

Bruno Jardim Grossi
Deise Regina Zvoboter
Maurício Fagner Santos Lima Dias
Paulo Zuppo Junior

Resumo As síndromes coronárias agudas (SCA) são o termo utilizado para descrever coletivamente o infarto agudo do miocárdio e angina instável. Trata-se de uma manifestação da doença arterial coronariana e geralmente resulta da ruptura da placa nas artérias coronárias (aterosclerose). Seus fatores de risco comuns são tabagismo, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, sexo masculino, sedentarismo, obesidade familiar e hábitos alimentares pouco saudáveis. O histórico familiar de infarto do miocárdio precoce também é um fator de alto risco. A fisiopatologia subjacente na SCA é a diminuição do fluxo sanguíneo para parte da musculatura cardíaca, normalmente secundária à ruptura da placa e formação de trombo. Às vezes, a SCA pode ser secundária a vasoespasmos com ou sem aterosclerose subjacente. O resultado é a diminuição do fluxo sanguíneo para uma parte da musculatura cardíaca, resultando primeiro em isquemia e depois em infarto dessa parte do coração. Apesar de seu manejo se manter como um dos temas mais estudados, de uma quantidade impressionante de pesquisas, levando a uma melhora significativa nos resultados nos últimos 50 anos, a doença arterial coronariana ainda é a principal causa de mortes no mundo, devendo-se, com isso, ter uma compreensão cada vez mais ampla sobre seu cuidado e manejo, com a finalidade de mudar essa realidade.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Infarto agudo do miocárdio. Angina instável. Aterosclerose. Doença arterial coronariana.

1. Introdução

A síndrome coronariana aguda (SCA), manifestação mais grave da doença arterial coronária (DAC), é responsável por um número significativo de mortes, correspondente a cerca de 5% a 8% dos casos que ocorrem até seis meses após o diagnóstico. Para melhorar esses resultados, é fundamental implementar na prática clínica as descobertas mais recentes de grandes ensaios controlados randomizados. O objetivo das principais diretrizes mundiais é resumir e avaliar as evidências disponíveis para facilitar os processos de tomada de decisão e propor o melhor manejo dos pacientes de acordo com suas situações específicas e possíveis comorbidades^{1,2}.

Entre os métodos de diagnóstico de SCA, a medição da troponina I cardíaca (cTnI) e troponina T cardíaca (cTnT) é obrigatória para sua detecção e estratificação de risco. Nas últimas décadas, o uso de ensaios de alta sensibilidade (Hs) cresceu consideravelmente na prática clínica, permitindo uma detecção mais rápida da elevação da troponina, dentro de uma hora do início dos sintomas, e com sensibilidade e especificidade aprimoradas³. Considerando o Hs-cTn uma variável contínua com alterações absolutas precoces (ou seja, dentro de 1 ou 2 horas), um substituto de alterações absolutas posteriores (dentro de 3 ou 6 horas), as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2015, por exemplo, recomendavam o uso de protocolos rápidos de exclusão e inclusão. O algoritmo ESC 0 h/1 h é baseado em uma amostra de sangue coletada até 1 h antes, usando limites validados para níveis basais e de variação (ou seja, Δ hs-cTn) de hs-cTn⁴.

As diretrizes atuais da ESC para infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST estenderam essas recomendações, incluindo algoritmos validados de 0h/2h. Por outro lado, o algoritmo ESC 0 h/3 h foi rebaixado de uma recomendação de classe I para uma classe IIa, seguindo os resultados de 3 grandes estudos de diagnóstico que sugeriram que os algoritmos ESC 0 h/1 h estavam associados a maior segurança e eficácia^{5,6}. No caso de pacientes com casos suspeitos, mas diagnóstico descartado, ou pacientes em que o eletrocardiograma (ECG) ou a dosagem de hs-cTn podem ser inconclusivos, a angiotomografia computadorizada pode ser prontamente realizada como uma alternativa à angiografia coronariana invasiva para excluir SCA⁴.

No estudo de Smulders et al⁷, 207 pacientes apresentando dor torácica aguda, elevação da TNC-hs e eletrocardiograma inconclusivo foram randomizados para uma estratégia de ressonância magnética cardiovascular ou angiotomografia computadorizada versus tratamento padrão. Enquanto todos os pacientes randomizados para o tratamento padrão foram submetidos a angiografia coronária, apenas 67% dos pacientes randomizados para angiotomografia computadorizada realizaram o exame, sem registro de diferença significativa relacionadas a eventos cardíacos adversos maiores em um ano. Além disso, uma subanálise do estudo VERDICT⁸ (Early Versus Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography in Patients with Acute Coronary Syndromes) confirmou o alto valor preditivo negativo da angiotomografia computadorizada. Os dados revelam que a angiotomografia computadorizada foi realizada antes da angiografia coronária em 1.023 pacientes, sendo associada a um valor preditivo negativo de 90,9%, intervalo de confiança (IC) de 95%, com sensibilidade e especificidade de 96,5%⁸.

Entre os biomarcadores da SCA, também é possível destacar o peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou o pró-BNP N-terminal (NT-proBNP), úteis para o diagnóstico e avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca no cenário de SCA⁹. A avaliação sistemática de outros biomarcadores, como

proteína C-reativa ou coceptina, embora associada a desfechos após SCA, não é mais recomendada, pois seu valor prognóstico em comparação com BNP/NT-proBNP ou o Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos (GRACE) permanece limitada¹⁰. Compreender os aspectos que caracterizam a SCA, assim como as terapias atualmente disponíveis, auxiliam tanto no rápido diagnóstico quanto na escolha do tratamento mais adequado.

2. Síndromes coronárias agudas

As síndromes coronarianas agudas (SCA) – angina instável, infarto do miocárdio (IM) sem onda Q e infarto do miocárdio com onda Q – são contínuas, envolvendo a oclusão de uma artéria coronária em diferentes graus, duração e danos causados. Na angina instável, por exemplo, a oclusão é breve e não ocorre necrose miocárdica, enquanto no IM sem onda Q, o bloqueio é mais prolongado e ocorre necrose, que não se estende a toda a espessura do miocárdio. No IM com onda Q, por sua vez, a necrose se estende por toda a espessura do miocárdio. Ao distinguir entre as síndromes coronarianas agudas, os cardiologistas passaram a confiar menos nas elevações da creatina quinase e mais nos achados eletrocardiográficos (elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou inversão da onda T) e em marcadores séricos mais sensíveis de necrose miocárdica (por exemplo, a fração creatina quinase-MB, troponina I, troponina T)^{11,12}.

