Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

REVISÃO/REVIEW

ANGINA INSTÁVEL E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO SEM SUPRADESNIVELAMENTO DE ST: TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

UNSTABLE ANGINA AND NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: TREATMENT AND PROGNOSIS

Paulo Vinícius Ramos Souza[1,2]
Patrícia Oliveira Guimarães[1,2]
Gustavo André Boeing Boros[1,2]
Alexandre de Matos Soeiro[1,2]

1. Unidade Clínica de Emergência – InCor – HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital BP Mirante, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Alexandre de Matos Soeiro
Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.
Cep 05403-900 – Cerqueira César, São Paulo, Brasil.
alexandresoeiro@bol.com.br

Recebido em 14/09/2018,
Aceito em 20/11/2018

RESUMO

Objetivo: As doenças cardiovasculares são responsáveis pela principal causa de óbitos na população adulta mundial, sendo a síndrome coronariana aguda (SCA) a mais prevalente entre elas. Resultados: Sabemos que hoje, do ponto de vista epidemiológico, a coronariopatia aguda sem supradesnivelamento de ST tornou-se a forma mais frequente de apresentação clínica da SCA, aproximadamente, em 62% dos casos. Nos últimos anos, houve importantes avanços em relação à terapêutica antiplaquetária e anticoagulante capazes de reduzir a mortalidade associada à doença coronariana. Além disso, a estratificação invasiva precoce teve papel fundamental nesse incremento de prognóstico. Conclusão: Dessa forma, atualmente, a escolha terapêutica e de estratificação devem ser avaliadas individualmente e podem modificar desfechos em curto e longo prazo.

Descritores: Síndrome Coronariana Aguda; Tratamento; Prognóstico.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of death in the adult population worldwide, with acute coronary syndrome (ACS) being the most prevalent. We know that, presently, from an epidemiological point of view, non-ST elevation ACS is the most frequent form of clinical presentation of ACS, in about 62% of cases. Recently, important advances regarding antiplatelet and anticoagulant therapy exist, capable of reducing mortality associated with coronary heart disease. Moreover, early invasive stratification has played a key role in the improvement in prognosis. Thus, the choice of therapy and stratification should be evaluated individually and can modify short- and long-term outcomes.

Keywords: *Acute Coronary Syndrome; Treatment; Prognosis.*

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis pela principal causa de óbitos na população adulta mundial, sendo a síndrome coronariana aguda (SCA) a mais prevalente dentre elas.[1] Nos Estados Unidos, a cada um minuto, ocorre uma morte por doença coronariana.[2]

Dividimos a SCA em infarto agudo com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST), sendo que a SCASSST é composta pelo infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e a angina instável (AI).

Sabemos que hoje, do ponto de vista epidemiológico, a coronariopatia aguda sem supra de ST, tornou-se a forma mais frequente de apresentação clínica da SCA,[1] cerca de 62%, como indica o registro multinacional GRACE.[3]

A diferença entre IAMCSST e IAMSSST é puramente eletrocardiográfica, marcada pela presença ou não do supradesnivelamento do segmento ST. Enquanto que o diagnóstico diferencial entre IAMSSST e AI, depende da presença ou não de curva de marcadores de necrose miocárdica, respectivamente.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA SCASSST

Antiagregação Plaquetária

A terapia antiplaquetária é um dos principais pilares terapêuticos na SCA. As três principais classes de antiagregantes atuam sobre mecanismos distintos na ativação da agregação plaquetária.[4] Ao longo dos anos, os principais estudos demonstraram reduções importantes na taxa de mortalidade e reinfarto,[5] por isso, estas medicações devem ser introduzidas o mais precoce possível.

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20182804403-8

O ácido acetilsalicílico se mostrou eficaz em pacientes com angina instável e IAMSSST. A incidência de IAM ou morte foi consideravelmente reduzida em quatro grandes *trials* randomizados na era pré-angioplastia.[6-9] O estudo CURRENT-OASIS 7[10] mostrou que não houve diferença estatística quando utilizada dose alta (300-325mg/dia) ou baixa (75-100mg/dia) de ácido acetilsalicílico, entre pacientes que foram estratificados invasivamente. Recomenda-se para todos os pacientes com SCA, desde que já não façam uso de ácido acetilsalicílico, uma dose de ataque, de 150-300mg, seguido de 100mg/dia.

