

CAPÍTULO 2

PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS SOBRE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Daniela Rodrigues Nogueira;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Ivy de Almeida Cavalcante e Silva;
Luiz Eduardo Pinheiro Moreira;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Márcia de Paula Cardinali;
Priscylla Lima Viscone Peron;
Roberta Gomes Piazzi

RESUMO

A síndrome coronariana aguda (SCA) é definida por uma redução súbita no suprimento de sangue ao coração e incluem infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST) e angina instável. A cada ano, calcula-se que mais de 7 milhões de pessoas são diagnosticadas com SCA em todo o mundo, com aproximadamente 5% dos pacientes com SCA vindo à óbito antes da alta hospitalar. A ruptura da placa aterosclerótica coronariana com formação de trombo é responsável por cerca de 70% dos infartos agudos do miocárdio fatais e mortes coronarianas súbitas, o que torna relevante compreender as evidências atuais sobre epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico da SCA.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome coronariana aguda. Doenças cardiovasculares. Infarto do miocárdio. Angina instável. Placa aterosclerótica.

1. INTRODUÇÃO

A marca registrada de uma síndrome coronariana aguda (SCA) é a dor torácica isquêmica. Tanto na angina instável quanto no IAMSEST, a dor isquêmica geralmente tem início gradual e pode não atingir seu pico de intensidade por vários minutos. No infarto do miocárdio, essa dor começa caracteristicamente de forma abrupta, sendo constante e com mais de 30 minutos de duração¹. Em contraste, na angina instável, a dor frequentemente aumenta e diminui, durando de alguns minutos ao, no máximo, 20 minutos².

Os pacientes descrevem a dor por meio de termos como pressão, queimação, roedura, aperto, peso e, quando intensa, esmagamento. Essas descrições sugerem uma origem mais visceral do que superficial³.

O desconforto varia de leve a muito grave, dependendo da percepção do paciente e da massa miocárdica que está isquêmica ou necrótica. A dor causada pela isquemia é agravada pelo esforço e pode diminuir com o repouso. Dor torácica passageira, de natureza penetrante, posicional, pleurítica, reproduzida pela palpação ou que persiste por dias raramente é causada pela SCA. A dor, nesse caso, é mais comumente localizada no centro ou à esquerda do tórax, com irradiação para o ombro e braço esquerdo, pescoço e mandíbula³.

Menos comum, a dor é epigástrica leva o paciente – ou mesmo o médico – a confundi-la com indigestão. Raramente, a dor torácica isquêmica pode ser percebida no lado direito do tórax ou na região interescapular. A dor intensa que se irradia do tórax para as costas é mais sugestiva de dissecação aórtica do que de SCA. A dor que o paciente consegue localizar apontando com um dedo raramente é de origem isquêmica. Em vez disso, a dor isquêmica geralmente ocupa uma área substancialmente maior. O sinal de Levine – que presta uma homenagem ao Dr. Samuel A. Levine –, no qual o paciente coloca o punho cerrado sobre o tórax enquanto descreve a dor, é classicamente observado no infarto agudo do miocárdio (IAM). Pacientes com SCA, particularmente infarto agudo do miocárdio (IAMSEST e IAMEST), podem apresentar outros sintomas, incluindo dispneia, sudorese, náuseas, vômitos e palpitações que acompanham a dor. Os sintomas gastrointestinais são mais observados com isquemia da parede inferior e não da parede anterior⁴.

Outros sintomas incluem apreensão ou ansiedade, síncope, insuficiência cardíaca aguda, fraqueza generalizada e alterações agudas do estado mental. Os sintomas que não incluem dor torácica em pacientes com SCA ou que são clinicamente silenciosos são mais comuns em mulheres⁴⁻⁶, idosos⁷, pacientes com diabetes mellitus e o com histórico de insuficiência cardíaca. Quando estes sintomas, mais frequentemente dispneia, ocorrem sem dor no peito, podem ser referidos como “equivalentes de angina”. Episódios de isquemia silenciosa podem ser detectados pela monitorização ambulatorial do segmento ST⁴.

2. EPIDEMIOLOGIA

O IAMSEST é responsável por aproximadamente 30% das SCA e a SCA sem elevação do segmento ST é responsável por cerca de 70% das SCA⁸. Os fatores de risco associados à SCA incluem idade avançada, uso atual de tabaco, diabetes e níveis elevados de lipídios, sangue pressão arterial e índice de massa corporal. Regiões de alta renda, como os Estados Unidos e a Europa Ocidental, registram um declínio no infarto do miocárdio (IM) desde meados da década de 1980⁹. Um estudo de 25 anos (1984-2008)

realizado na Dinamarca, por sua vez, descobriu que o padrão a incidência de IM por 100 mil pessoas diminuiu 37% nas mulheres (de 209 para 131) e 48% nos homens (de 410 para 213)¹⁰. Possivelmente essa redução se deve, em parte, ao declínio da prevalência populacional do tabagismo. Por exemplo, em Pueblo, Colorado, a cessação do tabagismo foi associada a uma diminuição de 27% na incidência de IM de 257 para 187 casos por 100 mil pessoas/ano¹¹.

Os índices de SCA, por outro lado, aumentaram em pessoas mais jovens. Entre 1995 e 2014, por exemplo, a percentagem de internamentos por IAM de pacientes com idades entre os 35 e os 54 anos aumentou de 27% para 32% (21% para 31% entre as mulheres e 30% para 33% entre os homens)^{12,13}. Quando um paciente com 50 anos ou menos manifesta SCA sem apresentar fatores de risco convencionais, recomenda-se a realização de um exame toxicológico, pois o uso de cocaína ou maconha é fator relacionado à ocorrência de cerca de 10% das SCA¹⁴⁻¹⁶. O Determinants of Myocardial Infarction Onset Study descobriu que entre 124 pacientes com IM que fumaram maconha, 37 (29,8%) fumaram 24 horas após o início do IM e 9 (7,3%) 1 hora após o início dos sintomas. Pacientes com histórico dos SCA, portanto, devem ser aconselhados a não fumar maconha¹⁷.

A SCA é comum entre pessoas idosas. Cerca de 85% das mortes associadas à doença ocorrem em pessoas com 65 anos ou mais, sendo esses pacientes responsáveis por aproximadamente 60% das internações hospitalares por SCA, somente nos Estados Unidos, país em que a SCA é mais comum em populações. Em 2017, a taxa de mortalidade ajustada por idade por 100 mil habitantes/ano para doenças cardiovasculares foi de 251,4 em comunidades rurais, em comparação com 208,6 para grandes áreas metropolitanas dos Estados Unidos¹⁸. Estima-se que 80% das mortes cardiovasculares ocorrem agora em países de baixa e média renda, como Brasil, Rússia, Índia e China¹⁹.