2.1 Angina instável

A angina instável pode ser manifestar de diversas formas. Inicialmente, Braunwald¹³ a classificou em 3 classes, de acordo com sua gravidade e apresentação clínica, conforme tabela abaixo:

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD PARA ANGINA INSTÁVEL

Gravidade

- I Sintomas com início de esforço nos últimos 2 meses
- II Sintomas em repouso no último mês, mas não nas últimas 48 horas
- III Sintomas em repouso nas últimas 48 horas

Precipitante

- A Secundário (condições extrínsecas que agravam os sintomas)
- B Primário (sem contribuição de condições extrínsecas)
- C Pós-infarto (dentro de 2 semanas do índice MI)

Tratamento durante os sintomas

- 1 Sem tratamento

2 Tratamento habitual da angina

3 Tratamento máximo

Em 1994, as diretrizes práticas do National Heart, Lung and Blood Institute (NHbBI) a definiram-na em 3 possíveis apresentações¹⁴:

- Angina em repouso – geralmente com mais de 20 minutos de duração;
- Angina de esforço de novo início (dentro de 2 meses) – com pelo menos classe III em gravidade segundo os critérios Canadian Cardiovascular Society Classification (CCSC);
- Piora recente (dentro de 2 meses) da angina – caracterizada por um aumento na gravidade de uma classe CCSC.

Atualmente esses 2 sistemas de classificação estão em uso, sendo o sistema Braunwald citado com mais frequência e o NHbBI mais fácil de seguir. Ambos têm eficácia semelhante. A angina instável também pode ser classificada como primária ou secundária, sendo a primária resultado de uma obstrução mecânica progressiva (trombo não oclusivo) ou obstrução dinâmica (vasoconstrição) e a secundária decorrente de um aumento da demanda de oxigênio do miocárdio causada por taquicardia, em conjunto com estenose coronariana ou angina estável crônica. Em termos clínicos, a angina instável implica sintomas de isquemia miocárdica de início recente ou uma mudança do padrão usual de dor torácica, servindo como um prenúncio de infarto¹⁵.

2.2 IM sem onda Q

No IM com depressão do segmento ST – mais conhecido como IM sem onda Q – a necrose miocárdica é evidente. A apresentação clínica é semelhante à da angina instável. Porém, a dor pode durar mais tempo, com oclusão durando até 1 hora^{16,17}. Pode se manifestar de forma espontânea, após procedimentos como intervenção coronária percutânea ou cirurgia não cardíaca. Seu diagnóstico está apoiado na apresentação clínica e em evidências objetivas, como achados eletrocardiográficos e elevações nos níveis plasmáticos de creatina quinase, fração creatina quinase-MB, troponina I ou troponina T. Durante muito tempo o IM sem onda Q foi considerado relativamente benigno, com prognóstico semelhante ao da angina instável. Evidências posteriores, no entanto, passaram a sugerir que seu prognóstico é semelhante ao IM com onda Q^{14,18}.

2.3 IM com onda Q

O IM com elevação do segmento ST, conhecido como IM com onda Q, refere-se à necrose miocárdica transmural decorrente de oclusão total de um vaso coronário. Em mais de 80% dos pacientes, a oclusão dura mais de 1 hora. No ECG, as elevações do segmento ST aparecem rapidamente com

progressão para ondas Q, caso a reperfusão rápida não ocorra. No eletrocardiograma, as elevações do segmento ST aparecem rapidamente com progressão para ondas Q se a reperfusão rápida não ocorrer. Este processo é reduzido quando a terapia é imediatamente administrada e a reperfusão completa estabelecida por terapia farmacológica ou baseada em cateter¹⁷.

3. Estágios das lesões ateroscleróticas

Em uma grande série de estudos de autópsia, Stary¹⁹ observou que o espessamento da íntima estava presente mesmo em lactentes, identificando 5 tipos de lesões presentes em grupos de pacientes sucessivamente mais velhos. Esses diferentes tipos passaram a representar estágios de progressão das lesões ateroscleróticas, sendo eles^{19,20}:

Tipo I: Dano endotelial – a aterosclerose começa com alterações funcionais das células endoteliais, sem alterações morfológicas significativas. O endotélio torna-se mais poroso e pegajoso, permitindo que os lipídios se acumulem e os monócitos comecem a aderir na íntima;

Tipo II: Estria gordurosa – à medida que os macrófagos derivados de monócitos liberam produtos inflamatórios, as células musculares lisas migram para a lesão e começam a proliferar, e uma cápsula começa a envolver a lesão;

Tipo III: Pré-ateroma – com o tempo, forma-se um núcleo lipídico na camada musculoesclerótica. Gotículas e partículas lipídicas extracelulares interrompem a coerência de algumas células musculares lisas da íntima;

Tipo IV: Ateroma – o núcleo lipídico aumenta e rompe ainda mais as células musculares lisas da íntima. Trata-se de uma lesão celular com grande quantidade de lipídio extracelular;

Tipo V: Fibroateroma – forma-se uma capa fibrosa e a lesão agora consiste em um núcleo lipídico com camadas espessas de tecido conjuntivo fibroso ou com uma cápsula fina que pode ser facilmente rompida, levando à formação de trombos e proliferação mais extensa de células musculares lisas. Se os trombos forem pequenos, podem se organizar e contribuir para o crescimento da placa aterosclerótica. Quando os trombos são grandes, podem ocluir o lúmen arterial e levar a síndromes coronarianas agudas.

3.1 Fatores envolvidos na aterosclerose

As placas geralmente se desenvolvem em locais de alto estresse de cisalhamento e alta oscilação, como a parede externa de uma bifurcação coronária, a parede interna de um segmento curvo de uma artéria e próximo a áreas de ponte miocárdica^{21,22}. Isso sugere que a lesão tipo I é resultado de uma lesão crônica mínima do endotélio, devido, principalmente, a um distúrbio no fluxo sanguíneo. Fatores secundários como tabagismo,

hiperlipidemia, infecção e aminas vasoativas potencializam esse processo^{19,21-23}.

