

## CAPÍTULO 9

### UMA REVISÃO DOS ASPECTOS MAIS CARACTERÍSTICOS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E SEUS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO

Alecsandro Carlos Fernandes de Oliveira;  
Antonione Lamartini Silva;  
Gabriel Mostaro Fonseca;  
José Maria Dias de Azeredo Bastos;  
Marco Antônio Ferreira dos Anjos;  
Maycon Fonseca Ramos;  
Paulo Roberto Ramos Alves;  
Samira Uziel

---

#### RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é um processo patológico caracterizado pelo acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias epicárdicas, sejam elas obstrutivas ou não obstrutivas. Este processo pode ser modificado por mudanças no estilo de vida, terapias farmacológicas e intervenções invasivas destinadas a alcançar a estabilização ou regressão da doença. A doença pode ter períodos longos e estáveis, mas também pode se tornar instável a qualquer momento, normalmente devido a um evento aterotrombótico agudo causado por ruptura ou erosão da placa. Trata-se de doença crônica, muitas vezes progressiva e, portanto, grave, mesmo em períodos clinicamente aparentemente silenciosos. A natureza dinâmica do processo de DAC resulta em diversas apresentações clínicas, com prevalência, incidência e mortalidade maior em pessoas idosas em comparação às jovens, entre outros fatores de risco.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença da artéria coronariana. Hereditariedade. Isquemia. Infarto do miocárdio. Doenças cardiovasculares.

#### 1. DEFINIÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada a principal causa de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento, definida como uma doença aterosclerótica de natureza inflamatória e caracterizada por angina estável, angina instável, infarto do miocárdio (IM) ou morte súbita cardíaca<sup>1</sup>. A partir de estudos de associação genômica ampla, foi possível constatar que diversas variantes genéticas estão fortemente associadas à DAC<sup>2</sup>. Corona et al<sup>3</sup>, por exemplo, relataram em estudo sobre as diferenças

genéticas no risco de DAC entre populações em todo o mundo que sua ocorrência era decorrente de processos demográficos. Descobriu-se que fatores genéticos e ambientais interagem entre si para determinar o fenótipo clínico das doenças cardiovasculares (DVC)<sup>4</sup>.

Outra descoberta importante foi que o estilo de vida desempenha um papel importante no desenvolvimento das DCV. Cerca de 6 milhões de mortes devido à DAC ocorreram nas populações americanas somente em 2005, com quase 1 óbito a cada 30 pacientes em 2007, foi relatado que aproximadamente com DAC morre a cada ano<sup>5</sup>. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2009, 17,3 milhões de mortes ocorreram em decorrência de DVC<sup>1</sup>. Medidas preventivas e terapêuticas melhoraram substancialmente o prognóstico de pacientes que sofrem de DAC ou outras DVC nas últimas décadas. Porém, o risco permanece elevado e sua progressão só poderia ser interrompida em alguns pacientes por meio de tratamentos que envolvem o uso de aspirina, estatinas e betabloqueadores<sup>5</sup>.

Dados sobre o surgimento da DAC não são datados com precisão. Sabe-se, no século XVII, que a descrição clínica da angina foi feita por Heberden. Posteriormente, Friedrich Hoffmann, professor-chefe em cardiologia na Universidade de Halle, relatou a origem das doenças coronárias, afirmando sua relação com a passagem de sangue reduzida nas artérias coronárias<sup>6</sup>. Quase um século depois, os patologistas passaram a se concentrar nas artérias coronárias e nas oclusões trombóticas<sup>7</sup>. No final do século XIX, fisiologistas observaram que as oclusões de uma artéria coronária de um cão geravam ligeiras vibrações dos ventrículos e se tornavam rapidamente fatais. Em 1879, os patologistas finalmente concluíram que a trombose coronária era a causa do IM, enquanto a em 1919, a eletrocardiografia começou a ser utilizada no diagnóstico de DAC<sup>7</sup>.

## **2. ETIOLOGIA**

A DAC é uma doença cardiovascular que ocorre devido à aterosclerose ou oclusões ateroscleróticas das artérias coronárias. Quando a função endotelial da parede arterial é interrompida, inicia-se a aterosclerose decorrente do acúmulo de gotículas de lipoproteínas na íntima dos vasos coronários<sup>8</sup>. Na corrente sanguínea, os lipídios insolúveis em água circulam ligados a lipoproteínas solúveis em água, mais conhecidas como apolipoproteínas. Em alta concentração, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) têm a capacidade de permear o endotélio rompido e sofrer oxidação. O LDL oxidado ou modificado atrai leucócitos para a íntima dos vasos coronários, que podem ser eliminados pelos macrófagos, levando à formação de células espumosas. Essas células de textura espumosa se replicam e formam lesões – denominadas estrias gordurosas. Esta é a forma mais antiga de lesões visualizadas na aterosclerose. A formação dessas lesões, por sua

vez, desencadeia sinais que atraem células musculares lisas (SMCs) para o local da faixa gordurosa<sup>9</sup>.

