ADAMS, C. D.; ANTMAN, E. M.; *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons **Circulation**, v.116, p.e148-e304, 2007.

ANTMAN, E. M.; ANBE, D. T.; ARMSTRONG, P. W.; BATES, E. R.; GREEN, L. A.; HAND, M. *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). **Journal of the American College of Cardiology**, v.44, p.671-719, 2007.

ANTMAN, E. M.; ANBE, D. T.; ARMSTRONG, P. W. *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). **Journal of the American College of Cardiology**, v.44, p.E1-E211, 2004.

ANTMAN, E. M.; McCABE, C. H.; GURFINKEL, E. P. *et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. **Circulation**, v.100, p.1593-1601, 1999.

AVEZUM, A.; MAKDISSE, M.; SPENCER, F.; GORE, J. M.; FOX, K. A.; MONTALESCOT, G. *et al.*; GRACE Investigators. Impact of age on management and outcomes of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **American Heart Journal**, v.146, p.67-73, 2005.

AZAMBUJA, M. I. R.; FOPPA, M.; MARANHÃO, M. F. C.; ACHUTTI, A. C. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 3, p. 163-171, 2008.

BALBINOTTO, G.; SILVA, E. N.; Os Custos da doença Cardiovascular no Brasil: um Breve Comentário Econômico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.91, n.4, p.217-218, 2008.
BARNES, M. E.; MIYASAKA, Y.; SEWARD, J. A.; GERSH, B. J.; ROSALES, A. G.; BAILEY, K. R.; PATHY, G. W.; WIEBERS, D. O.; TSANG, T. S. M. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 79, p.1008-1014, 2004.

BASNIGHT, M. A. et al. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 4, p. 547-58, 1991.

BASSAN, R; PIMENTA, L; LEÃES, P. E.; TIMERMAN, A. Sociedade Brasileira de Cardiologia: I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.79 (supl II):1. 2002;

BOERSMA, E.; MAAS, A. C.; DECKERS, J. W. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. **Lancet**, v.348, n. 9030, p.771-775, 1996.

BOERSMA, E.; MERCADO, N.; POLDERMANS, D. *et al.* Acute myocardial infarction. **Lancet**, v.361, p.847, 2003.

BORGES, J. L.; TADDEI, C. F. **Manual de Cardiogeriatría**. 2. ed. São Paulo: BBS, p. 21-36, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores de mortalidade**. DATASUS. 2009. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/c08.def>>. Acesso em 13 de set. 2012.

BRAUNWALD, E.; ANTMAN, E.M.; BEASLEY, J. W. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). **Journal of the American College of Cardiology**, v.40, p.1366-1374, 2002.

BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier,. v.1. p. 1-21; p.1119-1145, 2010.

BRUTSAERT, D. L.; SYS, S. U.; GILLEBERT, T. C. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 22, p. 318-25, 1993

CANNON, C. P.; WEINTRAUB, W. S.; DEMOPOULOS, L. A. et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. **New England Journal of Medicine**, v.344, p.1879-1887, 2001.

CAPTURE Study .Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. **Lancet**, v.349, n.9063, p.1429-1435, 1997.

CARVALHO AC, GONÇALVES I, Jr. Escores de Risco em Síndrome Coronariana Aguda: Separando o Joio do Trigo. **Arq Bras Cardiol** 2009; 93(6):588-9..

CLEARFIELD, M. B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 105, p. 409-416, 2005.

CLEEMAN, J. I.; GRUNDY, S. M.; MERZ, C. N. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Circulation**, v.110, p.227-239, 2004.

COELHO, O. R.; DE TOLEDO, J. F. B. Estratificação de Risco nas Síndromes Coronarianas Agudas, no primeiro atendimento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.11, n.4, p. 733-740, 2001.

COHEN, M.; ADAMS, P. C.; PARRY, G. et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. **Circulation**, n.89, p.81-88, 1994

COHEN, M.; DEMERS, C.; GURFINKEL, E. P. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. **New England Journal of Medicine**, v.337, p.447-452, 1997.

CRITCHLEY, J. A.; CAPEWELL S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, n.1, p.86-97, 2003.

DAVIES, M. J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture 1995. **Circulation**, v.94, p.2013-2020, 1996.

DAVIES, M. J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. **Heart**, v.83, p.361-366, 2000.

DEVLIN, W.; CRAGG, D.; JACKS, M. et al. Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that in younger patients. **American Journal of Cardiology**, v.75, p.573-576, 1995.

EISENBERG, P. R. Role of heparin in coronary thrombolysis. **Chest**, v.101, Suppl4, p.131S-139S, 1992.

FOX, A. A. Management Of Acute Coronary Syndromes: An Update. **Heart**, v.90, p.698– 706, 2004.

FREEMANTLE, N.; CLELAND, J.; YOUNG, P. et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. **British Medicine Journal**, v.318, n.7200, p.1730-1737, 1999.

GLASS, C. K. Atherosclerosis. **The road ahead Cell**, v.104, p.503, 2001.

GROSSMAN, W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 325, p. 1557-64, 1991.

GRUNDY, M. S.; BALADY, G. J.; CRIQUI, M. H.; FLETCHER, G.; GREENLAND, P.; HIRATZKA, L. F.; Primary prevention of coronary Heart Disease: guidance for Framingham, **Circulation**, v.97, p.1976-1987, 1998.

GURWITZ, J. H.; COL, N. F.; AVORN, J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction, **Journal of the American Medical Association**, v.268, p.1417-1422, 1992.

HACKAM, G. D, ANAND, S. S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, p. 932-940, 2003.

HAENDCHEN, R.V. Infarto Agudo do Miocárdio sem onda Q. In: PORTO, C.C. **Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.671-677, 2005.

HANRATTY, B.; LAWLOR, D.; ROBINSON, M.; SAPSFORD, R.; GREENWOOD, D.; HALL, A. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. **Journal Epidemiology Community Health**, v.54, n.12, p.912-916, 2000.

HARTMANN, F.; KAMPMANN, M.; KATUS, H. A. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. **European Heart Journal**, v.19, suppl:2-7, 1998.

HAZZARD WR. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. **American Journal of Cardiology**. 63:20H-24H. 1989.

HEBERT, P. R. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decrease risk of coronary artery disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 153, p. 578-581, 1993.

HEESCHEN C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. **Circulation**. 2002;105(12):1446-52.

HULTHE, J.; FAGERBERG, B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.22, p. 1162-1167, 2002.

HUMPHRIES, S. E.; GREEN, F. R.; TEMPLE, A. et al. Genetic factors determining thrombosis and fibrinolysis. **Epidemiology**, v.2, p.371-385, 1992.

IHARA, S. S. M.; NOVAZZI, J. P.; FONSECA, F. A. H.; PINTO, L. E. S. A.; MARTINEZ, T. L. R. Lipoproteínas e aterogênese. In: Martinez TLR. **Conduitas Clínicas nas Dislipidemias**. Belo Horizonte: **Health**; p.55-70, 1997

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2, **Lancet**, v.2, n.8607, p.349-360, 1988.

KEELEY, E. C., BOURA, J. A.; GRINES, C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. **Lancet**, v.361, n.9351, p.13-20, 2003.

KHOT, U. N.; KHOT, M. B.; BAJZER, C. T.; SAPP, S. K.; OHMAN, E. M.; BRENER, S. J. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. **Journal of the American Medical Association**, v.290, p.898-904, 2003.

KLONER, R. A.; JENNINGS, R. B. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning and Their Clinical Implications. **Circulation**, v.104, p.2981-2989, 2001.

LEWINGTON, S.; CLARKE, R.; QIZILBASH, N.; PETO, R.; COLLINS, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. **Lancet**, v.360, p.1903-1913, 2002.
LIBBY, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. **Circulation**, v.104, p.365, 2001.

LIAO JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):24F-33F

LIBERMAN, A. **Manual de Cardiogeriatrics**. 2. ed. São Paulo: BBS, cap. 3, p. 39-50, 2005.

LIBERMAN, A. Síndromes coronárias agudas no idoso – Qual a diferença? **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.4, p.497-510, 2002.

LIMA, V. C. Cateterismo cardíaco, diagnóstico (angiografia), e terapêutico (angioplastia) na Doença arterial coronária dos pacientes diabéticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 51, n.2, p.299- 304, 2007.