Pesquisas sobre o papel da inflamação e da infecção nas síndromes coronarianas agudas indicam que pacientes com angina instável apresentam ativação sistêmica de células inflamatórias, somada às seguintes alterações:

- Aumento dos níveis de elastase de neutrófilos no sangue²⁴.
- Expressão aumentada de moléculas de adesão – como CD11b/18, molécula de adesão intercelular-1, molécula de adesão celular vascular-1, selectina endotelial e selectina de leucócitos^{24,25}.
- Reagentes de fase aguda elevadas, como proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio – a PCR é um bom preditor clínico para eventos adversos futuros em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Seus níveis foram relatados como maiores em pacientes com angina instável e IM do que naqueles com angina estável. Nenhum aumento na PCR foi detectado em pacientes com angina vasoespástica primária ou após angioplastia coronária transluminal percutânea em pacientes estáveis. Pacientes com angina instável e níveis elevados de PCR antes da angioplastia exibiram um aumento ainda maior em seus níveis, atingindo o pico 24 horas após o procedimento²⁵⁻²⁷.
- Ativação endotelial – moléculas de adesão podem ativar o endotélio, que normalmente é antiadesivo e anticoagulante, tornando-o mais adesivo e pró-coagulante. O endotélio ativado pode promover a expressão de genes importantes no processo aterogênico, por meio de fatores de transcrição, como o fator nuclear- κ B, e liberar mediadores de hiperreatividade do músculo liso, como a endotelina-1. A endotelina-1, expressa pelo endotélio ativado, é um potente vasoconstritor e também potencializa os efeitos de outros vasoconstritores como catecolaminas, serotonina e angiotensina II²⁹.
- Ativação do fator nuclear kappa κ (NF- κ κ) – o fator nuclear kappa κ (NF- κ κ) normalmente reside em uma forma inativa, ligada à proteína inibidora I κ B no citoplasma de linfócitos, monócitos, células endoteliais e células musculares lisas. Uma vez estimulado, o NF- κ κ ativa interleucinas, interferons, fator de necrose tumoral alfa e moléculas de adesão, promovendo o processo contínuo de aterogênese rápida. Foi relatado que o NF- κ κ foi seletiva e marcadamente ativado em pacientes com instabilidade angina. Além disso, as evidências sugerem que sua expressão na angina instável é um fator causal e não uma associação casual. Com isso, o NF- κ κ também pode servir como um marcador da atividade da doença coronariana³⁰⁻³¹.

3.2 Infecção e aterosclerose

Infecções como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* e citomegalovírus foram consideradas desencadeantes ou contribuintes para a inflamação em síndromes coronarianas agudas. Altas quantidades de anticorpos para *C pneumoniae* foram verificadas em pacientes com doença coronariana aterosclerótica sintomática, enquanto dados de um estudo mencionaram um número aumentado de espécies de *C pneumoniae* em pacientes com síndromes coronarianas agudas^{33,34}.

Também houve uma associação independente entre títulos aumentados de anticorpos IgA para *C pneumoniae* e níveis de fibrinogênio (reagente de fase aguda), sugerindo que a infecção estava promovendo inflamação. Em um ensaio clínico, a terapia com azitromicina reduziu os níveis de marcadores inflamatórios (PCR, interleucina 1, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa) em 6 meses quando comprada ao placebo, mas não teve efeito significativo nos eventos clínicos³⁵.

4. Ruptura da placa vulnerável

As SCAs surgem quando uma placa vulnerável desenvolve fissuras ou erosões ou se rompe completamente. Placas vulneráveis geralmente contêm um núcleo lipídico na íntima e células inflamatórias no local da ruptura, que frequentemente ocorre na capa fibrosa com a parede arterial normal adjacente. Embora vários termos sejam usados para descrever a ruptura da placa (ruptura, fissuras íntimas, lacerações, cortes e úlceras), nem todos são sinônimos^{36,37}.

A fissura ou erosão da placa indica ulceração superficial do endotélio que cobre a placa e posterior erosão de uma porção da capa fibrosa, sem exposição do núcleo lipídico ao sangue circulante. A ruptura da placa, por sua vez, refere-se a uma ruptura completa da capa fibrosa sobre um núcleo lipídico, resultando em comunicação direta entre a circulação e o núcleo lipídico. Estudos angiográficos e patológicos demonstraram uma associação entre erosão ou ruptura primária da placa e desenvolvimento de angina instável^{38,39}.

A análise angiográfica pós-morte de 166 pacientes com morte causada por trombose da artéria coronária demonstrou a ruptura da placa como o fator precipitante em 124 dos casos, enquanto a erosão superficial do endotélio sobre a placa foi responsável pelos 42 casos restantes⁴⁰. Outros estudos sugerem que a ruptura da placa pode ser o gatilho predominante para a trombose nos homens⁴¹ e a erosão do endotélio a maior causadora nas mulheres⁴². Os vasa vasorum – pequenos vasos sanguíneos dentro da própria parede da artéria – também podem se romper e causar hemorragia na artéria placa, contribuindo para o processo^{40,41}.

Muitas vezes, as lesões responsáveis por SCA costumam ser pequenas. Estudos retrospectivos de angiogramas realizados antes de pacientes com SAC demonstraram que, antes do evento agudo, a lesão principal causava menos de 50% de estenose em dois terços dos casos^{43,44}. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio que receberam terapia fibrinolítica, um número considerável tinha lesões subjacentes com menos de 70% de estenose após fibrinólise, mesmo com trombo residual ocluindo parcialmente o lúmen⁴⁵.

4.1 Ruptura da placa e sintomas clínicos

O grau de ruptura da placa influencia o tamanho do trombo e, com ele, os sintomas clínicos. Com a erosão da placa superficial, forma-se um trombo mural não oclusivo, que, na maioria dos casos, não causa um evento clínico. Porém, em alguns casos, a erosão da placa leva a um trombo oclusivo transitório ou a uma oclusão prolongada, resultando em isquemia aguda ou infarto⁴⁶. Estudos demonstraram que as estenoses coronárias da angina instável são o resultado de episódios repetidos de ulceração e cicatrização da placa, resultando em um aumento gradual do volume da placa com incorporação e organização de trombos murais^{47,48}.

A angina pós-infarto, após trombólise farmacológica ou espontânea, pode resultar da resolução incompleta do trombo, da presença de um trombo mural residual ou da vasoconstrição local, aumentando a probabilidade de reoclusão. Com a ruptura profunda da placa, o núcleo lipídico com seu mingau ateromatoso altamente trombogênico é exposto, levando à ativação plaquetária e frequentemente à oclusão trombótica rápida de uma artéria⁴⁷. Outros fatores que influenciam a apresentação clínica incluem a viscosidade do sangue, a agregabilidade plaquetária, a vasoconstrição distal e o equilíbrio entre os fatores hemostáticos e trombolíticos endógenos⁴⁸.

4.2 Vulnerabilidade à ruptura

Fatores extrínsecos, como estresse emocional, atividade física, hiperatividade simpática, pressão arterial diastólica elevada, estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo e da parede circunferencial podem potencialmente desencadear um evento agudo. Porém, fatores intrínsecos à própria placa a tornam vulnerável. Esses fatores incluem a consistência e o conteúdo da placa ateromatosa, a espessura da capa fibrosa e o equilíbrio entre a inflamação e o processo de reparação da capa fibrosa^{47,48}.

4.3 Consistência e conteúdo da placa

As placas propensas à ruptura são relativamente macias, devido, principalmente, a uma alta concentração de ésteres de colesterol⁴¹.