As SMCs dão início à proliferação e produção de matriz extracelular, principalmente colágeno e proteoglicanos. A placa aterosclerótica começa a se desenvolver e acumula grande volume de matriz extracelular produzida pelas SMCs, levando à progressão da lesão para placa fibrosa, que invade o lúmen do vaso coronário estimula a formação de pequenos vasos sanguíneos, capazes de posteriormente calcificar as placas<sup>9</sup>. A lesão final é uma lesão avançada e complexa, composta por uma capa fibrosa com um núcleo rico em lipídios, contendo material necrótico, que pode ser altamente trombogênico. Os proteoglicanos produzidos pelas SMCs podem se ligar às lipoproteínas e prolongar sua existência na íntima, tornando-as suscetíveis a modificações oxidativas e conjugação não enzimática com açúcares – um processo também chamado de glicação<sup>10</sup>.

As lipoproteínas modificadas – fosfolípidos oxidados e produtos finais de glicação avançada – podem propagar respostas inflamatórias. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são secretadas pelas células endoteliais em resposta a sinais de oxidação, hemodinâmicos, inflamatórios e autoimunes. Juntamente com um equilíbrio de seus inibidores teciduais endógenos, essas MMPs modulam diversas funções das células vasculares, como ativação, migração, proliferação, morte celular, remodelação geométrica, formação de novos vasos, destruição da matriz extracelular das artérias e do miocárdio e cura<sup>11</sup>. A morte celular ou apoptose ocorre nas lesões ateroscleróticas, levando eventualmente à deposição do fator tecidual na forma particulada<sup>12</sup>.

Como resultado da formação da placa aterosclerótica na artéria coronária, ocorre obstrução do fluxo sanguíneo, resultando em um descompasso entre a demanda e a oferta de oxigênio do miocárdio. Esta obstrução manifesta os sintomas da DAC, como desconforto subesternal, peso, sensação de pressão, que pode irradiar para a mandíbula, ombro, costas ou braço. Esses sintomas geralmente duram vários minutos e são provocados por uma refeição pesada, estresse emocional, esforço ou resfriado. Em poucos minutos, esses sintomas podem ser aliviados com repouso ou nitroglicerina<sup>13</sup>.

### **3. BASE GENÉTICA**

O agrupamento familiar da DAC foi relatado nas décadas de 1950 e 1960, sendo relatado que sua herdabilidade aumenta de acordo com a quantidade de parentes afetados e com início na idade jovem. Descobriu-se que os distúrbios mendelianos – alteração na sequência de DNA de um único gene – estão associados à DAC, que inclui hipercolesterolemia familiar. A hipercolesterolemia é um distúrbio de um único gene causado por mutações nos genes do receptor de LDL (LDLR), no domínio de ligação lipídica da apolipoproteína B100 (APOB) e no gene da pró-proteína convertase

subtilisina kexin tipo 9 (PCSK9)<sup>14</sup>. A compreensão da base molecular desses distúrbios levou à descoberta de vias de metabolismo do colesterol LDL associadas à patogênese da DAC. Variações nos genes podem ser úteis na determinação da suscetibilidade à doença na população em geral<sup>15</sup>.

A análise da associação genômica da DAC sugeriu associação do cromossomo 9p21.3 à DAC. Foi relatado que 396 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) estavam relacionados à doença, com 30 SNPs agrupados em nove regiões cromossômicas<sup>16</sup>. Além disso, observou-se que o locus 9p21.3 contém sequências codificantes de duas quinases dependentes de ciclina – CDKN2A e CDKN2B – que foram associadas à regulação do ciclo celular e podem ter um papel na transformação do fator de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e na inibição do crescimento induzida, envolvida na patogênese da DAC<sup>17</sup>. A via pRb é inibida por p16INK4a e p15INK4b, que são codificadas por CDKN2A e CDKN2B, respectivamente, enquanto p14ARF codificado por CDKN2A inibe ambas as vias p53 e pRb, regulando assim a divisão celular. P16INK4a e p15INK4b se ligam especificamente aos inibidores de CDK 6 e 4, causando parada do ciclo celular na fase G1. Sabe-se que a eliminação de CDKN2A ou CDKN2B em camundongos causa tumores em alguns meses<sup>18</sup>.