Dupla terapia antiplaquetária (ácido acetilsalicílico e Clopidogrel - DAPT) mostrou reduzir eventos coronarianos isquêmicos, em pacientes com IAMSSST, quando comparado com a monoterapia antiplaquetária (apenas AAS).[11,12] Hoje temos evidência científica de que mais de 10% dos pacientes tratados com DAPT, irão apresentar evento isquêmico recorrente no primeiro ano após a SCA, e cerca de 2% irão ter trombose de *stent*.[13] Isso se dá pela incompleta inibição das plaquetas, pela resposta inadequada de alguns indivíduos ao clopidogrel. Sabemos que devido ao polimorfismo genético,[14] existem pacientes hipo ou hiper respondedores ao clopidogrel[15] e isso pode influenciar diretamente na eficácia da droga.

O clopidogrel deve ser usado em todos os casos de SCA ainda no atendimento inicial, salvo raras exceções em que se vislumbre a necessidade imediata de cirurgia de revascularização. É recomendado a dose de ataque de 300-600mg e manutenção de 75mg/dia[16] (em pacientes com alto risco isquêmico e baixo risco de sangramento que forem submetidos a tratamento percutâneo pode-se manter 150 mg/dia por sete dias, com posterior redução de dose[10]).

O estudo PLATO[17] randomizou 18624 pacientes com SCASSST de alto risco ou IAMCSST, para receber dose de ataque de clopidogrel 300-600mg, seguidos de 75mg/dia ou, dose de ataque de ticagrelor 180mg, seguido de 90mg duas vezes ao dia. Vale lembrar também que os pacientes que foram submetidos à intervenção coronariana percutânea, foram randomizados para receber dose adicional de 300mg de clopidogrel (completando 600mg) ou placebo.

No subgrupo SCASSST (n=11080) o desfecho primário composto por morte cardiovascular, IAM ou acidente vascular cerebral (AVC), houve redução significativa com o ticagrelor 10.0% vs. 12.3%; HR 0.83 (95% IC 0.74, 0.93), $P = 0.0013$] com redução similar para morte cardiovascular [3.7% vs. 4.9%; HR 0.77 (95% IC 0.64, 0.93), $P = 0.0070$] e mortalidade por todas as causas [4.3% vs. 5.8%; HR 0.76 (95% IC 0.64, 0.90), $P = 0.0020$].

Portanto, em comparação ao clopidogrel, o ticagrelor foi capaz de reduzir a mortalidade sendo atualmente considerado um dos medicamentos de primeira escolha. Deve ser descontinuado por cinco dias antes de cirurgias eletivas.

O estudo TRITON[18], testou prasugrel com dose de ataque de 60mg, seguido de 10mg/dia como manutenção, contra o clopidogrel 300mg de ataque e 75mg/dia de manutenção, em pacientes com SCA (SCASSST ou IAMCSST), que foram submetidos à ICP. Nos 10074 pacientes com de SCASSST houve redução da recorrência de eventos cardiovasculares no braço prasugrel após 15 meses de seguimento, [de 11.2% para 9.3%; risco relativo (RR) 0.82 (95% IC 0.73, 0.93), $P = 0.002$], seguido por uma significante redução de IAM, [de 9.2% para 7.1%; RRR 23.9% (95% IC 12.7, 33.7), $P < 0.001$].

Devido a marcada redução que o prasugrel mostrou em trombose de *stent* no estudo TRITON, [1.13% braço prasugrel vs. 2.35% no braço clopidogrel; HR 0.48 (95% IC 0.36, 0.64), $P < 0.0001$] e em pacientes com *stent* farmacológico [0.84% vs. 2.31%, respectivamente; HR 0.36 (95% CI 0.22, 0.58), $P < 0.0001$], o prasugrel deve ser considerado em pacientes que apresentam trombose de *stent* apesar da terapia com clopidogrel.

Somente deve ser prescrito após o conhecimento da anatomia coronária. Dessa forma, seu uso rotineiro no atendimento inicial do paciente não é indicado, tal evidência vem do estudo ACCOAST,[19] que não mostrou redução de taxa de eventos isquêmicos maiores em até 30 dias, e aumentou a taxa de sangramento nos pacientes com SCASSST com programação de cateterismo, que receberam pré-tratamento com prasugrel.