4.3.1 Espessura da capa fibrosa

As placas vulneráveis têm capas fibrosas finas e, muitas vezes, têm forma diferenciada. A capa fibrosa varia em espessura, resistência, celularidade e rigidez. A resistência tênsil e a espessura da capa fibrosa dependem da interação entre células musculares lisas, síntese de colágeno, fatores que inibem a síntese de colágeno, metaloproteinases da matriz e macrófagos (que produzem citocinas inflamatórias). O acúmulo de células musculares lisas contribui proeminentemente para o crescimento da placa e formação de capa fibrosa⁴⁹. Estudos patológicos de placas propensas à ruptura mostraram uma escassez de células musculares lisas no local comprometido⁵⁰.

Colágeno, proteoglicano e elastina são componentes essenciais da placa matriz, e as células musculares lisas são a fonte dessas moléculas. A relativa escassez de células musculares lisas pode promover o adelgaçamento da capa fibrosa pela redução do colágeno e de outras proteínas da matriz. Os mecanismos potenciais que levam à escassez de células musculares lisas em uma placa incluem a inibição da replicação das células musculares lisas por interferon gama e o processo de apoptose, influenciado pelo fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1^{51,52}.

A degradação do colágeno fibrilar por enzimas proteolíticas, como a colagenase intersticial, por sua vez, enfraquecem ainda mais a capa fibrosa. A colagenase, a gelatinase e a estromelisina são metaloenzimas — enzimas da família das metaloproteinases de matriz que requerem um átomo de zinco para sua atividade. Em circunstâncias normais, as células nas artérias humanas têm quantidades insignificantes de metaloenzimas ativas. Porém, em regiões vulneráveis de placas ateroscleróticas humanas, essas enzimas proteolíticas ativas são altamente expressas, levando à quebra do colágeno fibrilar na capa fibrosa⁵³.

A inflamação parece ser um componente importante na patogênese das SACs. Moléculas inflamatórias influenciam macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas, levando ao enfraquecimento da integridade da placa (ruptura da placa), liberação de fatores pró-coagulantes (trombose) e disfunção endotelial (vasoconstrição). Os macrófagos desempenham um papel fundamental na rápida progressão de uma placa aterosclerótica, resultando em SAC. Um estudo in vivo revelou que placas de pacientes com SAC tinham significativamente mais macrófagos do que aqueles com angina estável⁵⁴, enquanto outro demonstrou heterogeneidade térmica (aumento da temperatura) em placas propensas à ruptura, possivelmente indicando calor liberado por macrófagos ativados e inflamação contínua⁵⁵.

Os macrófagos são ativados por⁵⁴:

- Interferon gama secretado por linfócitos T;
- Ligante CD40 expresso na superfície dos linfócitos T;
- Fator de necrose tumoral alfa;
- Fator estimulador de colônias de macrófagos;
- Proteína quimioatraente de macrófagos.

Macrófagos ativados enfraquecem a capa fibrosa secretando metaloproteinases da matriz, fatores mitogênicos como fator de crescimento derivado de plaquetas e produtos tóxicos da oxidação lipídica⁵⁴.

5. Formação do trombo

A ruptura de uma placa leva à formação de um trombo em várias etapas, que ocorrem em poucos minutos⁵⁶⁻⁵⁸:

Plaquetas aderem à parede do vaso – quando as plaquetas são expostas a componentes da matriz subendotelial, como colágeno, fator de von Willebrand e fator tecidual, os receptores de superfície nas plaquetas, principalmente a glicoproteína Ib, reconhecem esses componentes e as plaquetas aderem à parede do vaso, inicialmente em uma única camada.

Plaquetas são ativadas – à medida que as plaquetas aderem, elas se tornam ativadas e secretam de seus grânulos alfa várias substâncias, incluindo quimiotaxia, vasoconstrição e ativação de outras plaquetas.

Plaquetas se agregam e formam um coágulo branco – as plaquetas ativadas mudam de forma e expressam receptores de superfície da glicoproteína IIb/IIIa, que permitem que se liguem umas às outras e se agreguem. A única camada de plaquetas recruta mais plaquetas e se transforma em um trombo branco, rico em plaquetas - conforme o trombo cresce, os glóbulos vermelhos são recrutados.

5.1 Geração de trombina

A agregação plaquetária e outros cofatores promovem a conversão de protrombina em trombina. Combinado com o fator VII da coagulação, o fator tecidual, liberado durante a ruptura da placa ativa a cascata de coagulação extrínseca para formar mais trombina. Agonista potente para ativação plaquetária adicional, a trombina promove ainda mais o processo de formação de trombos, além de mediar a conversão de fibrinogênio em fibrina, que estabiliza o trombo⁵⁹.

Estudos oferecem evidências de que a ativação plaquetária, a geração de trombina e a trombose ocorrem nas SACs. Fitzgerald et al⁶⁰ observaram aumento dos níveis urinários de tromboxano B2 em pacientes com episódios de angina, sugerindo ativação plaquetária, enquanto Merlini et al⁶¹ relataram níveis aumentados de fragmento de protrombina 1+2 e

fibrinopeptídeo A, sugerindo atividade aumentada do fator Xa e formação de trombina e atividade aumentada de trombina e formação de fibrina, respectivamente, durante episódios de angina.

Estudos angiográficos e angioscópicos registraram a correlação entre SACs e trombo intracoronário^{58,62}. Mecanismos de proteção como a lise espontânea do trombo (via ativador de plasminogênio tecidual endógeno) e vasorrelaxamento (via prostaglandina 12 e óxido nítrico) tentam interromper ou reverter a mediadores pró-coagulantes e vasoconstritores durante SACs. O equilíbrio desses fatores determina a apresentação clínica e o grau de lesão miocárdica^{58,62}.

6. Vasoconstrição na isquemia

A vasoconstrição coronariana também contribui com a redução do fluxo sanguíneo coronariano e causa isquemia⁶³. Nas SACs, as plaquetas ativadas liberam serotonina, tromboxano A2, difosfato de adenosina e trombina que, além de promoverem trombose, são potentes vasoconstritores. A aterosclerose e a disfunção endotelial estimulam ainda mais a vasoconstrição, conforme evidenciado pela liberação de endotelina-1 e pela vasoconstrição paradoxal após a administração de acetilcolina. De forma geral, o tônus vasomotor aumentado nas SACs parece depender das plaquetas e da trombina. O grau e a duração da vasoconstrição no local ou distal ao local da ruptura da placa e da trombose contribuem para os sintomas clínicos da angina⁶⁴.