O gene metiltoadenosina fosforilase (MTAP) também é encontrado no locus 9p21.3, que é observado em muitos tumores humanos diferentes. Os tecidos afetados pela aterosclerose contêm um RNA antisense não codificante de função desconhecida, denominado RNA não codificante antisense no locus INK4 (ANRIL), também conhecido como CDKN2B-AS, que desempenha um papel importante na regulação da expressão gênica<sup>19</sup>. Vários estudos encontraram variantes associadas à DAC, que ampliam seu risco com a alteração da expressão de ANRIL, CDKN2A, CDKN2B, por meio de múltiplos elementos reguladores cis. Intensificadores de expressão gênica e SNPs de risco de DAC foram observados na região de risco, com muitos deles causando interrupção do sítio de ligação para os fatores de transcrição<sup>20</sup>.

O efeito final de muitos desses reguladores ativados da via de progressão do ciclo celular no avanço da DAC ainda é desconhecido. A DAC é uma doença complexa causada por fatores genéticos e ambientais e pelas interações entre esses fatores, sendo o histórico familiar um fator de risco significativo para seu desenvolvimento. Estudos de associação caso-controle foram realizados para identificar os genes suscetíveis responsáveis pela DAC, que foram, posteriormente, classificados em três categorias: genes causadores de doenças, genes de suscetibilidade e genes ligados a doenças.

Os genes causadores de doenças são os genes diretamente responsáveis pelo desenvolvimento da DAC e possuem altos valores preditivos. Genes causadores de doenças foram identificados para a doença de Tânger e para a hipercolesterolemia familiar, que representam fatores de risco para o início prematuro da DAC. A hipercolesterolemia familiar é causada por mutações no gene LDLR, gene ApoB100, PCSK9, gene do

colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilase (CYP7A1) e gene ARH<sup>21</sup>. Os genes mutados na doença de Tânger foram identificados como o gene ABCA1, capaz de codificar a família de transportadores de cassetes de ligação ao ATP, envolvida no efluxo de lipídios das células periféricas para Apo A1, formando partículas nascentes de lipoproteína de alta densidade (HDL)<sup>22</sup>.

Em estudos de controle, SNPs ou variantes genéticas de muitos genes candidatos foram identificados e associados ao aumento ou diminuição do risco de DAC. Alguns dos genes de suscetibilidade identificados pela clonagem posicional e GWAS são USF1 e linfotóxina  $\alpha$ . USF1 é um gene que codifica um fator de transcrição que regula os genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídios. Mutações no USF1 causam hiperlipidemia familiar combinada (FCHL), que representa um fator de risco para o início prematuro de DAC e infarto do miocárdio (IM). O linfotóxina  $\alpha$  é outro gene de suscetibilidade, que medeia as respostas imunes e a inflamação, possivelmente relacionado ao IM. Genes ligados a doenças são aqueles cuja expressão está ligada a DAC e IM e foram identificados por abordagens genômicas e proteômicas. Esses genes servem como biomarcadores para a doença<sup>21</sup>.

A expressão de 49 genes foi associada à DAC por análise de microarranjos e inclui molécula de adesão intercelular-2, PIM2, ECGF1, fusina, ativador de células B (BL34, GOS8), proteína ativadora de Rho GTPase-4 e receptor de ácido retinóico<sup>23</sup>. O estudo proteômico da DAC incluiu a separação de proteínas de artérias coronárias com e sem DAC por eletroforese em gel bidimensional, onde manchas proteicas com diferentes níveis de expressão, obtidas de dois tecidos, foram excisadas e analisadas por espectrometria de massa. Os resultados relataram uma associação entre armazenamento excessivo de ferro e um alto risco de DAC, onde a expressão da cadeia leve da ferritina foi significativamente elevada nas artérias comprometidas em cerca de duas vezes, ligando assim o gene da cadeia leve da ferritina à DAC<sup>24</sup>.

Estudos realizados no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Europa também relataram o envolvimento de 45 genes na patogênese da DAC. Alguns desses genes são SORT1, MIA3, WDR12, PCSK9, CDKN2A, CDKN2B, MRAS, ANRIL, PHACTR11, PTPN11, ATXN2, CXCL12, SL5A3, SH2BS, LDLR, KCNE2 e MRPS<sup>25</sup>. Nos países sul-asiáticos, outros genes foram identificados, incluindo LIPA no cromossomo 10q23; PDGFD no cromossomo 11q22; ADAMTS7-MORF4L1 no cromossomo 15q25; um locus rico em genes no cromossomo 7q22; e KIAA1462 no cromossomo 10p11<sup>25</sup>. Análise de ligação e estudos de descoberta de genes foram realizados para compreender o fenômeno de agrupamento familiar de DAC com diferentes linhagens, compostos de vários membros de inúmeras gerações<sup>26</sup>.

Com base nesses estudos e análises, foi possível identificar que três genes causais potenciais estão associados à DAC e IM. O MEF2A atua como um fator de transcrição que pertence à família do fator intensificador de monócitos. Durante a embriogênese, esse fator é expresso nos vasos

sanguíneos e atua como marcador precoce da vasculogênese<sup>26</sup>. Este fator mostra interações com uma série de moléculas conhecidas por seu envolvimento na patogênese de doenças cardiovasculares. Em indivíduos com início prematuro de DAC, a mutação missense neste gene levou à perda de função do MEF2A<sup>27</sup>.