LIMA, V. C. Síndromes isquêmicas agudas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.72, p.109-123, 1999.

MANENTI, E. Síndromes Coronarianas Agudas. **Revista Médica da Universidade Católica de Pelotas**, v.2, n.2, p.11-13, 2004.

MEHTA, S. R.; YUSUF, S.; PETERS, R. J. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. **Lancet**, v.358, n.9281, p.527-533, 2001.

MENON, V.; HARRINGTON, R. A.; HOCHMAN, J. S. et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest**, v.126, Suppl3, p549S-575S, 2004.

NICOLAU, J. C.; TIMERMAN, A.; PIEGAS, L. S.; MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. JR. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v. 89, n.4, p.e89-e131; p.e89-e131, 2007.

NICOLAU, J. C. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST: PARTE I Estratificação de Risco e Condutas nas primeiras 12 horas após a chegada do paciente ao Hospital. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.77, supl. II, 2001.

NIEMINEN, M.; PARISI, A. F.; O'BYLE, J. E. et al. Serial evaluation of myocardial thickening and thinning in acute experimental infarction identification and quantification using two-dimensional echocardiography. **Circulation**, v.66, p.174-180, 1982.

OLIVEIRA, J. J. et al. Fatores de Risco para Doença Arterial Coronária. **ARS CVRANDI**, v.32, n.4, p.29-40, 1999.

OPIE, L. H. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO & Braunwald E. (ed.) **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 7 th Edition. s. l.: Elsevier Saunders, p. 457-89, 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **CARMEN**: iniciativa para a prevenção integrada de doenças não transmissíveis nas Américas. Brasília: Organização Mundial da Saúde, p. 32, 2003.

OTTO, C. M.; STRATTON, J. R.; MAYNARD, C. et al. Echocardiographic evaluation of segmental wall motion early and late after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. **American Journal of Cardiology**, v.65, p.132-138, 1990.

OTTO, C. M. **Fundamentos de Ecocardiografia Clínica**, 3 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, cap.8, p.171, 2005.

PFEFFER, M. A.; MCMURRAY, J. J.; VELAZQUEZ, E. J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. **New England Journal of Medicine**, v.349, p.1893-1906, 2003.

PIEGAS, L. S.; TIMERMAN, A.; NICOLAU, J. C.; MATTOS, L. A.; ROSSI NETO, J. M; FEITOSA, G., et al. III Diretriz sobre tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.83, supl. 4, p. 3-86, 2004.

PIEGAS, L. S.; AVEZUM, A.; ROSSI NETO, J. M. Síndromes Coronárias Agudas sem supradesnivelamento do segmento ST: Diagnóstico e estratificação de risco. In: Nobre F, Serrano Júnior CV. **Tratado de Cardiologia SOCESP**. 1º edição. São Paulo: Manole, p.624-635, 2005.

PORTO, A. L.; ALVES, M. C. Angina Instável In: PORTO, C.C. **Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.656-659, 2005.

RIBEIRO et al The two Brazils and the treatment of acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):83-4.

RIDKER, M. P.; GENEST, J. Fatores de Risco para a Doença Aterosclerótica. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**, 6. ed. São Paulo: Roca, v. 2. cap. 31, p. 1034-1057, 2003.

ROBERTS, W. C. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. **American Heart Journal**, v. 130, p. 580-600, 2002

ROGER, V. L.; GO, A. S.; LLOYD-JONES, D. M.; BENJAMIN, E. J.; BERRY, J. D.; BORDEN, W. B. et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 Update : A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, p. e2-e220, 2012.

ROSS R, HARKER L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. **Science**, v.193, p.1094-1100, 1976.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990. **Nature**, v.362, p.801-809, 1999.

SABATINE, M. S.; CANNON, C. P.; GIBSON, C. M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with STsegment elevation. **New England Journal of Medicine**, v.352, p.1179-1189, 2005.

SANTOS, E. S.; MINUZZO, L.; PEREIRA, M. P.; CASTILLO, M. T. C.; PALÁCIO, M. A. G.; RAMOS, F.; TIMERMAN, A.; PIEGAS, L. S. Registro de Síndrome Coronariana Aguda em um Centro de Emergências em Cardiologia. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.87, p.597-602, 2006.

SARTO, H. C. Análise dos Fatores de Risco para Doença Arterial Coronária. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.73, n.1, p.19-26, 1997.

SBC. III Diretriz sobre Infarto Agudo do Miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n.4, p.1-86, 2004.

SCHOEN, F. J. Os vasos sanguíneos. In: Robbins ST, Cotran RS. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. 7º Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p542-52, 2005.

SCIRICA, B. M.; MORROW, D. A.; CANNON, C. P.; DE LEMOS, J. A.; MURPHY, S.; SABATINE, M. S. et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. **Clinical Chemistry**, v. 53, p. 1800-1807, 2007.

SILVA Jr., A. B.; OLIVEIRA, I. M.; ALCÂNTARA, E C.; RESENDE, E. S. Fatores de risco para síndromes coronarianas e descrição dos questionários de qualidade de vida Mac New QLMI e SF-36. **Arquivos de Ciência da Saúde**, v. 10, n. 1, 2006.

SPOSITO A.C.; CHAPMAN M.J.; Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22 2002:1524-1534)

STEPHEN, S. A.; DARNEY, B. G.; ROSENFELD, A. G. Symptoms of acute coronary syndrome in women with diabetes: An integrative review of the literature. **Heart and Lung**, v. 37, n.3, p.179 –189, 2008.

STONE, G. W.; MOSES, J. W.; ELLIS, S. G., et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. **New England Journal of Medicine**, v.356, p.998-1008, 2007.

VAN DE WERF, F.; ADGEY, J., ARDISSINO D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. **Lancet**, v.354, n.9180, p.716-722, 1999.

VAZIRI, S. M.; LARSON, M. G.; BENJAMIN, E. J. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.89, p.724-730, 1994.

VIRMANI, R.; KOLODGIG, F. D.; BURKE, A. P. Lessons from sudden coronary death, a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. **Arteriosclerosis, Trombosis, and Vascular Biology**, v.20, n. 5, p. 1262-1275, 2000.

WEINER, P.; WAIZMAN, J.; WEINER, M.; RABNER, M.; MAGADLE, R.; ZAMIR, D. Smoking and first acute myocardial infarction: age, mortality and smoking cessation rate. **Israel Medical Association Journal**, v.2, n.6, p.446-449, 2000.

WERF, F. V.; ARDISSINO, D.; BETRIU, A.; COKKINOS, D. V.; FALK, E.; FOX, K. A. A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**, v.24, n.1, p.28-66, 2003.

WHELTON, S. P.; CHIN, A.; XIN, X. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Annals of Internal Medicine**, v.136, p.493-503, 2002.

WHITE, H. D.; CHEW, D. P. Acute myocardial infarction. **Lancet**, v.372, p.570–584, 2008.

YANG, E. H.; BRILAKIS, E. S.; REEDER, G. S.; GERSH, B. J. Modern Management of Acute Myocardial Infarction. **Current Problems in Cardiology**, v.31, p.769-817, 2006.

3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

3.1 OBJETIVO E POLÍTICA EDITORIAL

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA (Arq Bras Cardiol), revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicam artigos sobre temas cardiovasculares, após análise por seu Conselho Editorial. **Arq Bras Cardiol** é uma publicação mensal, catalogada no Cumulated Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicados nem estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise de todos os autores. Artigos aceitos para publicação passam a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito.

Só serão encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas.

3.2 PREPARAÇÃO DE ORIGINAIS

3.2.1 Instruções

Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) é uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), indexada no Cumulated Index Medicus (NLM - Bethesda) - MEDLINE; EMBASE; LILACS E SCIELO e classificada como Qualis C internacional (Medicina, CAPES).

Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor Chefe, Editor Executivo e Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3.2.2 Seções

3.2.2.1 Artigos Originais

Arquivos Brasileiros de Cardiologia aceita todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível; porém, se você acredita que o seu trabalho merece uma avaliação especial para publicação imediata ("fast-track"), indique isso na sua carta ao Editor. Se os editores concordarem com a sua avaliação, todos os esforços serão realizados para revisar o trabalho em menos de uma semana, publicar "online" em 15 dias e publicar na revista impressa em, no máximo, 8 semanas.