Não deve ser utilizado em idosos (> 75 anos) e em pacientes de baixo peso (<60 kg) e é contraindicado naqueles com antecedente prévio de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Caso o tratamento seja cirúrgico, deve ser suspenso no mínimo sete dias antes da realização de cirurgia de revascularização miocárdica.

Uma meta-análise de seis grandes *trials*,[20] envolvendo 29570 pacientes com SCASSST, mostrou uma redução do risco relativo (RRR) de 9% em morte ou IAM não fatal, com uso de inibidores da GP IIbIIIa (10.7% vs. 11.5%, $P = 0.02$), quando usados juntos a heparina. O grande benefício desta droga foi observado nos pacientes que passaram por ICP [10.5% vs. 13.6%; OR 0.74 (95% IC 0.57, 0.96), $P = 0.02$]. No entanto, houve aumento de sangramentos maiores, sem aumentar a taxa de sangramento intracraniano.

Todavia, estes estudos precederam o uso dos inibidores da P2Y12, e por isso na prática clínica seu uso fica a critério do hemodinamicista e/ou do clínico responsável pelo paciente, principalmente na presença de alta carga trombótica, ateromatose grave, *no reflow* ou outras complicações trombóticas durante o estudo hemodinâmico, e desde que o paciente possua baixo risco hemorrágico. No eventual uso desta medicação e paciente necessite de tratamento cirúrgico, ela deve ser desligada e seu efeito apresenta reversão após seis a oito horas.[21]

ANTICOAGULANTES

Existem evidências robustas na literatura, de que a anticoagulação em pacientes com SCASSST, em combinação com a dupla terapia antiplaquetária, é mais eficaz do que cada uma destas sozinhas.[22] Várias classes de anticoagulantes foram aprovadas ou estão em estudo na SCA, cada uma agindo em diferentes níveis da cascata de coagulação.[16]

HEPARINA NÃO FRACIONADA - HNF

É indicado uma administração inicial endovenosa de 60UI/Kg (máximo 4000 UI), seguido de infusão de 12UI/Kg/h (máximo 1000UI/h). O nível de anticoagulação é monitorado pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) a cada 6h, e é considerado terapêutico na faixa de 50-70s, que corresponde a 1,5-2,5 o limite superior da normalidade.[21]

É uma opção terapêutica importante nos pacientes acima de 100Kg e em portadores de disfunção renal grave (*clearence* de creatinina inferior a 15ml/min/1,73m^2). Após a intervenção coronária percutânea, rotineiramente, deve ser suspensa a medicação.[21]

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR - HBPM

A HBPM mais utilizada na prática clínica é a enoxaparina. A dose recomendada é de 1mg/Kg, administrada de forma subcutânea, a cada 12h, e a cada 24h se o paciente apresentar *clearence* de creatinina inferior a 30ml/min/1,73m^2. Não deve ser administrada em paciente com *clearence* menor que 15ml/min/1,73m^2, e nos pacientes idosos (mais de 75 anos) a dose administrada deve ser de 0,75 mg/kg a cada 12 horas. A monitorização da anticoagulação com dosagem de atividade de anti-Xa é recomendada em pacientes com mais de 100Kg e *clearence* de creatinina entre 15-30ml/min/1,73m^2.[16]

Nos pacientes com SCASSST que foram pré-tratados com enoxaparina, não é recomendado dose adicional durante a intervenção coronariana percutânea, se a última dose subcutânea administrada foi realizada a menos de 8h da ICP. No entanto, é recomendado uma dose adicional de enoxaparina endovenosa de 0,3mg/Kg em *bolus,* se a última dose subcutânea foi administrada há mais de 8h da ICP.[23]

A meta-análise que avaliou as enoxaparina contra HNF no contexto de SCASSST submetidos a ICP,[24] evidenciou um perfil de segurança e eficácia da enoxaparina *versus* HNF, com redução significativa de morte [RR 0.66 (95% CI 0.57, 0.76), $P < 0.001$], morte ou IAM [RR 0.68 (95% CI 0.57, 0.81), $P < 0.001$], complicações de IAM [RR 0.75 (95% CI 0.6, 0.85), $P < 0.001$] e sangramentos maiores [RR 0.80 (95% CI 0.68, 0.95), $P = 0.009$].