7. Diagnóstico e manejo iniciais de pacientes com SCA

Equipes de emergência são responsáveis pelo diagnóstico precoce, triagem, transporte e tratamento de pacientes com SCA. Com a finalidade de melhorar a qualidade do atendimento e diminuir o atraso do tratamento adequado, o diagnóstico precoce e a estratificação de risco devem ser realizados o mais rápido possível. O tratamento eficiente de pacientes com SCA requer equipamento de ambulância apropriado e competências da equipe⁶⁵. Todas as ambulâncias do sistema de emergência devem estar equipadas com gravadores de ECG, desfibriladores e pelo menos uma pessoa treinada em suporte avançado de vida. Todo o pessoal da ambulância deve ser treinado para reconhecer os sintomas clínicos de IM, registrar e transmitir ECG, administrar oxigênio quando apropriado, aliviar a dor e fornecer suporte básico de vida⁶⁶.

Conforme mencionado, a SCA pode estar associada a uma ampla variedade de sintomas, desde parada cardíaca, instabilidade elétrica ou hemodinâmica com choque cardiogênico devido à isquemia contínua ou complicações mecânicas, como regurgitação mitral grave, até pacientes que não apresentam dor no momento da apresentação. O principal gatilho para as ações diagnósticas e terapêuticas em pacientes com suspeita de SCA é o desconforto torácico agudo, caracterizado principalmente por dor, pressão,

aperto e queimação. Sintomas equivalentes à dor torácica, como dispneia, dor epigástrica ou dor no braço esquerdo, também podem ocorrer³. O ECG de 12 derivações em repouso é a ferramenta diagnóstica de primeira linha na avaliação de pacientes com suspeita de SCA. Recomenda-se realizá-lo em até 10 minutos após o primeiro contato com os serviços médicos de emergência em ambiente pré-hospitalar e ser imediatamente interpretado por um médico qualificado usando tecnologias remotas^{3,65,66}.

A presença de supradesnivelamento persistente do segmento ST em duas derivações contíguas é considerada um dos melhores indicadores de IM em curso com uma artéria de infarto ocluída⁶⁶. Se as derivações padrão forem inconclusivas, o registro de derivações adicionais deve ser realizado, pois podem ser os únicos a revelar oclusão da artéria circunflexa esquerda ou infarto do ventrículo direito, respectivamente³. Recomenda-se o manejo de indivíduos com sintomas clínicos típicos de isquemia miocárdica contínua e bloqueio de ramo esquerdo (BRE), independentemente de o bloqueio de ramo ter sido previamente conhecido^{3,66}.

Em pacientes com bloqueio de ramo direito, a interpretação das alterações eletrocardiográficas é mais específica, pois a elevação do ST é indicativa de IM com supradesnivelamento do segmento ST, enquanto a depressão do segmento ST na derivação I, a VL e V5–V6 é indicativa de SCA sem supradesnivelamento do ST. A intervenção coronária percutânea (ICP) primária também é recomendada quando há apresentações eletrocardiográficas atípicas, combinadas com sintomas contínuos sugestivos de isquemia miocárdica, incluindo: ritmo ventricular estimulado, IM posterior isolado, isquemia devido a oclusão do tronco da coronária esquerda ou doença multiarterial^{3,64}. Os aspectos característicos do ECG da IM com supradesnivelamento do segmento ST incluem depressão e elevação transitória do segmento ST, além de alterações da onda T. O ECG, no entanto, pode permanecer normal em mais de 30% dos pacientes³.

O ECG deve ser monitorado em todos os pacientes com diagnóstico inicial de SCA, a fim de detectar arritmias potencialmente fatais e permitir a desfibrilação imediata, quando indicada^{64,65}. As SACs são caracterizadas por alta instabilidade clínica, portanto pacientes com diagnóstico inicial, mesmo aqueles que não são candidatos à coronariografia imediata e posterior ICP no momento do diagnóstico inicial, devem ser encaminhados para centros com serviços de cardiologia invasiva independentemente de alterações no ECG^{67,68}.

Além dos aspectos diagnósticos preliminares e logísticos, a teleconsulta deve ser utilizada para coordenar a terapia pré-hospitalar, principalmente em relação à terapia antiplaquetária e heparina não fracionada. Essa estratégia visa reduzir o atraso no tratamento levando à redução da mortalidade em IM com supradesnivelamento do segmento ST e pacientes com SCA sem supradesnivelamento do ST de alto risco. Isso permite a

ativação imediata da equipe intervencionista e o transporte direto de pacientes para uma estratégia de ICP primária para o laboratório de cateterismo, evitando o departamento de emergência^{65,66,69}.

Nos locais onde há mais de um hospital com unidade de cardiologia invasiva, a escolha do centro de destino deve ser baseada tanto no quadro clínico do paciente quanto na categoria do centro, dependendo do seu nível de preparo para o tratamento de pacientes com SCA. A categorização desses locais deve levar em consideração os seguintes fatores: a disponibilidade de cardiologia invasiva e cirurgia cardíaca em um local, o número de laboratórios de cateterismo disponíveis, a disponibilidade de salas híbridas e sistemas de suporte circulatório e o número de leitos na unidade de tratamento intensiva (UTI)^{65,66,70}.

Para garantir alta qualidade de atendimento em pacientes com SCA, um diagnóstico de trabalho, declarações essenciais, decisões, medicamentos e pontos de tempo devem ser registrados e monitorados. A avaliação periódica deve abranger a correção do diagnóstico e tratamento inicial, a duração e as causas de atrasos relacionados ao transporte, diagnóstico e tratamento, a qualidade da cooperação entre as equipes médicas de emergência e o pessoal do hospital e a correção da escolha do centro de destino⁶⁶.

8. Fatores de risco para SCA

Geralmente, os fatores de risco para SCA se dividem em não modificáveis e modificáveis. Enquanto os não modificáveis (irreversíveis) correspondem à idade, sexo e histórico familiar, os modificáveis incluem colesterol sérico elevado, presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tabagismo, obesidade, sedentarismo e hipertensão⁷¹.

8.1 Fatores de risco não modificáveis

8.1.2 Idade

É um fator de risco bem conhecido, responsável por quase 80% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) em indivíduos com mais de 65 anos⁷².

8.1.3 Sexo

O gênero também está associado ao risco de doenças cardiovasculares, sendo diferente em homens e mulheres⁷³. Embora homens e mulheres com idades mais avançadas tenham a mesma probabilidade de apresentar problemas de saúde, as mulheres, geralmente, apresentam mais dificuldades de desempenho em atividades físicas⁷⁴. Por isso, o gênero deve ser sempre considerado em estudos sobre fatores de risco para DCV. Os homens são mais propensos a ataques cardíacos durante a juventude do que as mulheres. Embora a taxa de ataque cardíaco nas mulheres se maior após

a menopausa, ainda é menor do que a taxa masculina. As DCVs, no entanto, continuam sendo a principal causa de morte em humanos⁷⁵.