3.2.2.2 Editoriais

Todos os Editoriais dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2.2.3 Ponto de Vista

Aspectos particulares de determinado assunto, principalmente os polêmicos, traduzindo apenas a opinião do autor, sempre que possível fundamentada em experiência própria já divulgada ou da literatura disponível.

3.2.2.4 Comunicações Breves

Experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.2.2.5 Revisões

Os Editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SCIELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como "Atualização Clínica" e publicadas nas páginas eletrônicas, na Internet (ver adiante).

3.2.3 Páginas Eletrônicas (Novo)

Esse formato envolve a publicação de artigos em formato eletrônico, disponibilizados na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, indexados no Milene e com o mesmo valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.

3.2.3.1 Atualização clínica (nova seção)

Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.2.3.2 Relatos de Casos

Casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.2.3.3 Correlação Anatomoclínica

Apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anatomopatológico.

3.2.3.4 Correlação Clínico-Radiográfica

Apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.

3.2.3.5 Imagem Cardiovascular

Imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.2.3.6 Cartas ao Editor

Correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na Revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.2.4 Envio

Os manuscritos deverão ser enviados via Internet seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os textos devem ser editados em Word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI.

Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao Editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse e a inexistência de problemas éticos relacionados.

3.2.4.1 Conflito de Interesses

Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, esta possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. O formulário para declaração de conflito de interesse se encontra na página da revista na internet.

3.2.4.2 Ética

Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua Instituição em consoante à Declaração de Helsinki. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

3.2.4.3 Norma

Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia adota as Normas de Vancouver - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors - "Vancouver Group" (www.icmje.org) atualizado em outubro de 2004.

3.2.4.4 Idioma

Os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, à revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor (ES). Caso já tenha a versão em inglês, deve ser enviado para agilizar a publicação. As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no site da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e no site da SciELO (www.scielo.br) permanecendo "online" à disposição da comunidade internacional, com links específicos no site da SBC.

3.2.4.5 Avaliação pelos Pares (peer review)

Todos os trabalhos enviados a Arquivos Brasileiros de Cardiologia serão submetidos à avaliação inicial dos Editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review). Os membros do Conselho de revisores de Arquivos Brasileiros de Cardiologia (<http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>) são pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação. Os autores podem indicar até cinco membros do conselho de revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado. Os Editores, de posse desses dados, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas. Em caso excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Conselho de Revisores. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não observância desse prazo implicará a retirada do artigo do processo de revisão.

A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento. As decisões serão comunicadas por e-mail. Os Editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

3.2.4.6 Direitos Autorais

Os autores dos manuscritos aprovados deverão encaminhar para Arquivos (Fax: 011 - 3849-6438 - ramal 20), previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os coautores (imprimir e preencher a carta no link:http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf).

3.2.5 Formatação de Artigos

3.2.5.1 Limites por tipo de publicação

Os critérios abaixo delineados devem ser observados para cada tipo de publicação. A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. Os títulos têm limite de 100 caracteres (contando-se os espaços) para Artigos Originais e Artigos de Revisão e de 80 caracteres (contando-se os espaços) para as demais categorias. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

	Resumo				Nº máximo de tabelas + figuras
	Nº máximo de autores	Nº máximo de palavras	Nº máximo de palavras	Nº máximo de referências	
Artigo Original	10	250	5.000	40	8
Editorial	2	--	1.000	10	2
Ponto de Vista	3	--	3.000	20	3
Artigo de Revisão	4	--	6.500	80	8
Relato de Caso	6	100	1.500	10	2
Comunicação Breve	8	--	1.500	10	2
Carta ao Editor	3	--	400	5	--
Imagem Cardiovascular	2	--	100	--	1
Correlação Clínico					
Cirúrgica	4	--	800	10	1
Correlação Anatomoclínica	6	--	4.000	20	6

3.2.5.2 Seções do Manuscrito

Os manuscritos deverão seguir a seguinte ordem:

- a) Página de título;
- b) Texto;
- c) Agradecimentos;
- d) Legendas de figuras;
- e) Tabelas;
- f) Figuras;
- g) Referências.

3.2.5.3 Primeira página

Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.

Nome completo dos autores e suas afiliações institucionais e o nome da (s) instituição (ões) onde o trabalho foi elaborado.

Nome e endereço completo do autor correspondente, incluindo telefone, fax e e-mail, assim como endereço para pedidos de cópias, caso diferente do mencionado.

Deve ser incluída a contagem eletrônica total de palavras. Esta contagem deve incluir a página inicial, resumo, resumo em inglês, texto, referências e legenda de figuras.

Também devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Key-words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.

3.2.5.4 Segunda página

3.2.5.4.1 Resumo

O resumo deve ser estruturado em cinco seções: Fundamento (racional para o estudo), Objetivos, Métodos (breve descrição da metodologia empregada), Resultados (apenas os principais e mais significativos) e Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados). Evitar abreviações. O número máximo de palavras segue as recomendações da tabela. Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado(informativo). O mesmo vale para o abstract. Não cite referências no resumo. Limite o emprego de acrônimos e abreviaturas.

3.2.5.4.2 Texto

Deve ser dividido em Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8). Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto. Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

- a) **Introdução:** Não ultrapassar mais que 350 palavras. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.
- b) **Métodos:** descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo. A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados. Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações. Descreva

c) todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística). Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

d) **Resultados:** sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

e) **Discussão:** relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínica

3.2.5.5 Agradecimentos

Devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

3.2.6 Referências

De acordo com as Normas de Vancouver, as referências devem ser numeradas sequencialmente conforme aparição no texto. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado. Citar todos os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline - na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo "resumo de congresso" ou "abstract".

POLÍTICA DE VALORIZAÇÃO: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

2.6.1 Exemplos de Referências de Trabalhos Científicos Publicados

a) Artigos de Revistas

Ex: Mattos LA, Sousa AGMR, Feres F, Pinto I, Tanajura L, Sousa JE, et al. Influência da pressão de liberação dos stents coronários implantados em pacientes com infarto agudo do miocárdio: análise pela angiografia coronária quantitativa. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80(3): 250-9.

b) Quando houver Suplemento

Ex: Webber LS, Wattigney WA, Srinivisan SR, Berenson GS. Obesity studies in Bogalusa. *Am J Med Sci*. 1995; 310(Suppl 1): S53-61.

c) Grupo de Pesquisadores como Autor. Trabalhos Multicêntricos

Ex: BARI Investigators. The bypass angioplasty revascularization investigation: comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *JAMA*. 1997; 277: 715-21.

d) Instituição / Entidade como Autor

Ex: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Diretrizes para a Abordagem das Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível de ST. *Rev SOCERJ*. 2000; 13 (Supl B): 1-20.

e) Autoria Desconhecida

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

f) Abstract / Resumo / Editorial

Ex: Lofwall MR, Strain EC, Brooner RK, Kindbom KA, Bigelow GE. Characteristics of older methadone maintenance (MM) patients. [Abstract]. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 66(Suppl 1): 5105.

g) Artigo no Prelo, indique ao final da referência

Ex: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1977.

3.2.6.2 Livros. Monografias. Teses

a) Autor (es) Pessoa (ais)

Ex: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. Saint Louis: Mosby, 2002.

b) Instituição / Entidade como Autor

Ex: Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo: BG Cultural; 2002.

c) Capítulo de Livro

Ex: Zanella MT. Obesidade e fatores de risco cardiovascular. In: Mion Jr D, Nobre F(eds). Risco cardiovascular global: da teoria à prática. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 109-25.

d) Tese. Dissertação

Ex: Brandão AA. Estudo longitudinal de fatores de risco cardiovascular em uma população de jovens [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.

3.2.6.3 Anais. Atas. Proceedings de Eventos Científicos

a) Evento considerado no Todo

Ex: 1º Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão; 1992. São Paulo. Resumos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão; 1992.

b) Trabalhos Apresentados em Eventos Científicos

Ex: Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AA, Cerqueira RCO, Roussoulières ALS, Szwarcwald C, et al. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation for metabolic cardiovascular risk factors. In: Annual Meeting of the World Congress of Cardiology; 1998 Apr 26-30. Proceedings. Rio de Janeiro, 1998. J Am Coll Cardiol. 1998; 31(5 Suppl C): 408C.