3. FISIOPATOLOGIA

Cerca de 64% das SCA são decorrentes da ruptura de placa carregada de lipídios, que é estimulada por inflamação e seguida por trombose rica em plaquetas²⁰. Quando a trombose oclui completamente o vaso, ocorre IAMEST. Quando o trombo é não oclusivo, IAMSEST normalmente ocorre. É importante reconhecer que a oclusão completa do vaso nem sempre resulta em elevação do segmento ST. Especificamente, os vasos que irrigam a parede lateral do miocárdio ventricular esquerdo, como a artéria circunflexa esquerda ou um grande ramo diagonal originado da artéria descendente anterior esquerda, podem resultar em alterações menos características, como depressão do segmento ST²¹.

Mecanismos alternativos, como a erosão da placa – quando o trombo se forma na placa fibrointimal em vez do núcleo necrótico da placa – também pode ser responsável pela SCA e mais comum em mulheres do que em

homens. Em um estudo de autópsia de 291 pacientes que morreram de IAM devido a trombose coronária aguda, 74 (25%) apresentaram erosão da placa. A erosão da placa foi mais comum em mulheres do que em homens (37,4% vs. 18,5%)²². Nódulos calcários – definidos como protuberâncias calcificação nodular com trombo anexado na superfície do lúmen – é outra causa potencial de SCA. Esses pacientes podem ter piores resultados cardíacos após intervenção coronária percutânea (ICP), devido ao elevado risco de evento cardíaco associado à calcificação coronariana²³.

Uma análise retrospectiva de 657 pacientes com SCA relatou que pacientes com nódulos calcificados, comparados com aqueles sem nódulos calcificados, tiveram taxas mais altas de eventos cardiovasculares adversos maiores (57,0% vs. 8,8%), recorrência de SCA (37,0% vs. 3,4%) e revascularização da lesão-alvo (46,0% vs. 5,3%) durante um acompanhamento médio de 1.304 dias²³. Causas adicionais de SCA incluem espasmo coronariano, dissecação da artéria coronária e outras causas de IM com artérias coronárias não obstrutivas (MINOCA)²⁴⁻²⁷.

O MINOCA é um fenômeno descrito como IM agudo associado a aumento e queda da troponina na avaliação seriada com pelo menos 1 valor acima do limite superior de referência do percentil 99, combinado com evidência clínica de infarto, artérias coronárias não obstrutivas na angiografia e nenhuma etiologia alternativa para explicar o diagnóstico. Está presente em cerca de 5% a 6% dos pacientes com IM^{28,29}. As mulheres têm aproximadamente 5 vezes mais probabilidade do que os homens de ter MINOCA (14,9% vs. 3,5%), enquanto a população não branca tem quase 1,5 vezes mais probabilidade do que a população branca de ter MINOCA (14,9% vs. 10,0%). Essas formas menos comuns de IM geralmente requerem avaliação com ressonância magnética cardíaca contrastada ou imagem vascular coronariana para estabelecer o diagnóstico²⁹. Taquiarritmias, insuficiência cardíaca e miocardite podem causar aumentos nos níveis de troponina que não são devidos à SCA e, por isso, é importante interpretar os níveis de troponina para verificar se a apresentação clínica é consistente com sintomas isquêmicos e SCA³⁰.

4. DIFERENTES MECANISMOS ENVOLVIDOS NA RUPTURA DE PLACAS E SUAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

4.1 RUPTURA DE PLACA COM INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Vários estudos sobre inflamação sistêmica na SCA avaliaram com o uso do biomarcador PCR21. Estudos laboratoriais e observações em placas humanas indicam que mecanismos inflamatórios são reguladores chave da

fragilidade da capa fibrosa e do potencial trombogênico do núcleo lipídico. Os macrófagos possivelmente abrem caminho para a ruptura da capa fibrosa da placa. Quando ativadas, essas células elaboram enzimas – como metaloproteinases de matriz e catepsinas – que degradam os componentes da matriz extracelular arterial³¹.

Múltiplos mecanismos regulam as proteinases degradadoras da matriz, incluindo transcrição, tradução, ativação de precursores de zimogênio e equilíbrio com inibidores endógenos, como os inibidores teciduais de metaloproteinases de matriz ou as cistatinas. Assim, quantidades aumentadas de proteinases ativadas ou níveis reduzidos de seus inibidores correspondentes podem aumentar a degradação da matriz extracelular da placa³¹.

A imunidade adaptativa também parece alterada na instabilidade da placa coronariana³². Pacientes com SCA têm uma população aumentada de células T CD4+, particularmente pró-inflamatórias, caracterizadas pela baixa expressão na superfície celular de CD28, uma molécula coestimulatória envolvida na determinação do resultado do reconhecimento do antígeno pelas células T³³.

A SCA também perturba dois outros subconjuntos de células T circulantes: células T auxiliares tipo 17 e células reguladoras CD4+CD25+ – também conhecidas como células T reguladoras (Treg). No entanto, o papel da interleucina (IL)-17 na aterosclerose permanece controverso. Alguns estudos experimentais em camundongos apoiam uma função predominantemente pró-aterogênica da IL-17, mas as células T auxiliares do tipo 17 ativadas em placas promovem a formação de fibras colágenas espessas, o que pode aumentar a estabilidade da placa^{34,35}.

As Tregs normalmente ajudam a manter a homeostase das células envolvidas na imunidade adaptativa, incluindo células apresentadoras de antígenos e células T efectoras. Elas medeiam esses efeitos modulatórios pela supressão dependente do contato ou pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 ou fator de crescimento transformador- β ³⁶. Pacientes com SCA apresentam número reduzido e função supressora de Tregs circulantes em comparação com pacientes com angina estável e saudáveis³⁷. Os mecanismos moleculares responsáveis pela desregulação das células T na SCA permanecem, em sua maioria, desconhecidos. Estudos mais recentes destacam a importância da força da estimulação do receptor de células T para o antígeno na diferenciação de subconjuntos de células T auxiliares. A atividade alterada observada na SCA de proteínas envolvidas na regulação do receptor de células T a montante para sinalização de antígeno, como CD31 e proteína tirosina fosfatase N22, pode modular as funções das células T^{38,39}.

4.1.1 Implicações terapêuticas

Vários tratamentos anti-inflamatórios podem ser benéficos nesse caso. A colchicina, um medicamento anti-inflamatório reconhecido, reduziu eventos cardiovasculares importantes em um estudo randomizado, não cego, de médio porte, em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável⁴⁰, enquanto um estudo de fase III está testando os potenciais efeitos benéficos do metotrexato em baixas doses em pacientes após IM ou com doença arterial coronariana e diabetes mellitus ou elementos da síndrome metabólica⁴¹.