O CYP27A1, por sua vez, é um gene que codifica a citocromo (CY) P450 oxidase, identificado como um gene causal de DAC. Foi relatado que sua mutação está associada ao fenótipo da DAC. Porém, as variantes causadoras da doença raramente aparecem nas populações. Codificador da proteína glicosiltransferase transmembrana de Golgi tipo II – que catalisa a transferência de ácido siálico para proteínas da superfície celular para modular as interações célula-célula –, o gene ST6GALNAC5 é o mais novo integrante dos genes causais responsáveis pela DAC, sendo também envolvido na aterosclerose<sup>26</sup>.

#### **4. PREVALÊNCIA**

A atualização de estatísticas de doenças cardíacas e derrames da American Heart Association (AHA) relata que 15,5 milhões de adultos – 6,2% da população adulta – nos Estados Unidos têm DAC, incluindo 7,6 milhões (2,8%) com IM e 8,2 milhões (3,3%) com angina. As estimativas de prevalência do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) para IM e angina aumentam com a idade tanto para mulheres como para homens. Os dados do NHANES que se baseiam em IM e angina autorreferidos em entrevistas de saúde provavelmente subestimam a prevalência real de DAC avançada. A DAC oclusiva avançada geralmente existe com poucos sintomas ou manifestações clínicas evidentes<sup>28</sup>.

Nos Estados Unidos, as doenças cardíacas lideram a lista de despesas diretas com saúde, correspondendo a quase 100 mil milhões de dólares/ano. Cerca de 60% dos custos são atribuíveis aos hospitais, 16% aos medicamentos, 11% aos cuidados médicos, 7% aos lares de idosos, 5% aos cuidados de saúde em domicílio e a pequena percentagem restante a outros custos. Estima-se que a perda de produtividade decorrente das doenças cardíacas custe à sociedade outros 100 mil milhões de dólares. As 7 milhões de altas hospitalares contabilizadas anualmente no país incluem procedimentos cardiovasculares, superados somente pelos procedimentos obstétricos. Cerca de 7,5 milhões de procedimentos cardiovasculares em pacientes internados são realizados todos os anos. Alguns procedimentos cardiovasculares hospitalares são particularmente relevantes, sendo eles: cateterismo cardíaco (1.029.000/ano), intervenção coronária percutânea (500.000/ano), revascularização cardíaca cirúrgica (397.000/ano) e implantação de marcapasso (370.000/ano)<sup>28</sup>.

Um relatório do Global Burden of Disease (GBD) Study Group estimou que 17,3 milhões de mortes em todo o mundo em 2013 estavam relacionadas à DCV, um aumento de 41% desde 1990. Embora os números

absolutos de mortes por DCVA tenham aumentado significativamente desde 1990, a taxa de mortalidade padronizada por idade diminuiu 22% no mesmo período, principalmente devido à mudança na demografia etária e nas causas de morte em todo o mundo<sup>29</sup>.

Em um relatório de 2009 que utilizou dados do NHANES, a prevalência de IM foi comparada por sexo em indivíduos de meia-idade (35 a 54 anos) durante os períodos de 1988-1994 e 1999-2004. Embora a prevalência de IM tenha sido significativamente maior nos homens do que nas mulheres em ambos os períodos (2,5% vs. 0,7% em 1988-1994 e 2,2% vs. 1,0% em 1999-2004), os resultados sugeriram tendências no sentido de uma diminuição da prevalência nos homens e de um aumento nas mulheres. Os dados da autópsia documentaram uma prevalência reduzida de DAC anatômica ao longo do tempo, tanto na população em geral quanto nos militares<sup>30</sup>.

A análise de 3.832 autópsias realizadas em militares dos Estados Unidos – compostas por uma população de 98% do sexo masculino e idade média de 26 anos – que morreram em combate ou ferimentos não intencionais, entre outubro de 2001 e agosto de 2011, revelou uma prevalência de DAC de 8,5%. Isto representa um declínio acentuado na a prevalência de DAC documentada em autópsia, em comparação com as taxas observadas durante a Guerra da Coreia na década de 1950 (77%) e a Guerra do Vietnã na década de 1960 (45%)<sup>31</sup>.

## **5. INCIDÊNCIA**

Historicamente, a incidência de DCV inclui eventos mórbidos (angina de peito, IM) e desfechos de morte (morte por doença cardiovascular). A identificação de eventos mórbidos pode ser um desafio, pois a atribuição de um evento requer a revisão dos registos hospitalares e a padronização do processo de adjudicação. Esta abordagem foi utilizada em estudos de coorte, registos e, ocasionalmente, em outros grupos, como adultos acompanhados por um programa de seguros. Além disso, os critérios para eventos mórbidos estão em constante evolução. Por exemplo, na década de 1950, o diagnóstico de IM se baseava em grande parte em informações eletrocardiográficas (ECG). Com o tempo, o diagnóstico passou a ser feito a partir de alterações em exames de sangue, como a troponina, uma vez que se tornaram cada vez mais precisos, confiáveis e capazes de identificar IM menores do que no passado<sup>32</sup>.