3.2.6.4 Material Eletrônico

a) Consultas na Internet

Ex: Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Secretaria Executiva. Datasus [citado 2000 maio 10]. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

Ex: Sabroza PC. Globalização e saúde: impacto nos perfis epidemiológicos das populações. In: 4º Congresso Brasileiro de Epidemiologia [online]; 1998 Ago 15; Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998. [citado 1999 jan 17]. Disponível em: [url:http://www.abrasco.com.br/epirio98](http://www.abrasco.com.br/epirio98)

3.2.7 Tabelas

Devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Devem ser apresentadas em página separada e configuradas em espaço-duplo. Devem ser enumeradas em número arábico e ter um título curto. Utilize a mesma fonte que a utilizada no texto. Indicar os marcadores derodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, #, **, ††, etc.

3.2.8 Figuras

Para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas.

3.2.9 Imagens (on line)

Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato **AVI** ou **MPEG** para serem disponibilizados no site (<http://www.arquivosonline.com.br>)

4 ARTIGO ORIGINAL

USO DE ESTATINA E EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES ADMITIDOS COM SINDROME CORONARIANA AGUDA

STATIN USE AND CARDIOVASCULAR EVENTS IN ADMITTED PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Curt Vieira Neto¹, Kleber B. A. Martins², Thais de Carvalho Vieira Rodrigues³, Antonio Carlos Sobral Sousa^{1,4,5,6}

Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS)¹, São Cristóvão, Sergipe, Brasil; PhD em Cardiologia intervencionista; Cardiologista Clínico e Intervencionista do Hospital São Lucas e do Hospital Primavera², Aracaju-Se; Cardiologista Clínica com especialidade pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Ecocardiografista. Atua no Hospital São Lucas e Clínica Santa Helena³; Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação Lucas⁴, Aracaju, Sergipe, Brasil; Fellow of the American College of Cardiology⁵; Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS⁶, São Cristóvão, Sergipe, Brasil;

Correspondência:

Curt Vieira Neto

Rua Celso Oliva, nº321, apto. 201; Bairro 13 de Julho, Aracaju – SE: CEP 49020-090

Telefone de contato: (79) 99738770;

E-mail: Curt_net@hotmail.com

Instituição: Clínica e Hospital São Lucas – São Lucas Cárdio

Conflito de interesses: nada a declarar / Fonte financiadora: Não houve.

Contagem eletrônica total de palavras: 4730

RESUMO

Introdução: Tem sido comprovada a eficácia do uso de estatina, tanto na prevenção primária, como na secundária. Todavia, há carência de estudos nacionais ratificando esta proteção em portadores de síndrome coronariana aguda (SCA).

Objetivos: Avaliar a associação entre o uso prévio de estatina e o prognóstico intra-hospitalar de pacientes admitidos com SCA em hospital de referência cardiológica.

Métodos: Trata-se de estudo observacional, transversal, retrospectivo, entre 2004 a 2011 com 454 pacientes oriundos do registro SOLAR, divididos em G1 (sim) e G2 (não), de acordo com o uso prévio de estatina. Os grupos foram comparados quanto às apresentações de SCA e quanto à ocorrência de óbito, novo infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e parada cardiorrespiratória (PCR). **Resultados:** O G1, constituído por 157 indivíduos (34,5%), comparativamente ao G2, com 297 indivíduos (65,5%), apresentou mais angina instável (45,9% vs 30,0%; $p=0,001$), enquanto o G2 exibiu mais IAM com elevação do segmento ST (24,2% vs 15,3%; $p=0,026$). Não houve diferença entre os grupos quanto a ocorrência de IAM sem elevação de ST (7,6% vs 9,5%; $p = 0,669$). Os integrantes do G1 apresentaram menor frequência de morte (0,6% vs 4,1%; $p = 0,040$) e PCR (0 vs 3,0%; $p = 0,031$). Quanto à presença de morte, AVC e re-infarto, G1 e G2 tiveram comportamento semelhante ((7,6% vs 9,5%; $p = 0,669$). Quanto ao tempo de internamento não houve diferença significativa entre os dois grupos, sendo o G1 com média de $8,22 \pm 6,25$ dias, enquanto os do G2 com média de $9,47 \pm 13,15$ dias com $p = 0,262$. As for the hospital stay did not differ between the two groups, the G1 with a mean of 8.22 ± 6.25 days, while the G2 with an average of 9.47 ± 13.15 days with $p = 0.262$

Conclusão: Em portadores de SCA, o uso prévio de estatina confere apresentação clínica menos grave e evolução intra-hospitalar mais favorável do que aqueles que não faziam uso da droga.

Palavras-chave: síndrome coronariana aguda, estatina, resultados.

ABSTRACT

Background: It has been proven the effectiveness of statin use, both in primary prevention, as in the secondary. However, there are few national studies confirming this protection in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Objectives:** To evaluate the association between the previous use or nonuse of statins and in-hospital outcome in patients with ACS. **Methods:** It is observational, cross-sectional, retrospective, from 2004 to 2011 with 454 patients from the SOLAR record, divided into G1 (yes) and G2 (no), according to the previous use of statins. The groups were compared for the presentations of ACS and for the occurrence of death, acute myocardial infarction (AMI), cerebrovascular accident (CVA) and cardiopulmonary arrest (CPA). **Results:** The G1 consists of 157 subjects (34.5 %) compared to G2, with 297 subjects (65.5 %) had unstable angina (45.9 % vs. 30.0 % ; $p = 0.001$), while the G2 showed more AMI with ST segment elevation (24.2% vs 15.3% ; $p = 0.026$) . There was no difference between groups in the occurrence of myocardial infarction without ST elevation (7.6% vs 9.5%; $p = 0.669$). Members of the G1 had a lower rate of death (0,6% vs 4.1%; $p = 0.040$) and CRP (0 vs 3.0%; $p = 0.031$). For the presence of death, stroke and re- infarction, G1 and G2 had similar behavior ((7.6% vs 9.5%; $p = 0.669$) **Conclusion:** In patients with ACS, previous use of statins confer less severe clinical presentation and more favorable in-hospital outcome than those who did not use the drug.

Keywords: acute coronary syndrome, statin, outcome.

1 INTRODUÇÃO

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que as doenças cardiovasculares, particularmente o infarto agudo do miocárdio (IAM), representam uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo. No Brasil, a doença arterial coronária foi responsável pela ocorrência de mais de 100.000 óbitos em 2011¹.

As SCA, que incluem a angina instável e o infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST, na última década, sofreram grande revolução do ponto de vista terapêutico. No entanto, apesar do grande avanço tecnológico e farmacológico, os pacientes ainda apresentam alto risco de recorrência de eventos coronarianos em curto prazo, quando comparados àqueles com doença coronariana estável. Nesse cenário, a utilização regular de estatinas tem demonstrado reduzir o risco de eventos coronarianos em pacientes de alto risco como aqueles com SCA^{5,12}.

As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual e um consequente aumento na expressão dos receptores de LDL³.

A utilização em longo prazo de medicamentos redutores de colesterol, principalmente as estatinas, tem demonstrado redução da mortalidade por infarto recorrente e redução na re-hospitalização dos pacientes sobreviventes à SCA. Provavelmente, os mecanismos básicos para tal benefício clínico envolvam melhora da função vasomotora, menor inflamação da placa e redução dos fatores pró-trombóticos. Essas alterações na biologia molecular afetam não apenas a lesão culpada, mas também outras placas distribuídas nas artérias coronárias².

O presente estudo objetiva avaliar a associação entre o uso prévio de estatina e a evolução intra-hospitalar em pacientes com SCA.

2 OBJETIVOS

Avaliar a associação entre o uso prévio ou não de estatina e a evolução intra-hospitalar em pacientes com SCA.

3 METODOS

3.1 População de estudo

No período entre setembro de 2004 a setembro de 2011 foram selecionados do Registro de Síndrome Coronariana Aguda do Hospital São Lucas (SOLAR) 454 pacientes que preencheram critérios para inclusão neste estudo. Tal estudo foi realizado no Hospital São Lucas, considerado como referência cardiológica em Sergipe, Brasil e possuidor de Acreditação nível três (IQG - Instituto Qualisa de Gestão).