O direcionamento de citocinas pró-inflamatórias oferece outra abordagem. Devido aos efeitos potencialmente prejudiciais no perfil de risco cardiovascular ou à falta de evidências de benefício na aterosclerose experimental, os anticorpos monoclonais que neutralizam o fator de necrose tumoral- α , interferon- γ ou IL-17 podem não ser apropriados para o tratamento da aterosclerose. Em um pequeno estudo de fase II, com 182 pacientes, o antagonista do receptor de IL-1 anakinra reduziu a área sob a curva de PCR de alta sensibilidade nos 7 dias após a apresentação com SCA⁴².

Um grande estudo de fase III – realizado com mais de 10 mil pacientes – com desfechos clínicos que testaram um anticorpo monoclonal anti-IL-1 β totalmente humanizado – o canakinumabe – em pacientes com IM prévio e níveis de PCR >2 mg/L identificou uma redução significativa de 15% no desfecho primário de IM, acidente vascular cerebral (AVC) ou morte, assim como uma queda de 17% em um desfecho secundário que incluiu revascularização urgente. Os procedimentos de revascularização diminuíram 30% no grupo que recebeu 150 mg de canakinumabe por via subcutânea a cada 3 meses. Esse estudo comprova a contribuição causal da inflamação para eventos ateroscleróticos⁴³⁻⁴⁵.

A sinalização de ativação de células T oferece possíveis alvos. Um peptídeo sintético derivado de CD31 é capaz de suprimir a imunidade in vivo, restaurando uma via inibitória para um subconjunto de células T negativas para CD31⁴⁶. Além disso, o desenvolvimento de uma nova série de inibidores da proteína fosfatase tirosina fosfatase N22 pode oferecer uma melhor compreensão de seu papel na desregulação imunológica em pacientes com SCA⁴⁷. As estratégias terapêuticas que têm como alvo Treg incluem a administração de baixas doses de IL-2 e a infusão de Tregs autólogos que sofreram diferenciação e expansão in vitro⁴⁸. Várias estratégias de vacinação também podem limitar a aterogênese experimental e pode atuar aumentando a atividade de Treg⁴⁹.

4.2 RUPTURA DA PLACA SEM INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Quando a ruptura da placa ocorre na ausência de ativação inflamatória sistêmica, outros mecanismos podem contribuir para a patogênese, incluindo distúrbios emocionais extremos que vão desde eventos externos de curta duração a manifestações agudas de distúrbios emocionais de maior duração. O esforço físico intenso e o estresse mecânico

local ao nível da parede arterial – seja o aumento do estresse circunferencial ou a redução do estresse de cisalhamento – também podem predispor à ruptura da placa⁵⁰.

A inflamação subclínica no microambiente da estenose culpada é outro agravante nessa cadeia de eventos, levando à instabilidade coronariana, embora os desencadeadores e efetores da inflamação local possam diferir daqueles que atuam em pacientes com inflamação sistêmica⁵¹. Muitos estudos esclareceram os mecanismos moleculares que levam à instabilidade coronariana em indivíduos com inflamação sistêmica, como por exemplo, medida por elevações de PCR, mas pacientes sem inflamação sistêmica foram submetidos a investigação menos extensa⁵².

As causas precisas da instabilidade permanecem pouco compreendidas, estimulando a realização de futuras pesquisas. A possível relação entre estresse psicológico e ruptura de placa pode estar relacionada à ativação do sistema nervoso simpático e liberação de catecolaminas associada ao aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e vasoconstrição coronariana, favorecendo a ruptura da placa e ativação plaquetária, hipercoagulabilidade e intensa constrição microvascular coronariana⁵². Além disso, a estimulação β 3-adrenérgica pode estimular a liberação da medula óssea de monócitos pró-inflamatórios capazes de abrigar ateromas experimentais e amplificar a inflamação local⁵³.

Embora o estresse físico ou emocional por si só possa não ser suficiente para causar trombose coronária, pode desencadear instabilidade em placas já predispostas provocar eventos.⁴⁶ Alterações locais no equilíbrio entre colesterol esterificado e colesterol livre podem promover a ruptura da placa⁵⁴. A formação de cristais de colesterol no núcleo lipídico também aumenta o risco de ruptura de placa e trombose, coativando o inflamassoma, um complexo multimérico intracelular que gera IL-1 β e IL-18⁵⁵. A tomografia de coerência óptica (OCT) colocalizou cristais de colesterol em artérias coronárias humanas com placas de capa fina⁵⁶.

O desenvolvimento de micro-OCT com resolução de 2 μ m pode oferecer novas informações sobre esse potencial mecanismo de instabilidade, avaliando sua ocorrência *in vivo*⁵⁷. Os cristais de colesterol também podem, teoricamente, resistir à ruptura da placa, aumentando a rigidez do pool lipídico, embora esse mecanismo provavelmente contribui pouco para a estabilidade da placa⁵⁸. O papel do mineral cálcio como fator causal na SCA permanece controverso. Grandes coleções de tecido calcificado não aumentam a instabilidade biomecânica das placas nem se associam a lesões que provocam SCA⁵⁹⁻⁶¹.

Pequenos focos de calcificação na íntima aterosclerótica, alguns causando calcificação manchada visível na tomografia computadorizada, também podem introduzir heterogeneidades biomecânicas capazes de favorecer desestabilização da placa⁶².

4.2.1 Implicações terapêuticas

Como é difícil limitar os gatilhos ambientais, físicos ou emocionais, as características alteradas da placa produzidas pelo tratamento intensivo de redução de lipídios podem proteger contra esta forma de desestabilização plaquetária⁶³. Em particular, estatinas e a ezetimiba pode interferir na formação de cristais de colesterol⁶⁴. A ciclodextrina pode solubilizar o colesterol, limitar a aterogênese experimental e, por isso, pode fornecer uma abordagem farmacológica para combater o acúmulo de cristais de colesterol nas placas⁶⁵. O aumento do efluxo de colesterol pode promover a estabilização da placa, mas estratégias para melhorar esse processo por manipulação de concentrações de lipoproteína de alta densidade ou pela administração de apolipoproteína A-1 não registrou benefício clínico⁶⁶.