Da mesma forma, o diagnóstico de angina evoluiu para se apoiar em uma combinação de histórico e avaliação de isquemia com várias modalidades diagnósticas, como exercícios e testes farmacológicos, juntamente com ECG e exames de imagem – técnicas que levaram a uma maior precisão. As seguintes observações sobre a incidência de DAC ao longo da vida foram observadas<sup>33</sup>:

- Em americanos com mais de 55 anos de idade, aqueles com um perfil ideal de fatores de risco (nível de colesterol total < 180 mg/dL, pressão arterial (PA) < 120/80 mm Hg, não fumantes, sem diabetes) apresentaram riscos substancialmente mais baixos de morte por DCV;
- Aqueles com um perfil de fatores de risco ideal também apresentaram menores riscos ao longo da vida de doença coronariana fatal ou IM não fatal (3,6% vs. 37,5% entre os homens, <1% vs. 18,3% entre as mulheres, respectivamente) e acidente vascular cerebral fatal ou não fatal (2,3% vs. 8,3% entre os homens; 5,3% vs. 10,7% entre as mulheres, respectivamente).

Em estudo, Berry et al<sup>34</sup> observaram que a carga de fatores de risco de um indivíduo se traduzia em diferenças marcantes no risco de DVC ao longo da vida, sendo essas diferenças consistentes entre raças e coortes de nascimento. Para eventos coronarianos totais, a incidência aumenta acentuadamente com a idade, com as mulheres ficando atrás dos homens em 10 anos. Apesar da ausência de sintomas, a extensão da DAC não obstrutiva está associada a um pior prognóstico em comparação com adultos sem DAC. No estudo de coorte retrospectivo de veteranos americanos sem DAC prévia – submetidos a angiografia coronária e acompanhados durante 1 ano – Chow et al<sup>35</sup> identificaram que o risco de IM durante o ano seguinte aumentou significativa e progressivamente em proporção à extensão da DAC não obstrutiva e obstrutiva.

Homens negros, por sua vez, têm a maior incidência de DAC, seguidos pelos homens brancos, pelas mulheres negras e pelas mulheres brancas. Em geral, as mulheres ficam 20 anos atrás dos homens em termos de incidência, mas essa proporção entre os sexos diminui com o avanço da idade. A incidência nas idades de 65 a 94 anos versus 35 a 64 anos mais que duplica nos homens e triplica nas mulheres. Em mulheres na pré-menopausa, as manifestações graves de doença coronária, como IM, são relativamente raras. Disparidades acentuadas na saúde e no tratamento da DCV persistem entre os sexos, e mais mulheres morrem de DCV do que homens<sup>28</sup>.

Apesar do declínio global nas taxas de mortalidade por DCV, os números de mortalidade para mulheres com menos de 55 anos não mudaram significativamente. Os fatores de risco de DCV são mais prevalentes entre as mulheres, assim como a mortalidade por IM agudo<sup>36</sup>. Não foi esclarecido se essas disparidades persistem devido a fatores fisiopatológicos que afetam o risco de DCV exclusivamente em mulheres, ou se estão relacionadas a diferenças na forma como os algoritmos de detecção e tratamento são administrados em mulheres versus homens. A incidência de DAC, especialmente a mortalidade por DAC, diminuiu desde a década de 1970 nos países desenvolvidos<sup>37</sup>.

Ainda é difícil obter informações consistentes sobre tendências para DAC total que inclua angina, IM e morte coronária. Somente estudos de

coorte de longo prazo possuem esses dados, e as investigações se concentram em grande parte nos Estados Unidos. Uma análise dos participantes do estudo REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) e inscritos na Kaiser Permanente Southern California (KPSC) com medições lipídicas basais em 2003 a 2007 comparou a experiência com a dos participantes do estudo ARIC com medições basais em 1987 a 1989. Os autores constataram que as taxas de doença coronariana diminuíram nos últimos anos e a associação entre lipídios e doença coronariana em estudos contemporâneos pode ser atenuada pelo uso preferencial de estatinas por indivíduos de alto risco<sup>38</sup>.

Apesar do declínio da incidência de mortalidade por doença coronariana nos Estados Unidos, as reduções na incidência de IM não foram tão significativas. O uso de dosagens mais sensíveis de troponina – que começou por volta de 2000 e levou ao diagnóstico de IM quando menos miocárdio está infartado – poderia potencialmente mascarar uma redução na incidência de IM ao longo do tempo. Houve, no entanto, um aumento relativo de IM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) em relação ao IM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)<sup>39</sup>.