8.1.3 Hereditariedade/Histórico familiar

Estudos epidemiológicos indicam que a histórico familiar de IM é um importante fator de risco para doença coronariana⁷⁶. A probabilidade de manifestar uma DCV é alta caso um parente de primeiro grau tenha desenvolvido doença arterial coronariana ou acidente vascular cerebral antes dos 55 anos (sexo masculino) ou 65 anos (sexo feminino)⁷⁷.

8.2 Fatores de risco modificáveis

Tabagismo, hipertensão, níveis elevados de colesterol sérico, sedentarismo, obesidade e DM2 constituem os fatores de risco modificáveis para SCA. Esses fatores podem ser modificados ou reduzidos por mudanças no estilo de vida e tratamento. Quanto mais fatores de risco uma pessoa apresentar, maior o risco de doença arterial coronariana. A redução do risco baseia-se no controle dos fatores de risco modificáveis⁷¹.

8.2.1 Tabagismo

Considerado um alto fator de risco para IM. Vários estudos mostraram uma correlação positiva entre aterosclerose, tabagismo e IM. Fumar causa aterosclerose prematura e morte cardíaca. Uma em cada 5 mortes anuais nos Estados Unidos é devido ao tabagismo. O risco é maior em mulheres que fumam e tomam pílulas anticoncepcionais⁷⁸. A nicotina aumenta a liberação de epinefrina e nem epinefrina, o que aumenta a vasoconstrição periférica e resulta em aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, portanto, maior consumo de oxigênio e maior probabilidade de disritmias. Além disso, a nicotina estimula as plaquetas e induz a proliferação de células musculares lisas nas artérias coronárias⁷⁹.

O tabagismo é considerado o principal fator de risco para a doença arterial periférica (DAP). É uma condição na qual a placa se forma nas artérias que levam sangue para a cabeça, órgãos e membros, aumentando as chances de ataque cardíaco e derrame⁸⁰. Os não fumantes expostos à fumaça passiva do tabaco em casa ou no trabalho também podem ter uma taxa de mortalidade mais alta por doença arterial coronariana⁸¹. O sucesso da cessação do tabagismo pode ser aumentado por aconselhamento de suporte e terapia farmacológica. As chances de doença arterial coronariana são reduzidas em 50% após 1 ano sem fumar⁸².

8.2.2 Álcool

O consumo de álcool em excesso é considerado uma condição de risco, pois leva ao aumento da progressão aterosclerótica. Pode causar batimento cardíaco irregular devido ao dano direto no músculo cardíaco. Vários mecanismos foram mencionados com o objetivo de comprovar a

associação entre o consumo de álcool e a aterosclerose, incluindo ganho de peso, triglicérides e pressão arterial elevados⁸³.

8.2.3 Hipertensão

A pressão arterial sistólica é o preditor mais importante do risco de DCV. É prejudicial para as artérias coronárias e aumenta o risco de infarto do miocárdio. Eleva a pressão de trabalho do coração, aumentando e enfraquecendo o ventrículo esquerdo ao longo do tempo. À medida que a pressão arterial aumenta, a probabilidade de eventos cardiovasculares graves também cresce⁸⁴.

A literatura científica comprova que a chance de desenvolver DCV é maior em pessoas com comorbidades como hipertensão, obesidade, tabagismo, colesterol alto e diabetes. A hipertensão pode ser prevenida mantendo um peso corporal saudável, reduzindo a ingestão de sal, controlando o estresse, evitando o fumo e o álcool. Se essas medidas preventivas falharem, existem medicamentos que auxiliam na sua manutenção. Embora a hipertensão nem sempre possa ser controlada e prevenida, deve ser tratada para diminuir o risco de doença arterial coronariana e morte prematura⁸⁵.

8.2.4 DM2

Pessoas com DM2 são mais propensas a doenças coronárias. A DCV é uma das principais complicações do diabetes, sendo as doenças cardíacas e os acidentes cerebrais vasculares a principal causa de morte de cerca de 65% dos diabéticos. Esses indivíduos também apresentam uma incidência 2 a 4 vezes maior de desenvolver todas as formas de doença arterial coronariana⁸⁶, além de índices mais altos de pressão arterial elevada, problemas lipídicos e obesidade. Fumar dobra o risco de DCV na DM2, que combinada a um nível elevado de colesterol aumenta as chances de DCVs em comparação a pacientes não diabéticos, mas colesterol elevado. diabetes com o mesmo nível de colesterol⁸⁷.

8.2.5 Colesterol elevado

O risco de DCV aumenta à medida que os níveis de colesterol no sangue se elevam. Esse risco cresce ainda mais quando outros fatores de risco estão presentes. O depósito de colesterol nas paredes das artérias coronárias leva a danos e bloqueio das artérias, resultando em isquemia miocárdica. Quando o nível de LDL é maior, ocorre um depósito na parede da artéria, onde eles são oxidados e captados por células espumosas, levando ao desenvolvimento e à progressão da aterosclerose⁸⁸. Níveis mais elevados de HDL, por sua vez, são saudáveis, pois se opõem à progressão da aterosclerose, inibindo a oxidação do LDL e limitando os processos inflamatórios subjacentes à aterosclerose. O HDL ajuda a remover o excesso de colesterol dos tecidos para o fígado. Seus baixos níveis são considerados

como preditores de doenças cardíacas. A adoção de uma dieta saudável e o tratamento medicamentoso adequado são considerados essenciais para controlar e gerenciar os níveis de colesterol no sangue⁸⁹.

8.2.6 Obesidade

Está diretamente associada à ocorrência de IM. Doença crônica multifatorial, caracterizada pelo acúmulo de gordura visceral e subcutânea, a obesidade leva a uma predisposição para doenças cardiometabólicas⁹⁰. Indivíduos obesos têm maior probabilidade de ter pressão alta, DM2 e gordura elevada no sangue. Os mecanismos que ligam a obesidade à aterosclerose são anormalidades no metabolismo lipídico, resistência à insulina, inflamação, disfunção endotelial e desequilíbrio da adipoquinase. Perda de peso modesta pode reduzir o risco, mas a perda de peso deve ser mantida⁹¹. Redução da ingestão de gordura saturada, açúcar e álcool, ser mais ativo fisicamente e reduzir o estresse mental, são as formas eficazes de reduzir o peso⁹⁰.