Um grande estudo com anacetrapib verificou uma redução modesta de eventos. Porém, esse agente não apenas aumenta a lipoproteína de alta densidade, como também reduz a lipoproteína de baixa densidade, tornando difícil atribuir a redução do evento ao aumento da lipoproteína de alta densidade⁶⁷. A inibição da hidrolase do éster de colesterol, uma enzima que converte ésteres de colesterol em colesterol livre, também é capaz de prevenir a cristalização do colesterol, a inibição da acetil-CoA acetiltransferase-1, que em contraste promove a cristalização do colesterol, aumento do volume do ateroma e eventos cardiovasculares maiores⁶⁸.

4.3 EROSÃO DA PLACA

Evidências atuais sugerem que mecanismos de ruptura da placa distintos da ruptura da capa fibrosa da placa causada por macrófagos podem comumente causar SCA⁶⁹. O mecanismo de trombose da placa descrito como erosão superficial parece não envolver inflamação mediada por macrófagos, como no caso de fratura da capa fibrosa. A erosão superficial complica lesões com epidemiologia e morfologia distintas e envolve mecanismos fisiopatológicos que diferem da ruptura da capa fibrosa. Nesse caso, a ativação de neutrófilos parece desempenhar um papel fundamental na trombose devido à erosão da placa.⁴ Os pacientes que apresentaram SCA associada à erosão da placa definida pela OCT apresentaram níveis mais elevados de mieloperoxidase sistêmica em comparação a pacientes com ruptura da placa. Em amostras de artérias coronárias post-mortem, os trombos luminiais sobrepostos às placas erodidas contêm muito mais células positivas para mieloperoxidase do que os trombos associados às placas rompidas⁷⁰.

Estudos de autópsia sugerem que a erosão fatal da placa está mais associada à hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, sexo feminino e idade avançada⁷¹. A morfologia das lesões que produzem trombose causada pela erosão superficial difere das características relacionadas à ruptura da capa fibrosa. Lesões erodidas superficialmente contêm poucos macrófagos ou linfócitos T, células inflamatórias consideradas patogênicas na ruptura da

placa. Em vez de colágeno esgotado, as lesões associadas à erosão superficial concentram muitos proteoglicanos e glicosaminoglicanos e em vez de uma escassez de SMCs, as lesões erodidas podem conter abundantes SMCs arteriais. Placas complicadas por fratura da capa fibrosa normalmente abrigam grandes núcleos necróticos e ricos em lipídios. Em contraste, as lesões mais fibrosas associadas à erosão superficial geralmente não possuem núcleos lipídicos centrais proeminentes⁷².

A perda de células endoteliais da íntima define lesões que provocam trombose pelo mecanismo denominado erosão superficial. Estudos avaliaram o envolvimento do receptor imune inato Toll-like receptor 2 na promoção da suscetibilidade das células endoteliais a estímulos apoptóticos. O ácido hialurônico, um constituinte proeminente da matriz extracelular de lesões erodidas, poderia servir como um ligante endógeno do receptor Toll-like 2, promovendo a apoptose de células endoteliais⁷³. Experimentos que avaliaram o ganho e a perda da função do receptor Toll-like 2 em camundongos apoiam essas observações⁷⁴.

Nesse caso, o hialuronano e seu receptor, CD44, colocalizam-se ao longo da interface placa/trombo na placa erodida, mas não na placa rompida ou estável⁷⁵. Acúmulo de hialuronano e expressão de CD44 ao longo da interface placa/trombo das placas erodidas pode promover a desendotelização, resultando na adesão plaquetária dependente de CD44 e subsequente formação de trombos, mediada em parte por uma ação direta do hialuronano na polimerização da fibrina⁷⁶.

4.3.1 Implicações terapêuticas

Como as estatinas alteram o perfil lipídico, principalmente pela redução da lipoproteína de baixa densidade em vez dos triglicerídeos, as terapias com lipoproteínas ricas em triglicerídeos podem abordar o risco residual de eventos resultantes da erosão de forma mais eficaz do que as lipoproteínas de baixa densidade mais intensas.⁷³ Além disso, terapias que desestabilizam as armadilhas extracelulares de neutrófilos, como a administração de desoxirribonuclease, podem limitar a propagação de trombos resultantes da erosão superficial⁷⁷.

Receptores – como o CD44 expresso por neutrófilos – podem se ligar ao hialuronano e ao glicosaminoglicano enriquecidos em placas complicadas pela erosão e fornecer um potencial alvo terapêutico⁷⁸. Jia et al⁷⁹ avaliaram pacientes com SCA com erosão definida pela OCT e tratados com anticoagulante/antiplaquetário em vez de revascularização mecânica. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram redução >50% do volume do trombo após 1 mês, enquanto mais de um terço dos pacientes não apresentavam trombo detectável após 1 mês. Esses resultados sugerem que o tratamento farmacológico, em vez do tratamento intervencionista, pode controlar eficazmente a SCA causada por erosão superficial⁸⁰.

4.4 PLACAS SEM TROMBO

Em pacientes com SCA sem trombo em placa, uma alteração funcional da circulação coronariana provavelmente causa isquemia aguda envolvendo grandes artérias coronárias epicárdicas ou a microcirculação coronariana. O vasoespasma coronário epicárdico pode ocorrer em pacientes nos quais a angiografia coronária não demonstra uma placa aterosclerótica obstrutiva⁸¹. No estudo Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome (CASPAR)²⁴, a angiografia coronária não conseguiu mostrar lesões culpadas em aproximadamente 30% dos pacientes com suspeita de SCA. A administração intracoronária de acetilcolina provocou espasmo coronariano em quase 50% desses pacientes.

O espasmo da artéria coronária também pode causar instabilidade coronariana em pacientes com aterosclerose obstrutiva. Dados do estudo de Bertrand et al⁸² descobriu que a ergonovina induziu espasmo em 20% dos pacientes com infarto do miocárdio recente e em 40% dos pacientes com angina instável. Em um estudo posterior, foi constatado que a acetilcolina induziu espasmo em 20% dos pacientes brancos e em 60% dos pacientes com enfarte do miocárdio nos últimos 14 dias⁸³. Os japoneses têm uma prevalência mais elevada de espasmo coronário do que os brancos, por razões desconhecidas. O espasmo microvascular também pode causar isquemia miocárdica. Esse mecanismo é observado em pacientes com cardiomiopatia de Takotsubo, ocorrendo na ausência de aterosclerose obstrutiva, embora cerca de 15% desses pacientes apresentem aterosclerose obstrutiva concomitante⁸⁴.

O espasmo microvascular também pode contribuir para a isquemia diante de coronárias epicárdicas de aparência angiograficamente normal. A isquemia microvascular se manifesta como angina de peito, mas também pode causar SCA sem elevação do segmento ST, conforme definido por alterações eletrocardiográficas e evidências de biomarcadores de lesão de miócitos⁸⁵. O espasmo coronariano também pode contribuir para a instabilidade da placa, causando dano endotelial, enquanto o espasmo macrovascular ou microvascular pode resultar de vasodilatação prejudicada ou de estímulos vasoconstritores agindo em SMCs vasculares hiperreativas^{86,87}.