O National Registry of Myocardial Infarction, por exemplo, revisou mais de 2,5 milhões de IM entre 1990 e 2006, descobrindo que a proporção de IM devido a IAMSSST aumentou de 19% em 1994 para 59% em 2006. Esta mudança na proporção foi associada a uma diminuição absoluta na incidência de IAMSSST e a um aumento (usando IM definido por CK -MB ou critérios de troponina) ou nenhuma alteração (usando IM definido apenas pelos critérios CK-MB) na taxa de IAMSSST<sup>40</sup>.

## **6. MORTALIDADE**

A mortalidade por doença cardíaca diminuiu desde a década de 1970 nos Estados Unidos e em regiões onde as economias e os sistemas de saúde são relativamente avançados. A doença cardíaca isquêmica continua a ser a principal causa de morte mundial em adultos<sup>29</sup>. Dados de um estudo realizado com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 49 países da Europa e do norte da Ásia, mais de 4 milhões de mortes anuais foram atribuíveis à DCV<sup>41</sup>. Estimativas mundiais para a mortalidade por doenças cardíacas, por sua vez, mostraram que os países ao leste da Europa têm as taxas de mortalidade mais elevadas por DCV (>200 por 100.000/ano), seguidos por um grupo intermédio que inclui a maioria dos países com economias modernas (100-200 por 100.000/ano), enquanto os níveis mais baixos (0–100 por 100.000/ano) são observados em países europeus e em alguns países não europeus com sistemas de saúde avançados<sup>42</sup>.

A análise detalhada dos dados específicos de cada país europeu mostrou que as taxas de mortalidade por doença coronariana diminuíram mais de 50% durante o intervalo de 1980 a 2009, e o declínio foi observado em praticamente todos os países europeus, para ambos os sexos. Os autores

do relatório concluíram que as tendências descendentes não pareciam apresentar um patamar. Em vez disso, a mortalidade por doença coronariana se manteve estável ou continuou a diminuir em toda a Europa<sup>42</sup>. Foram realizadas análises complementares nos Estados Unidos, sendo demonstrado que a mortalidade por doença coronariana atingiu o pico na década de 1970 e diminuiu desde então. As estatísticas de doenças cardíacas e AVC da AHA mostram que a taxa geral de mortalidade por DCV foi de 230 por 100.000/ano e a taxa de mortalidade por doença coronariana é de aproximadamente 100 por 100.000/ano<sup>28</sup>.

A taxa de mortalidade é maior em homens do que em mulheres (3 vezes maior na faixa etária de 25 a 34 anos, caindo para 1,6 vez na faixa etária de 75 a 84 anos) e em negros do que em brancos, uma diferença que deixa de existir a partir dos 75 anos. Entre a população hispânica, a mortalidade coronariana não é tão alta quanto entre negros e brancos. As tendências nas taxas de mortalidade por DCV e DAC em homens e mulheres e em negros e brancos caíram na maioria dos países desenvolvidos em 24% a 50% desde 1975, embora o declínio tenha desacelerado desde 1990. De 1996 a 2006, a taxa de mortalidade por DCV diminuiu quase 29%<sup>43</sup>.

Essa tendência tem sido associada a reduções tanto na DAC total quanto nas suas taxas de letalidade. As causas da redução na mortalidade por DAC foram avaliadas em adultos com idades entre 25 e 84 anos nos Estados Unidos, entre 1980 e 2000. Cerca de metade desse declínio foi decorrente de melhorias na terapia, incluindo medidas preventivas secundárias após IM ou revascularização, tratamentos iniciais para síndromes coronarianas agudas, terapia para insuficiência cardíaca e revascularização para angina crônica. A outra metade está relacionada a alterações nos fatores de risco, como reduções no colesterol total (24%), pressão arterial sistólica (20%), prevalência de tabagismo (12%) e inatividade física (5%). Estas alterações foram parcialmente compensadas pelo aumento do índice de massa corporal (IMC) e pela prevalência da diabetes, que em conjunto representaram um aumento de 18% no número de mortes<sup>37,44</sup>.

As tendências internacionais na mortalidade por DAC são semelhantes em muitas regiões. A melhoria nos resultados tem sido comum nos países desenvolvidos. Os resultados têm sido variáveis na Europa Oriental e alguns países revelaram um aumento na mortalidade por DAC no início da década de 1990, seguido de um declínio subsequente. No Japão, a mortalidade por DAC tem sido historicamente muito menor do que nos Estados Unidos e na Europa. Prevê-se que a mortalidade por DAC tende a aumentar nos países em desenvolvimento – incluindo China, Índia, África Subsariana, América Latina e Oriente Médio. Esse aumento é considerado uma consequência das mudanças sociais e econômicas nesses países, que contribuíram com a adoção de dietas ocidentalizadas, a inatividade física e ao aumento do consumo de cigarros<sup>29</sup>.