8.2.7 Sedentarismo

O sedentarismo é um importante contribuinte para doenças cardíacas. Sedentários com fatores de risco cardiovascular são mais propensos a desenvolver IM. O exercício regular diminui o risco de DCVs, por contribuir com a redução da pressão arterial elevada e a perda de peso e redução da circunferência da cintura, o que ajuda a reduzir o risco de doença cardíaca. Para obter esses benefícios, recomenda-se a prática de 30 a 60 minutos de exercícios físicos, como corrida, caminhada, natação ou bicicleta, pelo menos 4 dias da semana⁹².

9. Tipos de tratamento

9.1 Manejo inicial

9.1.1 Nitratos

A nitroglicerina é um potente vasodilatador usado para aumentar o fluxo sanguíneo coronário. É administrado por via sublingual ou por infusão intravenosa para proporcionar alívio dos sintomas. Devido ao potencial efeito adverso da hipotensão, não deve ser usado se os pacientes estiverem hipotensos ou tomando um inibidor da fosfodiesterase-5⁹³.

9.1.2 Opioides

Morfina e fentanil são analgésicos potentes. Eles são recomendados para o alívio da dor torácica isquêmica⁹³.

9.1.2 Oxigênio

O uso rotineiro de suplementação de oxigênio não é recomendado em pacientes que não são hipóxicos⁹³.

9.2 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa melhora os resultados da SCA, sendo a terapia antiplaquetária o tipo de tratamento com melhores resultados no manejo dessa condição⁹⁴.

9.2.1 Aspirina

A aspirina oral reduz significativamente o risco de infarto do miocárdio recorrente, acidentes vasculares cerebrais e morte 12 meses após o IM. Na ausência de contraindicações, uma dose de 300 mg deve ser administrada o mais rápido possível após a apresentação do paciente. A inibição plaquetária máxima ocorre dentro de 2 horas⁹⁴.

9.2.2 Inibidores de P2Y12

A escolha dos inibidores de P2Y12 medicamento varia entre países, porém, as diretrizes clínicas recomendam o ticagrelor em vez do clopidogrel na ausência de outras considerações, como a necessidade de anticoagulação oral de longo prazo, risco elevado de sangramento ou preocupações sobre a adesão do paciente ao regime posológico de ticagrelor 2 vezes ao dia. Essa recomendação se deve a uma maior redução no ponto final composto de 12 meses de morte por causas cardiovasculares, acidente vascular cerebral e IM com ticagrelor em comparação com clopidogrel⁹⁵.

Os pacientes devem receber doses de ataque de ticagrelor (180 mg) ou clopidogrel (600 mg ou 300 mg) no momento do diagnóstico. O pico de inibição plaquetária ocorre dentro de 2 horas com ticagrelor, 2 horas com clopidogrel 600 mg e 8 horas com clopidogrel 300 mg. O pré-tratamento com inibidores P2Y12 antes da angiografia coronária não é necessário, na ausência de características de risco muito alto, incluindo tórax contínuo dor ou atrasos antecipados na angiografia ou na transferência para um centro de intervenção percutânea primária, pois o pré-tratamento não reduz os eventos isquêmicos⁹⁶.

Além disso, a probabilidade de necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica deve ser considerada antes da administração de inibidores P2Y12. Pacientes com instabilidade hemodinâmica ou alterações isquêmicas extensas no ECG têm maior probabilidade de precisar de cirurgia. Nesse caso, a terapia com inibidores de P2Y12 pode atrasar a procedimento e aumentar o sangramento perioperatório⁹⁶.

9.2.3 Anticoagulantes

O objetivo da anticoagulação na SCA é prevenir a propagação ou reforma do coágulo, em combinação com a terapia antiplaquetária. Pode-se usar enoxaparina ou heparina não fracionada. No caso de fibrinólise para pacientes com IM com supradesnívelamento do segmento ST, um bolus intravenoso de enoxaparina 0,3 mg/kg é recomendado para pacientes com

menos de 75 anos. Isto é seguido por enoxaparina subcutânea 1 mg/kg (até uma dose máxima de 100 mg em pessoas com função renal normal) e 0,75 mg/kg acima da idade de 75 anos. A anticoagulação deve ser mantida até que uma intervenção percutânea primária seja realizada. Se for adotada uma estratégia conservadora e não invasiva, a anticoagulação deve ser administrada por pelo menos 48 horas, ou durante a hospitalização até oito dias. A função renal do paciente deve ser verificada antes de determinar a dose de anticoagulante em uso^{97,98}.

9.3 Prevenção secundária

Após o manejo agudo do IM, as estratégias de prevenção secundária devem começar antes que o paciente deixe o hospital. Essas estratégias são essenciais para minimizar o risco de novos eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Além disso, o encaminhamento para reabilitação cardíaca é recomendado para pacientes em recuperação de SCA⁹⁹.

Aspirina – deve ser continuada indefinidamente, a menos que seja contraindicada.

Inibidores P2Y12 – devem ser continuados por pelo menos 12 meses após a SCA, independentemente de ter ocorrido revascularização coronariana, devido à redução do risco de condição recorrente, acidente vascular cerebral ou morte. A continuação além de 12 meses deve ser decidida em conjunto com o cardiologista responsável.

Estatinas – a dose mais alta tolerada de estatinas deve ser continuada indefinidamente para atingir alvos de LDL $\leq 1,8$ mmol/L. A adição de ezetimiba e a terapia com inibidor de PCSK9, caso a LDL permanecer $>2,6$ mmol/L, devem ser consideradas, apesar das doses máximas toleradas de estatina e ezetimiba.

Antagonistas da renina-angiotensina – SCA, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonista do receptor de angiotensina limitam o tamanho do infarto e a remodelação ventricular esquerda, além de reduzirem a mortalidade cardiovascular geral, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral. Esses medicamentos devem ser aumentados para as doses mais altas toleradas para benefício máximo, especialmente se houver hipertensão concomitante ou disfunção ventricular esquerda. As metas de pressão arterial de 130-140 mmHg sistólica e 80-90 mmHg diastólica devem ser consideradas.

Betabloqueadores – o benefício dos betabloqueadores é duvidoso em pacientes com função ventricular esquerda preservada, principalmente após 1 ano do infarto. Eles podem ser usados somente se forem necessários mais medicamentos anti-hipertensivos.

Referências

1. Guedeney P, Aboyans V, Dalon F, Oksen D, Belhassen M, Nolin M, et al. Epidemiology, treatment patterns and outcomes in patients with coronary or lower extremity artery disease in France. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112:670–679.
2. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017;136:1908–1919.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020; 1–79.
4. Ro 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;37:267–315.
5. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, et al. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2018;137:2536–2538.
6. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart.* 2019;105: 616–622.
7. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca H, Mingels AMA, et al. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74:2466–2477.
8. Linde JJ, Kelbæk H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, et al. Coronary CT angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:453–463.
9. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, et al. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J.* 2019;40:3397–3405.