Shimokawa et al⁸⁸ encontraram hiperreatividade de SMC em um segmento coronário em porcos, após exposição de um segmento coronário a um estímulo inflamatório (IL-1 β). Dados experimentais e clínicos subsequentes sugeriram que um aumento na atividade da Rhokinase era um mecanismo importante de hiperreatividade do SMC^{89,90}. A fibrose perivascular na microvasculatura coronária pode contribuir para a isquemia miocárdica⁹¹.

4.4.1 Implicações terapêuticas

Diversas substâncias vasoconstritoras consideradas desencadeadoras de espasmo coronário epicárdico podem causar isquemia no mesmo paciente sob diferentes condições⁹². Consequentemente, as próprias substâncias vasoativas podem não responder ao direcionamento terapêutico. O tratamento atual do espasmo epicárdico utiliza vasodilatadores inespecíficos, como nitratos de ação prolongada e bloqueadores dos canais de cálcio⁹³. Os nitratos e os antagonistas dos canais de cálcio podem aliviar a isquemia causada pelo vasoespasmo. Porém, é necessário identificar as alterações moleculares responsáveis pela hiperreatividade das SMC, pois muitos pacientes não respondem satisfatoriamente às doses padrão de vasodilatadores⁹⁴.

A compreensão dos mecanismos pós-receptores responsáveis pela hiperreatividade das SMC e pelo espasmo coronariano epicárdico pode permitir o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para os pacientes que apresentam má resposta clínica à terapia vasodilatadora inespecífica. Fasudil, um inibidor da Rho quinase, reduz a taxa de episódios de espasmo coronário em pacientes com angina vasospástica⁹⁵. Da mesma forma, são necessários mais esforços para descobrir quais são os mecanismos moleculares responsáveis pela disfunção microvascular coronária na cardiomiopatia de Takotsubo e na isquemia com artérias coronárias normais. A observação de que a cardiomiopatia de Takotsubo pode ter resultados piores do que anteriormente considerados e os desafios de tratar pacientes com isquemia episódica causada por disfunção microvascular tornam essa busca relevante⁸⁴.

5. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

5.1 EXAME FÍSICO

O exame físico de pacientes com SCA pode variar de completamente normal a grave, dependendo do grau e localização da isquemia, assim como de fatores individuais do paciente. Os sinais mais graves frequentemente acompanham o IAM – incluindo IAMSEST – em vez de angina instável. Neste último caso, os sinais de isquemia aguda podem ser transitórios e resolver rapidamente após o desaparecimento da isquemia. Pacientes com SCA frequentemente parecem ansiosos e muitos ficam inquietos na tentativa de encontrar uma posição confortável. Também podem massagear o peito. A diaforese, ocasionalmente profunda, é comumente observada, particularmente no infarto inferior. A palidez da pele pode ser evidente e a frequência cardíaca pode ser variável, dependendo do grau de ansiedade, do estado hemodinâmico, da localização da isquemia e do ritmo cardíaco subjacente. Geralmente, a frequência cardíaca está elevada e batimentos ventriculares prematuros estão presentes. A isquemia inferior, por sua vez, normalmente é acompanhada de bradicardia¹.

Pacientes com angina instável são frequentemente normotensos. Quando a dor e/ou ansiedade são intensas, a pressão arterial pode estar elevada como consequência da descarga adrenérgica. Na isquemia inferior, a hipotensão é comum devido ao excesso de descarga parassimpática. A administração de nitratos pode reduzir ou abolir a dor isquêmica, mas pode intensificar a hipotensão, particularmente no subconjunto de pacientes com isquemia ou infarto do ventrículo direito. A temperatura corporal geralmente é normal².

Em pacientes com IM, a febre se apresenta como uma resposta inespecífica à necrose miocárdica. Nesse caso, ela é geralmente baixa, começando dentro de 4 a 8 horas após o infarto e remittindo dentro de 4 a 5 dias. Na angina instável, a frequência respiratória é normal quando o paciente está sem dor. Uma frequência respiratória elevada pode ser observada no IAM, seja por dor e ansiedade ou por disfunção ventricular esquerda. A pressão venosa jugular é normal ou ligeiramente elevada na maioria dos pacientes com SCA. Os pulmões geralmente estão limpos em pacientes com angina instável. Estertores úmidos ou sibilos podem ser ouvidos na presença de IAM complicado por disfunção ventricular esquerda aguda^{3,4}.

5.2 EXAME CARDÍACO

Apesar dos sintomas graves e da isquemia extensa, o exame cardíaco costuma ser normal em pacientes com SCA. As anormalidades são mais comuns em pacientes com IAM do que naqueles com angina instável, mas podem ocorrer transitoriamente em todo o espectro da SCA. A palpação do precórdio pode revelar uma pulsação sistólica anormal à esquerda do esterno, refletindo um segmento discinético do ventrículo esquerdo. Um impulso pré-sistólico palpável no ápice ocorre transitoriamente durante a isquemia ativa em pacientes com angina instável, mas pode estar presente por vários dias em pacientes com IM^{1,2}.

Uma primeira bulha cardíaca suave pode refletir disfunção ventricular esquerda aguda ou pode ser ouvida na presença de bloqueio atrioventricular de primeiro grau. A quarta bulha cardíaca, frequentemente audível em pacientes com SCA, é melhor ouvida entre a borda esternal esquerda e o ápice e reflete a redução na complacência ventricular esquerda associada à isquemia. Uma terceira bulha cardíaca é causada pela rápida desaceleração do fluxo sanguíneo transmitral durante o enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo e sugere disfunção sistólica do ventrículo esquerdo³.

Sopros sistólicos são comuns em pacientes com SCA. O sopro holossistólico apical geralmente resulta de regurgitação mitral, que pode ser causada por disfunção isquêmica e deslocamento do aparelho valvar mitral. Este sopro pode ocorrer transitoriamente durante episódios de isquemia. O sopro sistólico de regurgitação tricúspide causado por isquemia ou infarto do ventrículo direito é ouvido ao longo da borda esternal esquerda e é acentuado pela inspiração. O eletrocardiograma e os marcadores bioquímicos de

necrose miocárdica são úteis tanto no diagnóstico quanto na estratificação de risco e, juntamente com os achados clínicos, auxiliam na seleção da terapia⁴.