## **7. DAC, ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENCIOSA E INFARTO**

Embora muitos IM pareçam ocorrer sem aviso prévio, existem indícios de DAC silenciosa avançada detectável na evolução desses eventos aparentemente súbitos. Esses indivíduos podem ter doença isquêmica assintomática. A indicação mais específica no ECG de isquemia miocárdica silenciosa é o desenvolvimento de um IM de onda Q na ausência de sintomas típicos. O diabetes mellitus é um fator de risco estabelecido para IM não reconhecido. Pesquisadores do Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) descreveram uma maior prevalência de IM não reconhecido em participantes com glicemia de jejum alterada, enquanto os resultados do Rotterdam Study demonstraram que o prognóstico de longo prazo para mortalidade cardiovascular e mortalidade não cardiovascular em homens e mulheres com IM não reconhecido é pior do que naqueles sem IM<sup>45,46</sup>. Embora a incidência de IM não reconhecidos e reconhecidos aumente com a gravidade da hipertensão, a fração não detectada é substancialmente maior em hipertensos do que em normotensos. Essa predisposição à hipertensão persistiu mesmo quando pacientes com diabetes, terapia anti-hipertensiva e hipertrofia ventricular esquerda foram excluídos<sup>47,48</sup>.

## **8. DAC E MORTE SÚBITA CARDÍACA (MSC)**

A sobrevivência após parada cardíaca está altamente relacionada ao tipo de tratamento recebido. O Resuscitation Outcomes Consortium tem relatado o sucesso da terapia de emergência desde 2006. Cerca de 45% de sobrevivência foi demonstrada para ressuscitação cardiopulmonar por espectador e, em ordem decrescente, taxas de sobrevivência mais baixas foram observadas para as seguintes categorias: primeiro ritmo chocável, serviços médicos de emergência em no local e uso leigo de desfibrilador externo automático<sup>28</sup>. Existe uma relação bem estabelecida entre MSC e DAC. Estudos clínicos e de autópsia e dados de certidões de óbito descobriram que 62% a 85% dos pacientes que tiveram MSC extra-hospitalar apresentaram evidência de DAC prévia, enquanto 10% demonstraram outras anormalidades cardíacas estruturais e 5% não apresentam anormalidades cardíacas estruturais<sup>49</sup>.

A MSC é o evento coronariano clínico inicial em 15% dos pacientes com DAC. A maioria das MC são cardíacas. Arritmias e cardiopatia isquêmica são os antecedentes mais comuns. A disfunção sistólica ventricular esquerda grave é um fator de risco chave para MC em pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica<sup>50</sup>. Dados do Oregon Sudden Unexpected Death Study (Ore-SUDS) mostraram que as mulheres tinham uma probabilidade significativamente menor do que os homens de ter disfunção ventricular esquerda grave ou diagnóstico de DAC<sup>51</sup>. O esforço pode precipitar MSC durante o período de aumento ou após a interrupção da atividade física. Como exemplo, um estudo finlandês encontrou aumento do risco de MSC em

esportes como esqui e ciclismo. Os autores observaram que a incidência de MSC durante ou imediatamente após o exercício era maior em indivíduos do sexo masculino, doença cardíaca isquêmica, hipertrofia cardíaca e cicatrizes miocárdicas<sup>49</sup>.

## **9. PRINCIPAIS FATORES DE RISCO**

Muitos fatores de risco foram propostos para DAC. A idade avançada é um determinante especialmente importante, e os homens apresentam maior risco do que as mulheres durante a maior parte da vida adulta. No estudo mundial INTERHEART com pacientes de 52 países, os autores identificaram nove fatores potencialmente modificáveis que representaram mais de 90% do risco atribuível à população de um primeiro IM: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, consumo de frutas e vegetais, consumo regular de álcool e atividade física regular<sup>52</sup>, descritos a seguir:

### **9.1 IDADE**

A DAC aterosclerótica é incomum antes dos 40 anos em homens e antes da menopausa em mulheres. O risco absoluto de desenvolver DAC clínica em mulheres aumenta muito após a menopausa e, entre os 70 e os 80 anos, sua incidência é semelhante em ambos os sexos<sup>52</sup>.

### **9.2 SEXO**

As mulheres tendem a apresentar mais comumente angina como a primeira evidência de DAC, e os primeiros eventos em homens são mais comumente representados pelo IM<sup>52</sup>.