O registro caracteriza-se como uma coorte retrospectiva intra-hospitalar no qual são incluídos pacientes admitidos na Unidade de Dor Torácica do Hospital São Lucas (Aracaju-SE) com diagnóstico de SCA e que foram internados para investigação e tratamento. Foram excluídos do registro os pacientes que não preencheram os critérios de SCA, os que se recusaram a disponibilizar seus dados para a pesquisa ou foram transferidos para outras unidades de saúde.

O diagnóstico de IAM foi estabelecido na presença de aumento e diminuição gradual da troponina ou da fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB), associado a pelo menos um dos seguintes critérios: sintomas isquêmicos; desenvolvimento de ondas Q patológicas ou alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST). Já o diagnóstico de angina instável (AI) baseou-se no quadro clínico compatível, ausência de elevação das enzimas cardíacas e em um ou mais dos seguintes critérios: alterações isquêmicas no eletrocardiograma, que não o supradesnivelamento do segmento ST (SST), ou no ecocardiograma de estresse ou no teste ergométrico, ou eventualmente no ecocardiograma de repouso, associado a lesão coronariana demonstrada pela cineangiocoronariografia.

Dos pacientes admitidos no registro nesse período, a amostra foi constituída por 454 pacientes, os quais foram divididos em dois grupos. O grupo I foi formado pelos pacientes

que faziam uso de estatina antes do evento coronariano. Já o grupo II foi composto pelos pacientes que não faziam uso do medicamento antes do evento.

58

3.2 Protocolo do estudo

Os grupos foram comparados quanto às características clínicas (idade, sexo, fatores de risco cardiovascular, antecedentes patológicos e terapêuticos), quadro clínico da admissão, forma de apresentação da SCA, exames laboratoriais, tratamento durante internação e evolução hospitalar.

Quanto aos fatores de risco cardiovascular foram investigados: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia (DLP). Consideramos portadores de DM, HAS e DLP todos aqueles que afirmaram ser portadores dessas patologias ou que estivessem em tratamento com agente específico. O tabagismo foi considerado presente naqueles que consumiam regularmente, no mínimo um cigarro ao dia, por pelo menos 30 dias antes da admissão. Foram considerados ex-tabagistas pacientes com consumo prévio regular de tabaco em qualquer época da vida, exceto nos 30 dias anteriores à admissão¹³. Além disso, também foram pesquisados antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), intervenção coronária percutânea (ICP) e uso de medicamentos prévios (IECA, BRA, AAS, Betabloqueador).

3.3 Seguimento

Os pacientes admitidos por SCA no Hospital São Lucas foram seguidos durante sua permanência hospitalar através de visitas diárias. Os indicadores utilizados para avaliar a evolução intra-hospitalar dos pacientes foram o número de dias de internação e a presença de complicações intra-hospitalares cardiovasculares: acidente vascular cerebral (AVC), parada cardiorrespiratória (PCR), óbito, novo infarto agudo do miocárdio (IAM), necessidade de nova intervenção coronariana percutânea (ICP) ou de nova revascularização miocárdica (RM).

3.4 Aspectos éticos.

Os princípios éticos que regem a experimentação humana foram cuidadosamente seguidos e todos os pacientes envolvidos foram esclarecidos quanto aos objetivos do

Registro de Síndrome Coronariana Aguda do Hospital São Lucas (SOLAR) e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi requisitada ao Comitê de Ética em

59

Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe a extensão do projeto de pesquisa “Registro de Síndrome Coronariana Aguda SOLAR”, previamente aprovado.

3.5 Análises Estatísticas

Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da distribuição das variáveis, e como as variáveis apresentavam distribuição não normal utilizamos testes não paramétricos. As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios-padrão e também em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em valores percentuais e absolutos.

As diferenças entre as variáveis categóricas foram utilizados o teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado.

As comparações de variáveis contínuas foram realizadas através do teste de Mann-Whitney. Após observarmos que existe associação pelo teste do Qui-quadrado, decidimos então realizar outro teste para medir se existe uma correlação e a força desta relação linear sobre esta associação quantificando-a, utilizando o coeficiente de correlação de Spearman, no qual foram considerados como estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$, bicaudal. E para saber se o valor deste coeficiente é confiável, foi feito um teste de hipótese gerando um valor de “p” para analisar se esta correlação é estatisticamente significativa. Para refinar ainda mais estas informações, verificamos o tamanho do risco relativo (RR) para medir quantas vezes é maior o risco de desenvolver um evento entre os pacientes que faziam uso prévio de estatina em relação aos virgens de estatina.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Mac versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

4 RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta de 454 homens e mulheres com SCA que foram registrados no Solar de 2004 a 2011. Destes, 157 (34,5%) já estavam tomando estatina quando deram entrada no hospital compuseram o grupo 1 (G1), comparativamente ao grupo que não tomava estatina (G2), com 297 indivíduos (65,5%), (Tabela 1).

4.1 Perfil dos pacientes em uso de estatina prévio à admissão hospitalar.

Os pacientes do G1 foram semelhantes no gênero em relação àqueles do G2, porém foram mais idosos e apresentavam mais comorbidades como hipertensão arterial (80,1% vs 70,3%; $p = 0,025$), diabetes Mellitus (49,3% vs 36,8%; $p = 0,011$) e dislipidemia (90,01% vs 50,7%; $p < 0,001$). Em relação aos eventos anteriores e às intervenções as quais foram submetidos, novamente o G1 apresentou maior ocorrência prévia de infarto do miocárdio (46,2% vs 16,7%; $p < 0,001$) mais ICP (47,7% vs 10,6%; $p < 0,001$) e mais cirurgia de RM (26,8% vs 9,3%; $p < 0,001$).

Do mesmo modo os do G1 usavam mais aspirina, betabloqueadores e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA); no entanto, eles foram semelhantes ao G2 quanto ao uso prévio dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). (Tabela 1).

4.2 Perfil dos pacientes de acordo com o uso prévio de estatina na urgência hospitalar.

Quanto às características clínicas da apresentação na urgência, o grupo 1 apresentou mais angina instável com incidência de 45,9% enquanto o grupo 2 apresentou incidência 30,0% (Risco Absoluto (RA) de 15,9 pontos percentuais; Risco Relativo (RR) 1,294; Intervalo de confiança (IC) 95%, 1,10 - 1,52; $p = 0,001$). Não houve diferença entre os dois grupos quanto apresentação clínica de infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, ocorrendo em 38,9% no grupo 1 e 45,8% no grupo 2; (diferença 6,9 pontos percentuais; RR, 1,179; IC 95%, 0,93 - 1,56; $p = 0,156$). O grupo 1 apresentou menos infarto com elevação do segmento ST com taxas 15,3% e o grupo 2 com 24,2%; Rho de Spearman de -0,162; $p = 0,001$, traduzindo-se numa correlação negativa bem fraca de quanto maior a incidência dos que usavam estatina previamente apresentarem menos propensão a terem

infarto do miocárdio com elevação do segmento ST com uma redução do risco absoluto de 8,9 pontos percentuais; RR, 0,894; IC de 95%, 0,82-0,98; $p = 0,026$, (Figuras 1 e 2). Em

61

relação aos biomarcadores na urgência, os pacientes do grupo 1 apresentaram menores taxas de elevação de CK-MB com [14,0 IIQ (11,8 - 22,0) vs 19 IIQ(12,0 - 35,0); $p = 0,003$; Rho de Spearman de -0,156] (Figura 3), e de troponina [0,05 IIQ (0,01 - 3) vs 0,25 IIQ (0,07 - 1,8); $p < 0,001$; Rho de Spearman de -0,279;] (Figura 4), (Tabela 2).

4.5 Perfil dos pacientes em uso prévio de estatina durante a fase intra-hospitalar.

Os pacientes do grupo 1 tiveram menores taxas de morte por qualquer causa, sendo 0,6% no grupo 1 e 4,1% no grupo 2, (redução do RA, 3,5 pontos percentuais; RR, 0,965; IC de 95%, 0,94 - 0,99; $p = 0,040$) e também menores taxas de parada cardíaca 0% no grupo 1 e de 3,0% no grupo 2, (redução do RA, 3 pontos percentuais; RR, 0,970; IC de 95%, 0,95 - 0,99; $p = 0,031$) durante a internação. Não houve diferença estatística entre os dois grupos com relação as outras variáveis tais como AVC, re-infarto do miocárdio, nova ICP e nova RM. Nos eventos maiores em conjunto como morte, AVC e re-infarto não houve diferença estatística nos dois grupos, com taxas de 7,6% no grupo 1 e 9,5% no grupo 2, (redução do RA, 1,9 pontos percentuais; RR, 0,987; IC de 95%, 0,93 - 1,05; $p = 0,669$), (Tabela 3).