O estudo SYNERGY[25] mostrou que, mais importante do que saber qual o tipo de heparina a ser utilizada para o tratamento da SCA sem supradesnivelamento, é muito importante não alterar o tipo de heparina escolhida (não fracionada ou baixo peso) numa mesma internação, aumentando o risco de sangramento associado.

Na SCASSST a dose recomendada é de 2,5mg uma vez ao dia, via subcutânea. É contraindicada em pacientes com *clearence* de creatinina menor que 20 ml/min/1,73m^2. Não necessita monitoração com qualquer exame, e nem de dose suplementar.[16]

No estudo OASIS-5[26], que incluiu 20078 pacientes com SCASSST, o fondaparinux 2,5mg uma vez ao dia, se mostrou não inferior a enoxaparina para o desfecho morte, IAM ou isquemia refratária em nove dias [HR 1.01 (95% IC 0.90, 1.13), $P = 0.007$] e diminuiu significativamente a taxa de sangramentos maiores [HR 0.52 (95% IC 0.44, 0.61), $P < 0.001$] ESC218. No subgrupo submetido a ICP ($n = 6239$), uma diminuição significativa nas taxas de sangramentos maiores (incluindo complicações no sítio de punção) foi observada em nove dias, no grupo fondaparinux [2.3% *vs*. 5.1%; HR 0.45 (95% CI 0.34, 0.59), $P < 0.001$].

Trombose de cateter foi observada mais frequentemente nos pacientes que receberam fondaparinux (0,9%) do que os com enoxaparina (0.4%), mas essa complicação foi abolida com infusão empírica de HNF no momento da ICP.[27]

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE EVENTOS CARDÍACOS MAIORES

Existem diversos modos de se fazer a estratificação de risco, na prática clínica, os métodos mais utilizados são a estratificação "pontual"[21] (Tabela 1), o escore de risco TIMI[28] (Figura 1) e o escore de risco GRACE.[29,30] (Figura 2) A importância de estratificar o risco cardíaco de todos os

Tabela 1. Estratificação pontual do risco de morte ou IAM

	Alto	Moderado	Baixo
Variável prognóstica	Pelo menos uma das características seguintes deve estar presente	Nenhuma característica de alto risco, mas com algum dos itens a seguir	Nenhuma característica de risco intermediário ou alto, mas com algum dos itens a seguir
História	Agravamento dos sintomas nas últimas 48 horas. Idade ≥ 75 anos	Idade de 70 – 75 anos Infarto prévio, doença cerebrovascular ou periférica, diabetes melito, cirurgia de vascularização, uso prévio de AAS	
Dor precordial	Dor prolongada (≥ 20 min)em repouso	Angina de repouso ≥ 20 min, resolvida com probabilidade de DAC moderada a alta Angina de repouso ≤ 20 min, com alívio espontâneo ou com nitrato	Novo episódio de angina classe III ou IV da CCS na últimas 2 semanas sem dor prolongada em repouso, mas com moderada ou alta probabilidade de DAC
Exame físico	Edema pulmonar, piora ou surgimento do sopro de regurgitação mitral, B3, novos estertores, hipotensão, bradicardia ou taquicardia		
Eletrocardiografia	Infradesnível do segmento ST ≥0,5 mm (associado ou não a angina), alteração dinâmica do ST, bloqueio completo de ramo novo ou presumidamente novo Taquicardia ventricular sustentada	Inversão da onda T ≥ 2 mm; ondas Q patológicas	Normal ou inalterado durante o episódio de dor
Marcadores séricos de isquemia	Acentuadamente elevados (p.ex.,TnTC ≥0,1 ng/mL)	Discretamente elevados (p.ex.,TnTc entre 0,03 e 0,1 ng/mL)	Normais

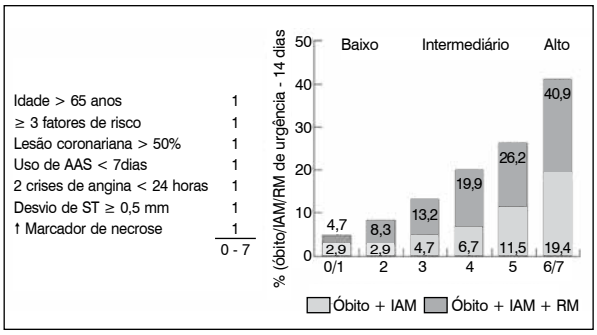

Figura 1. Escore de risco TIMI – baixo risco: 0-2 pontos; médio risco: 3-4 pontos; alto risco: > 5 pontos.