10. Lattuca B; Sy V, Nguyen LS, Bernard M, Zeitouni M, Overtchouk P, et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;274:337–341.
11. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med.* 1993;234:293–301.
12. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1495–1502.
13. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410–414.
14. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994;90:613–622.
15. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation.* 1998; 98:2219–2222.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326:310–318.
17. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242–250.
18. Aguirre FV, Younis LT, Chaitman BR, et al. Early and 1-year clinical outcome of patients' evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. Results from The TIMIII Study. *Circulation.* 1995;91:2541–2548.
19. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 1989;9:119–132.
20. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488–500.
21. Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, DeMaria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending coronary artery: in vivo observations. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:825–831.

22. Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res.* 1990;66:1045–1066.
23. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1667–1687.
24. Crea F, Biasucci LM, Buffon A, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:10E–16E.
25. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. *Am J Cardiol.* 1997;80:617–619.
26. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65:168–172.
27. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417–424.
28. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation.* 1996;94:2373–2380.
29. Stewart DJ. Impact of endothelin-1 on vascular structure and function. *Am J Cardiol.* 1998;82:14S–16S.
30. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997; 336:1066–1071.
31. Ritchie ME. Nuclear factor- κ B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation.* 1998;98:1707–1713.
32. Speir E, Yu ZX, Ferrans VJ. Infectious agents in coronary artery disease: viral infection, aspirin, and gene expression in human coronary smooth muscle cells. *Rev Port Cardiol.* 1998;17(2):II33–II39.
33. Toss H, Gnarpe J, Gnarpe H, Siegbahn A, Lindahl B, Wallentin L. Increased fibrinogen levels are associated with persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19:570–577.

34. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1555–1561.
35. Anderson JL, Ivluhlestein JB, Carlquist J, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation*. 1999;99:1540–1547.
36. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53:363–373.
37. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63:114E–120E.
38. Barger AC, Beeuwkes RD. Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:41G–43G.
39. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56–62.
40. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82:1138–1146.
41. Burke AP, Farb A Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276–1282.
42. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354–1363.
43. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990; 82:1138–1146.
44. Burke AP, Farb A Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276–1282.
45. Kereiakes DJ, Topol EJ, George BS, et al. Myocardial infarction with minimal coronary atherosclerosis in the era of thrombolytic reperfusion. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17:304–312.

46. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126–2146.
47. Moise A, Theroux P, Taeymans Y, et al. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1983;309:685–689.
48. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699–708.
49. Gordon D, Schwartz SM. Replication of arterial smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1987;59:44A–48A.
50. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36–44.
51. Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MM, Clowes AW. Gamma-interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression in vivo and in vitro. *Circ Res*. 1988;63:712–719.
52. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, Hansson GK, Libby P. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 1996;16:19–27.
53. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94:2493–2503.
54. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775–778.
55. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*. 1996;347:1447–1451.
56. Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis: foundation for therapy. *Am Heart J*. 1998;135:S361–S366.
57. Mizuno K, Arakawa K, Isojima K, et al. Angioscopy, coronary thrombi and acute coronary syndromes. *Biomed Pharmacother*. 1993;47:187–191.

58. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation*. 1998; 97:26–33.
59. Ruggeri M. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost*. 1997;78:611–616.
60. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med*. 1986;315:983–989.
61. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90:61–68.
62. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation*. 1989;80:17–23.
63. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med*. 1978; 299:1271–1277.
64. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*. 1994;90:5–11.
65. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiol Pol*. 2017;75(4):399–408.
66. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint. *Cardiol J*. 2018;25(3):291–300.
67. Lopes RD, Siha H, Fu Y, et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):782–788.
68. Widimsky P, Rohác F, Stásek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J*. 2012;33(1):86–95.
69. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, et al. Emergency department bypass for ST-Segment-elevation myocardial infarction patients identified with a

prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation*. 2013;128(4):352–359.

70. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, et al. Time to treatment and the impact of a physician on prehospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart*. 2005;91(11):1400–1406.

71. Choudhury JH, Chowdhury TI, Nayeem A, Waseka AJ. Modifiable and non-modifiable risk factors of stroke: a review update. *J Clin Neurosci*. 2015;(1):22–26

72. Dhingra R, Ramachandran SV. Age as a cardiovascular risk factor. *Med Clin North Am*. 2012; 96(1):87–91.

73. Sadia H, Rabia T, Fatima A, Khawaja TM. Modifiable and non-modifiable predisposing risk factors of myocardial infarction -a review. *J Pharm Sci & Res*. 2012;4(1):1649–1653.

74. Park HS, Shin HC, Kim BS, Lee KY, Choi WS, Shin JA, et al Prevalence and associated factors of metabolic syndrome among adults in primary care. *Korean J Obes*.2003;12:108–123.

75. Nassis GP, Geladas ND. Age-related pattern in body composition changes for 18- to 69-year-old women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43:327–333.

76. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104: 393–398.

77. Shea S, Ottman R, Gabrieli C, et al. Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:793–801.

78. Teruo I. Cigarette smoking as a risk factor of coronary artery disease and its effects on platelet function. *Tob Induc Dis*. 2004;2(1):2.

79. Allen RH, Cwiak AC, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565–573.

80. Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, Zerva E. Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. *Health Science Journal*. 2014;(8):274–288.

81. Verma A, Prasad A, Elkadi GH. Peripheral arterial disease: evaluation, risk factor modification, and medical management. *JCOM*. 2011;(18):74–84.

82. Zahid N. Second-hand smoke – ignored implications. *Int J Health Sci.* 2015;9(2):V–VI.
83. Amargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med.* 1997;157:79–85.
84. Mourad JJ. The evolution of systolic blood pressure as a strong predictor of cardiovascular risk and the effectiveness of fixed-dose ARB/CCB combinations in lowering levels of this preferential target. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1315–1325.
85. Dunn FG. Hypertension and myocardial infarction. *JAM Coll Cardiol.* 1983;1:528–532.
86. Oparil S, Zaman A, David A, Calhoun M. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139:761–776.
87. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1979;241:2035–2038.
88. Robert NH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care.* 2013;40(1): 195–211.
89. Sampath P, Achuthan R, Mahdi OG, Nalini S. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol.* 2010;610: 403–417.
90. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):177–183.
91. Prasenjit M, Sushil KJ. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423–444.
92. Rena RW, Wei L, Thomas AW, Monika S, William CK, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481–1486.
93. Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Ver.* 2010:CD004815.
94. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.

95. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
96. Indraratna P, Cao C. New antiplatelet drugs for acute coronary syndrome. *Aust Prescr* 2014;37:182–186.
97. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477–1488.
98. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605–613.
99. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.