5 DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo confirmou que pacientes com SCA admitidos na urgência e que estavam em uso prévio de estatina tiveram como apresentação clínica mais frequente Angina Instável, enquanto que os não usuários da mesma apresentaram-se preponderantemente com IAMCSST; quanto a evolução hospitalar o grupo que usava estatina apresentou menor taxa de mortalidade e de parada cardiorrespiratória. Há uma concordância nestes aspectos na Revisão de Papageorgiou.^{4,5}

Em contrapartida a amostra do estudo foi inadequada para demonstrar o benefício sobre a mortalidade, e assim, nossos resultados devem ser interpretados com cautela.

Dados do IMPROVE IT nos mostram que o percentual de pacientes que foram admitidos em uso de estatina foi de 34,3% semelhante aos alocados em nosso estudo que perfaz um total de 34,5%.⁶

Semelhante a esse estudo, Olson AG et al randomizaram 3086 pacientes para estatina na SCA no estudo MIRACL, e concluíram que houve uma redução de eventos em torno de 16% para morte, IAM e PCR ressuscitada no grupo com estatina.⁷

Em corroboração com esta pesquisa, o estudo The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) que foi delineado para testar o papel das plaquetas nas SCA, assim como o potencial benefício das estatinas na taxa de eventos cardíacos, em 1.616 pacientes, em uma análise retrospectiva, mostrou redução da taxa de eventos (Razão de Chances [OR] de 0,49), que foi estatisticamente significativa. Entretanto, se a terapia com estatinas fosse descontinuada durante a internação, havia aumento significativo no risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (OR 2,93)⁸

O Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) envolveu 20.000 pacientes e comparou os que não usaram estatinas durante a internação com os que suspenderam estes medicamentos e com os que continuaram seu uso durante este período. Esses últimos apresentaram redução significativa do risco combinado de infarto do miocárdio, morte ou AVC (OR de 0,66; IC 95% 0,56-0,77). Além disso, o início do uso das estatinas na admissão hospitalar também foi benéfico (OR de 0,87; IC 95%, 0,78-0,97). Entretanto, pacientes que descontinuaram a terapia com estatinas na entrada tiveram risco similar ao daqueles que nunca receberam estatinas (OR de 1,02; IC 95%, 0,74-1,41). No presente estudo, observamos achados similares, no grupo de pacientes que vinham em uso prévio de

Da mesma forma, o National Registry of Myocardial Infarction analisou o papel da terapia com estatinas ou sua descontinuação em 300.000 pacientes admitidos por infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST). Pacientes que nunca receberam estatinas, antes ou após hospitalização, totalizaram o número de 54.635 e serviram como grupo de comparação. Pacientes que continuaram a terapia com estatinas e aqueles que iniciaram o uso durante a internação tiveram menor risco de morte (OR de 0,46; IC 95%, 0,42- 0,50 e OR de 0,42; IC 95%, 0,38-0,45, respectivamente). Observou-se, também, que a descontinuação das estatinas (n = 4.870) estava associada ao aumento do risco de eventos, incluindo morte, insuficiência cardíaca, arritmia ventricular e choque cardiogênico (OR de 1,25; IC 95%, 1,15-1,36). Os dados desse registro demonstraram benefício do uso das estatinas quando iniciadas logo após um episódio de SCA, reforçando o papel do mecanismo pleiotrópico, mais do que o efeito da redução do LDL-c na lenta progressão da placa e no depósito de colesterol.^{10, 11,12}

Após realizarmos o teste do Qui-quadrado concluímos que existe associação sugerindo dependência entre o uso prévio de estatina e a menor gravidade da apresentação clínica na urgência, como também menores elevações dos biomarcadores e no melhor prognóstico na internação hospitalar. Decidimos ainda, realizar um teste para medir a “força” da associação entre o uso prévio de estatina e a menor gravidade da apresentação clínica na urgência, como também as menores elevações dos biomarcadores quantificando-a, utilizando o coeficiente de relação linear de Spearman. E para saber se o valor desse coeficiente é confiável, foi feito um teste de hipótese para gerar um valor de “p” para analisar se esta correlação é estatisticamente significativa. Para refinar ainda mais estas informações sobre os objetivos primários e secundários deste estudo, analisamos o tamanho dos riscos Absoluto (RA) e relativo (RR) para medir quantas vezes é maior o risco de desenvolver um evento entre os pacientes que faziam uso prévio de estatina em relação aos virgens de estatina.

Podemos portanto, documentar razões para sugerir o uso da terapia previa com estatinas para prevenção de desfechos clínicos mais graves na SCA.

5.1 Limitações

Como o nosso estudo não foi um estudo randomizado, nenhuma conclusão pode ser feita sobre uma relação causal entre tratamento prévio com estatina e os desfechos intra-hospitalar. O tipo e as doses das estatinas utilizadas antes da admissão e durante a hospitalização não foram analisados, assim como o tamanho da amostra foi pequeno. Também, como não houve dosagem da PCR-us não podemos avaliar a influencia da estatina na redução de eventos cardiovasculares através dessa proteína. Os níveis de LDL também não foram mensurados os quais seriam importantes no nosso estudo.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que os pacientes que deram entrada na urgência com SCA em uso prévio de estatina, apesar de serem a maioria de idosos, apresentarem mais comorbidades, uso prévio de medicações cardiovasculares e antecedentes de intervenções percutâneas ou cirúrgicas, tiveram uma apresentação clinica menos grave, com menos complicações intra-hospitalar e menores taxas de mortalidade.

7 CONFLITO DE INTERESSE

Declaro não haver conflito de interesse.

Características	Grupo 1 Com Estatina (n= 157)	Grupo 2 Sem Estatina (n= 297)	Valor de p
Demográfica			
Idade (anos) Mediana (IIQ)	64 (57 - 76)	61 (51 - 72)	0,004
Gênero Masculino, n(%)	93 (59,2%)	183 (61,6%)	0,621
História médica, n(%)			
Hipertensão arterial	125 (80,1%)	204 (70,3%)	0,025
Diabetes Mellitus	75 (49,3%)	106 (36,8%)	0,011
Dislipidemia	137 (90,1%)	142 (50,7%)	<0,001
Fumante atual	15 (9,9%)	56 (19,3%)	0,039

Tabela 1. Características Clínicas dos Pacientes de acordo com e sem o uso Prévio de Estatina

Eventos prévios, n(%)			
Infarto miocárdico,	49 (46,2%)	29 (16,7%)	<0,001
AVC	14 (15,7%)	14 (12,8%)	0,562
ICP	71 (47,7%)	29 (10,6%)	<0,001
RM	40 (26,8 %)	26 (9,3%)	<0,001

Medicamentos prévios, n(%)			
Betabloqueador	79 (51,6%)	58 (19,8 %)	<0,001
IECA	24 (15,8%)	61 (20,9%)	0,195
BRA	34 (22,4%)	27 (9,4%)	<0,001
AAS	108 (69,2%)	86 (29,8%)	<0,001

IIQ= Intervalo Interquartil; n(%)= Número (proporção); AVC = Acidente vascular cerebral; ICP=

Intervenção coronária percutânea; RM= Revascularização miocárdica; IECA= Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA= Bloqueador do receptor da angiotensina; AAS= Ácido acetil salicílico

Tabela- 2. Características referentes a apresentação clínica, aos exames laboratoriais e condutas intra-hospitalares de acordo com uso prévio de estatina