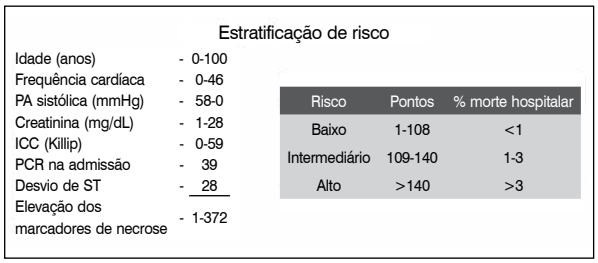

Figura 2. Escore de risco GRACE.

pacientes com SCASSST se faz pela direta relação com a conduta a ser tomada. Pacientes com alto risco requerem estratificação invasiva de forma precoce, enquanto que pacientes com baixo risco, podem ser submetidos à estratificação não invasiva e até em ambiente ambulatorial, como veremos a seguir.

BIOMARCADORES ULTRASSENSÍVEIS

A introdução de medidas de troponina cardíaca ultrassensível no lugar dos testes de troponina padrão resultou em um aumento na detecção de infarto do miocárdio (~4% de aumento absoluto e 20% relativo) e uma diminuição recíproca no diagnóstico de angina instável.[31] Comparado com pacientes com IAMSSST, os indivíduos com angina instável não apresentam necrose miocárdica, têm um risco substancialmente menor de morte e parecem obter menos benefícios da terapia antiplaquetária intensificada, bem como da estratégia invasiva precoce.[32]

TEMPO PARA ESTRATIFICAÇÃO INVASIVA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE RISCO

Em 2015, o *guideline* europeu para SCASSST,[16] trouxe uma nova categoria de estratificação, a dos pacientes de muito alto risco, os quais deveriam receber a estratificação invasiva muito precocemente, com menos de 2h do diagnóstico. Os pacientes com alto risco seriam estratificados invasivamente dentro de 24h, chamada de estratificação invasiva precoce, e os pacientes de intermediário risco iriam para estratificação invasiva em 72h. (Tabela 2)

Nos pacientes de baixo risco, caso os marcadores séricos estejam normais em tempo hábil e o paciente permaneça sem recorrência da dor, deve-se considerar a alta hospitalar com encaminhamento para seguimento ambulatorial em até 72 horas. No entanto, idealmente ou em casos nos quais persistam dúvidas em relação ao quadro clínico/eletrocardiográfico, ou associação com vários fatores de risco coronarianos, deve-se considerar estratificação com testes não invasivos (ergometria, cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse ou angiotomografia de coronárias). Caso exames negativos, o paciente deve ter seguimento ambulatorial. Caso se demonstre a presença de isquemia ou obstrução coronária grave, o paciente deve ser internado para estratificação invasiva.[21]

Tabela 2. Critérios de risco que determinam a estratégia invasiva na SCASSST.

Critérios de muito alto risco – Estratificação invasiva em até 2h
- Choque cardiogênico ou instabilidade hemodinâmica
- Angina recorrente ou refratária ao tratamento medicamentoso
- Arritmia ameaçadora a vida ou parada cardiorrespiratória
- Complicações mecânicas do IAM
- Insuficiência cardíaca aguda
- Alterações dinâmicas recorrentes de ST-T, particularmente elevação de ST intermitente
Critérios de alto risco – Estratificação invasiva em até 24h
- Aumento ou queda de troponina cardíaca compatível com IAM
- Alteração dinâmica de ST ou T sintomático ou não
- GRACE score > 140
Critérios de risco intermediário – Estratificação invasiva em até 72h
- Diabetes mellitus
- Insuficiência renal (clearence < 60ml/min/1,73m^2)
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% ou Insuficiência cardíaca congestiva
- Angina pós infarto de início recente
- ICP prévia
- Cirurgia de Revascularização miocárdica prévia
- GRACE score entre 140 e 109
Critérios de baixo risco – Avaliar real necessidade de estratificação invasiva
- Qualquer característica não mencionada acima