5.3 OUTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Ocasionalmente, o diagnóstico da SCA permanece incerto, apesar da avaliação da história, do exame físico, do eletrocardiograma (ECG) e dos marcadores cardíacos. Nessas circunstâncias incomuns, outras modalidades diagnósticas podem ser utilizadas. No contexto da SCA, a região do miocárdio que está isquêmica de torna disfuncional. Se a região disfuncional for grande o suficiente, uma anormalidade no movimento da parede poderá ser detectada por ecocardiografia bidimensional ou ressonância magnética (RM). A perfusão miocárdica pode ser avaliada por meio de técnicas de imagem cardíaca nuclear, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET). A ausência de anormalidade de perfusão torna improvável o diagnóstico de isquemia aguda. Em pacientes em que a terapia de reperfusão está sendo considerada, mas o diagnóstico permanece incerto, a angiografia coronária de emergência pode identificar uma artéria coronária ocluída ou gravemente estenótica e permitir intervenção coronária percutânea imediata¹⁻⁴.

6. MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA

A aterosclerose é agora considerada uma doença amplamente evitável, à medida que mudanças dinâmicas são cada vez mais observadas em sua epidemiologia, manifestações clínicas e prognóstico entre indivíduos e sociedades. A prevalência das doenças cardiovasculares se tornou epidêmica no último século, atingindo o pico entre 1964 e 1965, e depois diminuindo continuamente até 50% até agora, apesar de um aumento de cinco vezes na proporção da população com mais de 65 anos⁹⁶.

O modelo estatístico IMPACT aplicado aos dados epidemiológicos obtidos entre 1980 e 2000 poderia atribuir 47% desta redução às modalidades de tratamento, incluindo terapias preventivas secundárias após IM ou revascularização (11%); tratamentos iniciais para IAM ou angina instável (10%); tratamentos para insuficiência cardíaca (9%); revascularização para angina crônica (5%); e outras terapias (12%). Outros 44% poderiam ser atribuídos a alterações nos fatores de risco, incluindo reduções no colesterol total (24%), pressão arterial sistólica (20%), prevalência de tabagismo (12%) e inatividade física (5%)⁹⁶.

O ganho observado nessas décadas foi parcialmente compensado, no entanto, por um aumento no índice de massa corporal (IMC) e na prevalência de diabetes, que foram responsáveis por um aumento na taxa de mortalidade de 8% e 10%, respectivamente. Esses novos fatores de risco estão ligados aos componentes da chamada síndrome metabólica e continuam a se expandir à medida que a prevalência da obesidade e suas

comorbidades, incluindo hipertensão, dislipidemia e diabetes, continuam a aumentar em adultos e crianças de países industrializados e em desenvolvimento, especialmente em ambientes urbanos³⁰.

A prevenção primária é uma questão relevante tanto para a sociedade como para os indivíduos, se tratando, acima de tudo, de mudanças no estilo de vida. A importância de reforçar os benefícios, principalmente, da adoção de hábitos alimentares saudáveis e da prática de exercícios físicos regulares é reforçada pela elevada prevalência das doenças cardiovasculares, que ainda ocupa o primeiro lugar como causa de mortalidade. Uma abordagem otimista, portanto, é o melhor estímulo para que os pacientes promovam essas mudanças. Relevante também que o paciente compreenda que as intervenções no estilo de vida também afetam favoravelmente a prevalência do câncer, a segunda causa de morte mais frequente depois das doenças cardiovasculares. Atualmente, está bem documentado que o cancro e a aterosclerose compartilham fatores de risco muito semelhantes³⁰.

7. PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Os princípios orientadores da prevenção e tratamento da doença arterial coronariana (DAC) são: primeiramente, rastrear a doença; depois, avaliar o grau individual de risco; e por último, adotar um tratamento adaptado ao risco. O risco é melhor calculado com a avaliação da presença de fatores de risco novos e convencionais, auxiliados por marcadores substitutos apropriados. Duas pistas importantes estão disponíveis no primeiro contato com o paciente. Uma delas é identificar qualquer evidência de aterosclerose em região vascular no histórico médico ou no exame clínico, como, por exemplo, presença de sopro carotídeo ou pulso alterado em membros inferiores. A outra é checar a presença de uma doença sintomática, que por si só acarreta um prognóstico pior do que a doença assintomática⁴.

7.1 PONTUAÇÕES DE RISCO

Com base em meio século de pesquisas epidemiológicas, a pontuação de Framingham serviu de referência nas diversas recomendações das diretrizes e tem sido fundamental para validar o valor de diversas intervenções. Este registro foi iniciado em 1948, quando recrutou 5.209 homens e mulheres com idades entre 30 e 62 anos livres de doenças cardiovasculares na cidade de Framingham, em Massachusetts, nos Estados Unidos. Posteriormente, foram acrescentadas cinco coortes, sendo a primeira a coorte de descendentes em 1971⁹⁷.

Os pontos fortes da pontuação foram bem delineados, assim como os seus pontos fracos, que estão principalmente relacionados com a

população regional relativamente homogênea que foi inscrita e a sub-representação de subgrupos importantes, como não brancos, diabéticos e pacientes com insuficiência renal⁹⁷. Outros sistemas foram desenvolvidos seguindo o modelo de Framingham para prever doenças cardiovasculares e doenças coronárias. Os principais sistemas eram o gráfico de previsão de risco de doenças cardiovasculares da Joint British Societies⁹⁸; a calculadora Cardio Risk Manager (CRM)⁹⁹; o escore de risco PROCAM¹⁰⁰ – que utiliza os níveis de triglicerídeos, a presença de diabetes e o histórico familiar de IM prematuro, além dos critérios de Framingham; o mecanismo de risco UKPDS¹⁰¹ – que avalia mais especificamente pacientes diabéticos; o HeartScore¹⁰², da European Society of Cardiology; e o QRISK¹⁰³.

O desenvolvimento do HeartScore inclui 12 estudos de coorte europeus, 250 mil pacientes, 3 milhões de pessoas/ano de observação e 7.000 eventos cardiovasculares fatais registrados. Seu objetivo foi definir, a partir de dados de estilo de vida e fatores de risco, os alvos terapêuticos para prevenção de doenças cardiovasculares com foco principalmente na predição de mortalidade¹⁰². Maior estudo de previsão de risco, o QRISK foi gerado pela extração retrospectiva de dados sobre fatores de risco tradicionais e indicadores de privação social, histórico familiar, tratamento anti-hipertensivo e eventos cardiovasculares subsequentes em quase 2 milhões de pessoas do banco de dados de cuidados primários QRESEARCH, cobrindo cerca de 7% da população do Reino Unido¹⁰³.