Características	Grupo 1 Com Estatina (n= 157)	Grupo 2 Sem Estatina (n= 297)	Valor de p
Análise laboratorial, mediana(IIQ)			
Glicemia	118,0 (98,0 -179,0)	137,0 (105,8 - 218,2)	0,097
Troponina	0,05 (0,01- 0,3)	0,25 (0,07 - 1,8)	<0,001
CK-MB	14,0 (11,8 - 22,0)	19,0 (12,0 - 35,0)	0,003
Creatinina	0,9 (0,8 - 1,2)	0,9 (0,8 - 1,2)	0,988
Diagnóstico final, n(%)			
Angina Instável	72 (45,9%)	89 (30,0%)	0,001
Infarto sem Supra ST	61 (38,9%)	136 (45,8%)	0,156
Infarto com supra ST	24 (15,3%)	72 (24,2%)	0,026
Intervenção, n(%)			
Tratamento clínico	79 (50,3%)	157 (54,1%)	0,440
Cateterismo cardíaco	125 (84,5%)	227 (84,1%)	0,918
ICP	72 (45,9%)	117 (40,3%)	0,260
RM	4 (2,5%)	16 (5,4%)	0,161
Medicamentos, n(%)			
Estatina	124 (79%)	145 (48,8%)	<0,001
Betabloqueador	107 (68,2%)	170 (57,2 %)	0,023
IECA	44 (28,0%)	95 (32,0%)	0,384
BRA	42 (26,8%)	39 (13,2%)	<0,001
AAS	149 (95,5%)	275 (92,6%)	0,228

IIQ = Intervalo Interquartil; ICP= Intervenção coronária percutânea; RM= Revascularização miocárdica; IECA= Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA= Bloqueador do receptor da angiotensina; AAS= Ácido Acetil Salicílico.

Tabela- 3. Características dos resultados intra-hospitalar de acordo com uso prévio estatina.

Características	Grupo1 Com Estatina (n= 157)	Grupo 2 Sem Estatina (n= 297)	Valor de p
Dias de Internamento, mediana (IIQ)	7 (5 - 9)	7 (5 - 9)	0,635
Complicações, n(%)			
Óbito	1 (0,6%)	12 (4,1%)	0,040
PCR	0	9 (3,0%)	0,031
AVC	0	2 (0,7%)	0,547
IAM	11 (7,0%)	15 (5,1%)	0,394
Nova ICP	2 (1,3%)	9 (3,0%)	0,344
Nova RM	0	1 (0,3%)	1,000
AVC, óbito, IAM*	12 (7,6%)	26 (9,5%)	0,669

IIQ = Intervalo Interquartil; ICP= Intervenção coronária percutânea; RM=

Revascularização miocárdica; IECA

= Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA= Bloqueador do receptor da angiotensina; AAS= Ácido Acetil Salicílico.

*Obs: 3 pacientes apresentaram duas complicações no mesmo internamento.

Figura 1- Características das Síndromes Coronárias Agudas de Acordo com o uso Prévio de Estatina

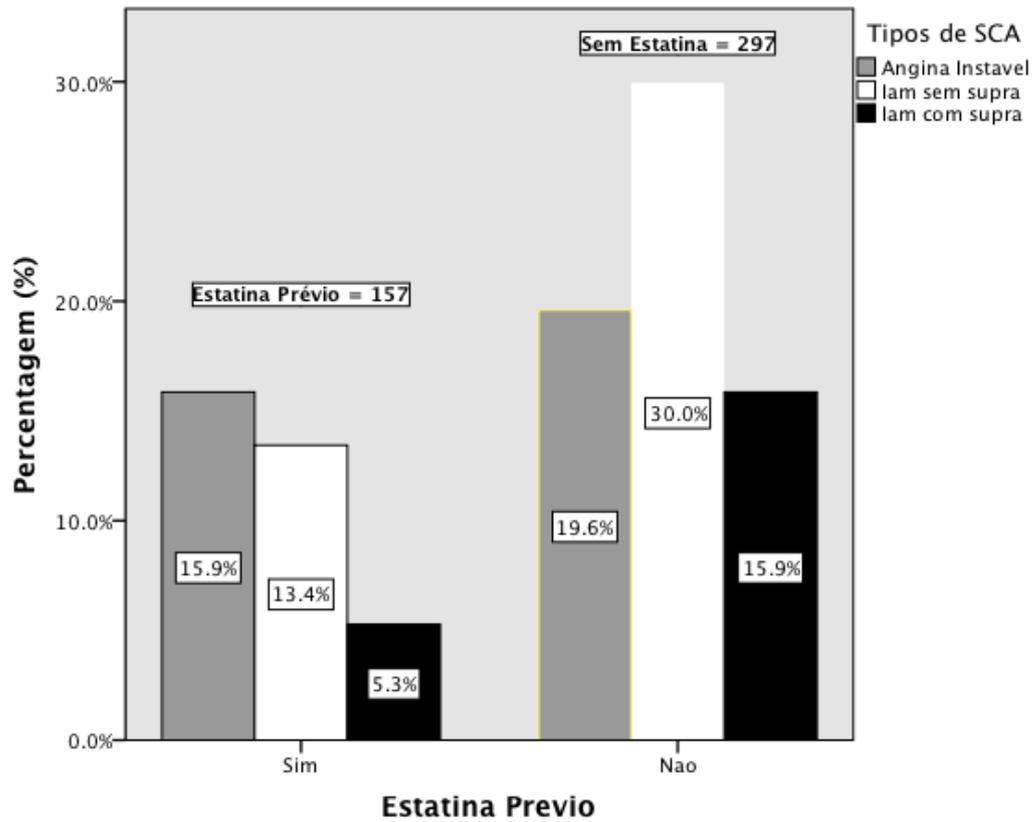


Figura 2- Correlação entre uso prévio de estatina e infarto do miocárdio com supra de ST.

			Infarto com supra ST na admissao	Estatina Prévio
Rho de Spearman	Diagnostico na admissao	Coeficiente de Correlação	1.000	-0,162*
		Sig. (bi-caudal)	.	0,001
		N	454	454
	Estatina Prévio	Coeficiente de Correlação	-0,162*	1.000
		Sig. (bi-caudal)	0,001	.
		N	454	454

*Correlação é significativa ao nível 0.01(bi-caudal).

Figura 3 - Correlação entre Uso de Estatina Prévio e Elevação de CK-MB

			CK-MB de admissão	Estatina Prévio
Rho de Spearman	CK-MB de admissão	Coeficiente de Correlação	1.000	-0,156*
		Sig. (bi-caudal)	.	0,003
		N	370	370
	Estatina Prévio	Coeficiente de Correlação	-0,156*	1.000
		Sig. (bi-caudal)	0,003	.
		N	370	454

*Correlação é significativa ao nível 0.01(bi-caudal).

Figura 4 - Correlação entre Uso de Estatina Prévio e Elevação de Troponina

			Troponina de admissão	Estatina Prévio
Rho de Spearman	Troponina de admissão	Coeficiente de Correlação	1.000	-0,279*
		Sig. (bi-caudal)	.	0,000
		N	271	271
	Estatina Prévio	Coeficiente de Correlação	-0,279*	1.000
		Sig. (bi-caudal)	.000	.
		N	271	454

*Correlação é significativa ao nível 0.01 (bi-caudal).

Referências Bibliográficas

1. Mattos Luiz Alberto Piva e, Berwanger Otávio, Santos Elizabete Silva dos, Reis Helder José Lima, Romano Edson Renato, Petriz João Luiz Fernandes et al. Desfechos clínicos aos 30 dias do registro brasileiro das síndromes coronárias agudas (ACCEPT). *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2013 [acesso em 2014 mar 21]; 100(1): 6-13. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013000100003&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2013000100003>.
2. Sposito Alexandre Russo, Aguiar Filho Gentil Barreira de, Aarão Amanda Rezende, Sousa Francisco Thiago Tomaz de, Bertolami Marcelo Chiara. Estatinas nas síndromes coronarianas agudas. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2011 [acesso em 2014 mar 21]; 97(4): 350-356. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011001300012&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011001300012>.
3. Fonseca Francisco Antonio Helfenstein. Farmacocinética das estatinas. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2005 [acesso em 2014 mar 22]; 85(Suppl 5): 9-14. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005002400003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400003>.
4. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):54F-60F)
5. The Impact of Statin Administration in Acute Coronary Syndromes Nikolaos Papageorgiou, Dimitris Tousoulis, Charalambos Antoniades, Anastasios Giolis, Alexandros Briasoulis, Christodoulos Stefanadis. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 250-261.
6. John A. Jarcho, M.D., and John F. Keaney, Jr., M.D. *N Engl J Med* 2015; 372:2448-2450 June 18, 2015
7. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105(12):1446-52
8. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):857-66.
9. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2162-8. .
10. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005;96(5):611-611.