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE SANGRAMENTO

Sangramentos maiores aumentam mortalidade na SCASSST,[33] portanto, todo paciente com SCASSST deve ser estratificado quanto ao seu risco de sangramento. Esse dado deve ser levado em consideração na decisão quanto à melhor terapêutica e estratificação a ser instituída. Podem ser utilizados diversos escores, sendo os mais comuns o Crusade[34] e o escore de Roxana.[35]

SCASSST EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Em idosos é recomendado titular as doses das medicações antitrombóticas de acordo com o peso corporal e a função renal. Deve se considerar a estratégia invasiva se apropriado, e revascularização depois de cuidadosa avaliação dos potenciais riscos e benefícios, estimar a expectativa de vida, comorbidades, qualidade de vida, fragilidade, valores e preferências do paciente.[36,37]

Diabetes mellitus

Deve ser monitorado os níveis de glicose de todo paciente com SCASSST, em especial os já sabidamente diabéticos. Níveis acima de 180mg/dl devem ser tratados, e a hipoglicemia deve ser evitada. A estratégia invasiva deve ser preferida nesses pacientes. Se optado por tratamento percutâneo, os stents farmacológicos devem ser preferidos aos stents convencionais.[38-41]

Doença renal crônica

As doses das medicações antitrombóticas devem ser ajustadas para função renal conforme citado previamente. Pacientes que irão ser submetidos a estratégia invasiva devem receber hidratação com salina isotônica e deve-se preferir os contrastes de baixa osmolaridade, e o menor volume infundido possível. Assim como nos pacientes diabéticos, uma ves indicado ICP, deve se preferir *stents* farmacológicos nessa população.[42,43]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. PVRS e AMS foram os principais contribuintes na redação do manuscrito. GABB e POG realizaram a pesquisa bibliográfica, e a revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(9):924-32.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2014;64(24):e139-228.
3. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. Heart. 2010;96(14):1095-101.
4. Aronow WS. Use of antiplatelet drugs in the treatment of acute coronary syndromes. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2013;13(2):151-7.
5. Fuster V, Kalil Filho, R, Albuquerque, CP. Medicina cardiovascular, reduzindo o impacto das doenças. São Paulo: Editora Atheneu, 2016. 594 p.
6. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. Lancet. 1990; 336(8719): 827–30.
7. Lewis HD Jr , Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al.. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med. 1983;309(7):396–403.
8. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med. 1988;319(17):1105–11.
9. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med. 1985;313(22):1369–75.
10. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2010;363(10):930–42.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494–502.
12. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527–33.
13. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. JAMA. 2011;306(11):1215–23.
14. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009; 360(4):363–75.
15. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004;109(25):3171–75.
16. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
17. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045–57.
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001–15.
19. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013;369(11): 999–1010.
20. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. Eur Heart J. 2002; 23(18):1441–8.
21. Gianetti NS, Baracioli LM. Síndrome coronária aguda sem supradesnível do segmento ST. In: Soeiro, AM, Leal TCAT, Oliveira Jr MT, Kalil Filho R. (Org.). Manual de Condutas Práticas da Unidade de Emergência do INCOR. Barueri, SP: Editora Manoele Ltda. 2015,p. 38-53.
22. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JL, Geinsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet. 2000;355(9219):1936–42.
23. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation. 2001;103(5):658–63.
24. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated

heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e553.

25. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA. 2004;292(1):45–54.

26. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. J Am Coll Cardiol.2009;54(5):468–76.

27. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA. 2010;304(12):1339–49.

28. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000;284(7):835–42.

29. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. PLoS One. 2009;4(11):e7947.

30. de Araújo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar , Seabra-Gomes R . TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. Eur Heart J. 2005;26(9):865–72.

31. Mueller C . Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J. 2014;35(9):552–6.

32. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. Arch Intern Med. 2006;166(13):1391–95.

33. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dandas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2010;55(23):2556–66.

34. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. Circulation. 2009;119(14):1873–82.

35. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2010;55(23):2556-66.

36. Bauer T, KoethO, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2007;28(23):2873–78.

37. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, et al.. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J. 2008;29(10):1275–82.

38. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012;60(2):106–11.

39. Roffi M, Topol EJ . Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2004;25(3):190–98.

40. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J. 2007;28(1):26–32.

41. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. BMJ. 2008;337:a1331.

42. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. J Am Coll Cardiol. 2011;58(18):1859–69.

43. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. PLoSOne. 2010;5(11):e15070.