7.2 MARCADORES COMO AUXILIARES DIAGNÓSTICO

Tornou-se popular validar novos marcadores potencialmente úteis na prevenção primária, determinando como podem melhorar a estratificação de risco com base na pontuação de Framingham. O escore de cálcio arterial coronariano foi considerado útil para prever risco em indivíduos com escore de Framingham associado a uma taxa de eventos em 10 anos superior a 10%, mas não naqueles com risco inferior a 10%¹⁰⁴.

O escore de cálcio, no entanto, não deve influenciar o manejo dos pacientes que chegam ao pronto atendimento com dor torácica. Em um subconjunto de 175 pacientes que participaram do estudo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) que foram submetidos à angiografia coronária, principalmente por causa de dor no peito, 7 pacientes (4%) tiveram obstrução coronariana significativa, apesar de terem pontuação 0 de cálcio na artéria coronária (CAC) no início do estudo. O escore CAC pode não detectar placas moles, que desempenham um papel importante na SCA. Seu baixo valor preditivo negativo não fornece segurança suficiente e exige o uso de outros métodos diagnósticos para detecção de isquemia em pacientes sintomáticos¹⁰⁵.

A utilidade do escore também foi documentada em vários grupos étnicos. Foi verificado com o escore de Reynolds que a adição de soro níveis de PCR e a presença ou ausência de histórico familiar de doença

cardiovascular antes dos 60 anos poderiam melhorar o valor prognóstico do escore de Framingham em homens e mulheres saudáveis em uma categoria de risco baixo a moderado. Dados do estudo de Lau et al¹⁰⁶ identificou que a medida da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial e a presença de placa carotídea, mas não a relação íntima-média carótida máxima, aumentaram significativamente a precisão do escore para prever eventos coronarianos em indivíduos com um escore de Framingham baixo a intermediário.

A tomografia computadorizada coronária multislice, por sua vez, permite analisar mais detalhadamente a anatomia e função do coração, incluindo as artérias coronárias. Em um estudo com 295 pacientes – sendo 61% homens, com idade média de 54 anos – sem doença arterial coronariana conhecida, estenoses maiores ou iguais a 50% em uma ou mais artérias coronárias epicárdicas foram encontradas em 16%, enquanto 34% e 88% foram classificados com escore de Framingham baixo, intermediário e alto, respectivamente. Placas calcificadas ou não calcificadas proximais na artéria descendente anterior esquerda principal ou proximal esquerda foram encontradas em 44%, 75% e 63% dos pacientes, respectivamente, mostrando que uma proporção significativa de indivíduos com escore de risco de Framingham baixo a intermediário ainda pode ter doença arterial coronariana obstrutiva¹⁰⁷.

Melhorias no valor discriminatório do escore de Framingham por diversas abordagens já foram desenvolvidas, especialmente na categoria de risco intermediário. Os testes que demonstraram aprimorar a capacidade diagnóstica do escore de Framingham incluem teste de esforço; marcadores sanguíneos de homeostasia, como fibrinogênio, dímero D, atividade do inibidor do ativador do plasminogênio-1, fator VIIc; de inflamação, como, por exemplo, IL-6, PCR; disfunção endotelial (P-selectina, fator de von Willebrand); e marcadores de função metabólica e renal, incluindo albuminúria^{108,109}.

REFERÊNCIAS

1. Morris DC. Chest pain in patients with myocardial infarction. *Chest Pain*. Armonk: NY. 2001:275-285.
2. Hurst JW. Chest pain in patients with angina pectoris. *Chest Pain*. Armonk: NY. 2001:249-274.
3. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:2623-2629.
4. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make a difference? *Am Heart J*. 2004;148:27-33.
5. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIB.

- TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:141-148.
6. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226-232.
 7. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND III, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:119-120.
 8. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2013;166(2):290-297.
 9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121(4):586-613.
 10. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 Year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:e356.
 11. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1249-1255.
 12. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139(8):1047-1056.
 13. Bhatt DL. Percutaneous coronary intervention in 2018. *JAMA.* 2018;319(20):2127-2128.
 14. Biery DW, Berman AN, Singh A, et al. Association of smoking cessation and survival among young adults with myocardial infarction in the partners YOUNG-MI registry. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e209649.
 15. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):320-332.
 16. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(22):2540-2551.

17. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809.
18. Cross SH, MehraMR, Bhatt DL, et al. Rural-urban differences in cardiovascular mortality in the us, 1999-2017. *JAMA*. 2020;323(18):1852-1854.
19. Chandrashekhara Y, Alexander T, Mulasari A, et al. Resource and infrastructure-appropriate management of st-segment elevation myocardial infarction in low- and middle-income countries. *Circulation*. 2020;141(24):2004-2025.
20. Higuma T, Soeda T, Abe N, et al. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(9): 1166-1176.
21. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3082- 3089.
22. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82(3):269-272.
23. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, et al. Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule. *Atherosclerosis*. 2021;318:70-75.
24. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):523-527.
25. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, et al. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000795.
26. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1188-1197.
27. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, et al. Coronary embolus: an underappreciated cause of acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(2):172-180.
28. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive

coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7 (13):e009174.

29. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891- e908.

30. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.

31. Schönbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, Libby P. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res.* 1997;81:448-454.

32. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, Weyand CM. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation.* 1999;100:2135-2139.

33. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101:2883-2888.

34. Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun.* 2010;2:325-333.

35. Gisterå A, Robertson AK, Andersson J, Ketelhuth DF, Ovchinnikova O, Nilsson SK, Lundberg AM, Li MO, Flavell RA, Hansson GK. Transforming growth factor- β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med.* 2013;5:196ra100.

36. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev.* 2008;223:371-390.

37. Liuzzo G, Montone RA, Gabriele M, Pedicino D, Giglio AF, Trotta F, Galiffa VA, Previtiero M, Severino A, Biasucci LM, Crea F. Identification of unique adaptive immune system signature in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2013;168:564-567.