11. Liew TV, Ray KK. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(2):158-63)
12. Dupuis J. Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins. *Atheroscler Suppl.* 2001; 2: 9-14
13. Duarte AC, et al. Síndrome Metabólica: Semiologia, Bioquímica e Prescrição Nutricional. 1 ed. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil, 2005; p. 23-31.

ANEXO A**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO DE PESQUISA REGISTRO SOLAR**

TEMA: “USO DE ESTATINA E EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES ADMITIDOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA”

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar deste estudo pelo fato de ter sido admitido na Urgência da Cardiologia do Hospital São Lucas devido a Síndrome Coronariana Aguda.

O Registro SOLAR foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Sergipe.

Este estudo tem a finalidade de coletar informações importantes do seu prontuário médico, na tentativa de caracterizar melhor os pacientes que apresentem o mesmo quadro clínico que o seu e, conseqüentemente, poder oferecer um tratamento mais adequado. Esses dados serão armazenados em um Banco de Dados e mantidos em caráter confidencial e sigiloso, onde seu nome não aparecerá em nenhuma publicação. Solicitamos também o consentimento para realizar um seguimento após a sua alta hospitalar por telefone, carta ou e-mail, para obter informações sobre sua saúde.

O senhor (a) não será submetido (a) a nenhum tratamento medicamentoso e/ou exames adicionais, a não ser aqueles que fazem parte do tratamento empregado pelo seu médico assistente, portanto não há risco decorrente da sua participação e não haverá nenhum custo adicional para o senhor (a).

A sua participação é voluntária e o senhor (a) pode recusar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que esta atitude prejudique seu tratamento.

Por favor, sinta-se a vontade para discutir qualquer aspecto referente a esta pesquisa com o médico responsável Dr. Antônio Carlos Sobral, no telefone (79) 2107-1056 e o graduando em medicina Curt Vieira Neto, no telefone (79) 9973-8770.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram sanadas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa e o procedimento do estudo a que serei submetido. Portanto, aceito participar voluntariamente desta pesquisa. Eu recebi uma cópia deste consentimento.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Nome do investigador: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Se o paciente não puder assinar:

Nome do representante: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE A



São Lucas Registro de Síndrome Coronariana Aguda – SOLAR



1. IDENTIFICAÇÃO		
NOME:		
ENDEREÇO:		
BAIRRO:	CIDADE:	TEL:
DATA DE NASC: / /	IDADE:	SEXO: () M () F
ESTADO CIVIL:	PROFISSÃO:	COR: () B () NB
Nº DE ADMISSÃO NA URGÊNCIA:		CONVÊNIO:
DATA DE ADMISSÃO NA URGÊNCIA: / /		HORA DA ADMISSÃO:
Nº DE CONTROLE DO HOSPITAL:		Nº DO PRONTUÁRIO:

2. QUADRO CLÍNICO NA ADMISSÃO/ECG DE ADMISSÃO		
DIAGNÓSTICO: () AI () IAM S/ SUPRA () IAM C/ SUPRA		
KILLIP: () I (Normal) () II (Estertores de base) () III (EAP) () IV (Choque)		
PA: / mmHg	FC: bpm	DOR PRECORDIAL? () Não () Típica () Atípica
DOR < 24h? () Sim () Não		DURAÇÃO MÁX. DA DPC:
EQUIVALENE ANGINOSO: () Não () Dispnéia () Sudorese () Palpitações () Tontura () Vômitos () Outro		
ECG: Alteração isquêmica? () Sim () Não Qual? () ST infra () ST supra () T negativa () BRE novo		
Outras alterações importantes: () BRE () BRD () BV do 2º e 3º () Alterações inespecíficas de RV		
Laudo:		

3. ECG DE SEGUIMENTO		
Alteração isquêmica? () Sim () Não Qual? () ST infra () ST supra () T negativa () BRE novo		
Outras alterações importantes: () BRE () BRD () BV do 2º e 3º () Alterações inespecíficas de RV		
Outras:		

4. TRATAMENTO NA FASE AGUDA (Fase aguda = Período de internação)				
() Trat. clínico isolado	() Trombólise	() ATC com stent	() ATC com balão	() CRM
() Nitrato SL () Nitrato IV () Nitroprussiato () AAS () Clopidogrel () Clexane () IECA				
() β-bloq () Ant. de Ca ⁺ () Ant. de AT ₂ () Diuréticos () Estatina () Opióide () Outros				
QUAIS?				

5. ANTECEDENTES E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES					
	SIM	NÃO		SIM	NÃO
História familiar de DAC? (H < 55 anos e M < 65 anos)	()	()	Diabetes? ID () NID ()	()	()
DAC prévia?	()	()	AI: () AE: ()	IAM: ()	
Cirurgia de RM prévia?	()	()	Angioplastia prévia?	()	()
Fibrinólise prévia?	()	()	Tem insuficiência cardíaca?	()	()
Tem dislipidemia?	()	()	Faz tratamento regular para DLP?	()	()
Tem hipertensão?	()	()	Faz tratamento regular para HAS?	()	()
AVC prévio?	()	()	HF para AVC?	()	()
Faz uso de AAS?	()	()	Faz uso de clopidogrel?	()	()
TVP prévia?	()	()	Fibrilação atrial prévia?	()	()

SAOS prévia?	()	()	Doença arterial periférica prévia?	()	()
Faz atividade física regularmente? (no mínimo 30min, 3 vezes por semana)	()	()	Etilista?	()	()
É fumante? (Fumante atual ou parou de fumar a menos de 30 dias) Cig./Dia: _____	()	()	Ex-tabagista? Parou: _____ Cig./Dia: _____	()	()

6. MEDICAÇÕES USADAS PREVIAMENTE

() Nitrato SL () Nitrato IV () Nitroprussiato () AAS () Clopidogrel () Clexane () IECA
() β -bloq () Ant. de Ca⁺ () Ant. de AT₂ () Diuréticos () Estatina () Opióide () Outros
QUAIS? _____

7. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

CA: _____ CC: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

8. EXAMES LABORATORIAIS

	Troponina	CPK	CK-MB	Laboratório			
Data: ___/___/___ Hora: _____				Glicemia de admissão: _____			
Data: ___/___/___ Hora: _____				Glicemia de jejum: _____			
Data: ___/___/___ Hora: _____				Na:	K:	Mg:	Cl:
Data: ___/___/___ Hora: _____				U:	Cr:	Cl. Cr:	
Data: ___/___/___ Hora: _____				CT:		TG:	
Data: ___/___/___ Hora: _____				HDL:		LDL:	
Data: ___/___/___ Hora: _____				TGO:		TGP:	
Data: ___/___/___ Hora: _____				HB:		HT:	
Data: ___/___/___ Hora: _____				LEUCO:			
Data: ___/___/___ Hora: _____				PLT:			

9. ECOCARDIOGRAMA (anotar 1º ECO)		REALIZADO: () SIM () NÃO		DATA: ___/___/___	
Função sistólica: () Normal () Hipocinesia () Acinesia () Discinesia ou Aneurisma					
Função diastólica: () Normal () Déficit de relaxamento () Pseudonormal () Padrão Restritivo					
AE:	Ao:	Ao/AE:	DDVE:	DSVE:	VDF:
VSF:	Esp. Septo:	Esp. Par.:	Sep./Par.:	Δ %:	FE:
Mobilidade do septo:		Mobilidade da parede:		Esp. Rel.:	Ind. Massa:
VAE index:	E:	E':	PSAP:	Hipert. pulmonar? () Sim () Não	
Mit: () Normal () I. Leve () I. Mod. () I. Grave			Tri: () Normal () I. Leve () I. Mod. () I. Grave		
Aór: () Normal () I. Leve () I. Mod. () I. Grave			Pul: () Normal () I. Leve () I. Mod. () I. Grave		
OBS: _____					

10. CINECORONARIOANGIOGRAFIA

DATA:	Nº:	MÉDICO:
PRESENÇA DE LESÕES:		
Da: _____		
Cx: _____		
Cd: _____		
TCE: _____		
Pontes: _____		