38. Flego D, Severino A, Trotta F, Previtero M, Ucci S, Zara C, Pedicino D, Massaro G, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Altered CD31 expression and activity in helper T cells of acute coronary syndrome patients. *Basic Res Cardiol.* 2014;109:448.
39. Flego D, Severino A, Trotta F, Previtero M, Ucci S, Zara C, Massaro G, Pedicino D, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Increased PTPN22 expression and defective CREB activation impair regulatory T-cell differentiation in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1175-1186.
40. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-410.
41. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, Paynter N, Macfadyen J, Zaharris E, Gupta M, Clearfield M, Libby P, Hasan AA, Glynn RJ, Ridker PM. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J.* 2013;166:199-207.e15.
42. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B, Hall AS, Fox K, Foley C, Banya W, Wang D, Flather MD, Crossman DC. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J.* 2015;36:377-384.
43. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605.
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al and Group CT. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017.
45. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.*
46. Fornasa G, Clement M, Groyer E, Gaston AT, Khallou-Laschet J, Morvan M, Guedj K, Kaveri SV, Tedgui A, Michel JB, Nicoletti A, Caligiuri G. A CD31-derived peptide prevents angiotensin II-induced atherosclerosis progression and aneurysm formation. *Cardiovasc Res.* 2012;94:30-37.
47. Stanford SM, Krishnamurthy D, Falk MD, Messina R, Debnath B, Li S, Liu T, Kazemi R, Dahl R, He Y, Yu X, Chan AC, Zhang ZY, Barrios AM, Woods

- VL Jr, Neamati N, Bottini N. Discovery of a novel series of inhibitors of lymphoid tyrosine phosphatase with activity in human T cells. *J Med Chem.* 2011;54:1640-1654.
48. Putnam AL, Brusko TM, Lee MR, Liu W, Szot GL, Ghosh T, Atkinson MA, Bluestone JA. Expansion of human regulatory T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:652-662.
49. Shah PK, Chyu KY, Dimayuga PC, Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2779-2791.
50. Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, Papafaklis MI, Chatzizisis YS, Coskun AU, Quillard T, Jonas M, Maynard C, Antoniadis AP, Shi GP, Libby P, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1494-1504.
51. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, Koskinas KC, Papafaklis MI, Beigel R, Jonas M, Coskun AU, Stone BV, Maynard C, Shi GP, Libby P, Feldman CL, Edelman ER, Stone PH. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation.* 2011;123:621-630.
52. Shiomi M, Ishida T, Kobayashi T, Nitta N, Sonoda A, Yamada S, Koike T, Kuniyoshi N, Murata K, Hirata K, Ito T, Libby P. Vasospasm of atherosclerotic coronary arteries precipitates acute ischemic myocardial damage in myocardial infarction-prone strain of the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2518-2523.
53. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum”. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1091-1103.
54. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA.* 1999;281:921-926.
55. Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, Abela GS. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *Eur Heart J.* 2016;37:1959-1967.
56. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464:1357-1361.

57. Nakamura S, Inami S, Murai K, Takano M, Takano H, Asai K, Yasutake M, Shimizu W, Mizuno K. Relationship between cholesterol crystals and culprit lesion characteristics in patients with stable coronary artery disease: an optical coherence tomography study. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:1015-1021.
58. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, Toussaint JD, Yagi Y, Bouma BE, Tearney GJ. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med*. 2011;17:1010-1014.
59. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:230-234.
60. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2001;103:1051–1056.
61. Virmani R, Joner M, Sakakura K. Recent highlights of ATVB: calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1329-1332.
62. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, Hutcheson JD. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol*. 2016;594:2915-2927.
63. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur Heart J*. 2015;36:472-474.
64. Abela GS, Vedre A, Janoudi A, Huang R, Durga S, Tamhane U. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization. *Am J Cardiol*. 2011;107:1710-1717.
65. Zimmer S, Grebe A, Bakke SS, Bode N, Halvorsen B, Ulas T, et al. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci Transl Med*. 2016;8:333ra50.
66. Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a pharmacological perspective. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:615-626.
67. HPS/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*.
68. Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R, Trip MD, Ose L, Maritz FJ, Basart DC, et al CAPTIVATE Investigators. ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA*. 2009;301:1131-1139.
69. Lüscher TF. Substrates of acute coronary syndromes: new insights into plaque rupture and erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1347-1349.

70. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation*. 2010;122:2505-2513.
71. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:191-204.
72. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278:483-493.
73. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1394-1404.
74. Franck G, Mawson T, Sausen G, Salinas M, Masson GS, Cole A, Beltrami-Moreira M, et al. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice: implications for superficial erosion. *Circ Res*. 2017;121:31-42.
75. Kolodgie FD, Burke AP, Wight TN, Virmani R. The accumulation of specific types of proteoglycans in eroded plaques: a role in coronary thrombosis in the absence of rupture. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:575-582.
76. Butler LM, Rainger GE, Nash GB. A role for the endothelial glycosaminoglycan hyaluronan in neutrophil recruitment by endothelial cells cultured for prolonged periods. *Exp Cell Res*. 2009;315:3433-3441.
77. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer T, Jakowitsch J, Panzenböck A et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res*. 2015;116:1182-1192.
78. Aguirre-Alvarado C, Segura-Cabrera A, Velázquez-Quesada I, Hernández-Esquivel MA, García-Pérez CA, Guerrero-Rodríguez SL, et al. Virtual screening-driven repositioning of etoposide as CD44 antagonist in breast cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7:23772-23784.
79. Jia H, Dai J, Hou J, Xing L, Ma L, Liu H, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J*. 2017;38:792-800.
80. Libby P. Superficial erosion and the precision management of acute coronary syndromes: not one-size-fits-all. *Eur Heart J*. 2017;38:801-803.

81. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J*. 2016;80:289–298.
82. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-1306.
83. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:1102-1108.
84. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-938.
85. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2014;236:207-214.
86. Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1456-1463.
87. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1249-1256.
88. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*. 1983;221:560-562.
89. Ito A, Shimokawa H, Nakaike R, Fukai T, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Role of protein kinase C-mediated pathway in the pathogenesis of coronary artery spasm in a swine model. *Circulation*. 1994;90:2425-2431.
90. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180-3193.
91. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60:416-421.

92. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, Davies G, Maseri A. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986;74:1255-1265.
93. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124:1774-1782.
94. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2012;161:e7-e9.
95. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002;105:1545-1547.
96. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-2398.
97. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
98. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91(5):1-52.
99. Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ*. 1999;318:101-105.
100. Romanens M, Szucs T, Sudano I, Adams A. Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. *Prev Med Rep*. 2018;13:113-117.
101. Kavaric N, Klisic A, Ninic A. Cardiovascular risk estimated by UKPDS Risk Engine Algorithm in Diabetes. *Open Med*. 2018;13:610-617.
102. European Society of Cardiology. HeartScore®. Calculate the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events of your patients. Disponível em: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/HeartScore>
103. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136.
104. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-215.

105. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up. MESA Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1175-1183.
106. Lau KK, Chan YH, Yiu KH, et al. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham risk score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J*. 2008;84:153-157.
107. Nair D, Carrigan TP, Curtin RJ, et al. Association of coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography and traditional risk-factor assessment. *Am J Cardiol*. 2008;102:316-320.
108. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in the general population. *Circulation*. 2002;106:1777-1782.
109. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:466-473.