### **9.3 TABAGISMO**

O tabagismo atual normalmente duplica o risco de eventos relacionados à DAC. Os riscos relativos podem ser muito maiores para fumantes ativos. Pesquisas anteriores mostraram que cigarros com e sem filtro têm efeitos adversos semelhantes no risco de DAC<sup>53</sup>. Pessoas com DAC que deixam de fumar apresentam uma melhor sobrevida no longo prazo, sendo o benefício da cessação do tabagismo evidente alguns anos após<sup>54</sup>. A prevalência do tabagismo nos Estados Unidos diminuiu nos últimos 50 anos, atingindo a faixa de 15% a 25% entre os homens e de 5% a 25% entre as mulheres<sup>28</sup>.

## **9.4 DISLIPIDEMIA**

Níveis mais elevados de colesterol total, LDL-C ou não-HDL-C estão associados a maior risco de eventos de DAC. Nas últimas décadas, o foco passou a ser mais concentrado no LDL-C, no-HDL-C, nos níveis de apolipoproteína B e no número de partículas de LDL, considerados importantes determinantes do risco de DCV<sup>55,56</sup>. Níveis mais elevados de HDL-C parecem ser cardioprotetores, e fatores de estilo de vida como índice de massa corporal (IMC) mais baixo, maior consumo de álcool, níveis mais elevados de estrogênio, evitar fumar e maior atividade física são parcialmente responsáveis pelos efeitos favoráveis do HDL-C.

Níveis elevados de triglicerídeos, por sua vez, são um fator de risco de DAC quando analisados em conjunto com o colesterol. Porém, quando informações sobre colesterol, HDL-C e triglicerídeos estão disponíveis, os efeitos dos triglicerídeos parecem ser modestos. Um grande número de ensaios clínicos demonstrou que a redução da concentração de lipídeos aterogênicos, como o LDL-C, se traduz em diminuição do risco de DAC<sup>57</sup>.

## **9.5 HIPERTENSÃO**

A pressão arterial (PA) elevada é um fator de risco estabelecido para DAC. Estudos populacionais demonstraram que o risco aumenta ao longo de um continuum e níveis mais elevados de PA, mesmo na faixa não hipertensa, estão associados a um maior risco de DAC, de acordo com dados do NHANES. A prevalência de hipertensão (>140/90 mm Hg ou sob medicação para PA) aumenta cerca de 8% em adultos jovens para 80% da população com mais de 75 anos, e há pouca diferença nas estimativas de prevalência para homens e mulheres. Nas análises entre negros, brancos e hispânicos, o conhecimento da hipertensão está geralmente na faixa de 70% a 90%, o tratamento da PA está na faixa de 60% a 80% e o controle da PA está na faixa de 40% a 60%. Há uma heterogeneidade considerável nessas estimativas entre os diferentes grupos étnicos/raciais<sup>28</sup>.

O gradiente de risco entre DAC e PA é mais relevante para a pressão sistólica do que para a pressão diastólica, sendo a pressão sistólica normalmente usada como medida para estimar o risco de eventos de DAC<sup>58</sup>. Mudanças no estilo de vida em relação à ingestão de sódio na dieta e redução de peso, caso a pessoa seja obesa, são recomendadas para pacientes com PA sistólica superior a 130 mm Hg ou diastólica 90 mm Hg. A farmacoterapia é geralmente recomendada para pessoas com sistólica superior a 140 mm Hg ou diastólica superior a 90 mm Hg<sup>59</sup>.

### **9.6 DIABETES MELLITUS**

A presença de diabetes mellitus, tipicamente tipo 2, duplica o risco de DAC para homens e triplica o risco para mulheres. O aumento do risco de DAC em pacientes diabéticos é atribuível a níveis mais elevados de PA,

dislipidemia, níveis elevados de glicose e níveis aumentados de marcadores inflamatórios<sup>60</sup>.

## **9.7 EXCESSO DE PESO E SÍNDROME METABÓLICA**

A maior adiposidade na região abdominal está associada ao aumento do risco de DAC, sendo risco amplamente evidente pelos efeitos na PA, nos lipídios e no diabetes mellitus. A prevalência da obesidade nos Estados Unidos aumentou muito nas últimas décadas e o NHANES estima que 35% dos homens e mulheres são obesos com um IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>28</sup> A síndrome metabólica, por sua vez, é caracterizada pela presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores: adiposidade abdominal, PA elevada, HDL-C baixo, triglicerídeos elevados e glicemia de jejum prejudicada. Cada fator aumenta o risco de DCVA aproximadamente 1,5 vezes. Pacientes com síndrome metabólica têm um risco elevado de desenvolver DAC e um risco muito elevado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2<sup>61</sup>.

## **9.8 CONSUMO DE FRUTAS E VEGETAIS**

O maior consumo de frutas e vegetais e uma dieta saudável em geral estão tipicamente associados a concentrações mais baixas de lipídios aterogênicos e efeitos favoráveis sobre outros fatores sanguíneos que se traduzem em uma redução no risco de DAC. A AHA desenvolveu um programa chamado Life's Simple Seven que enfatiza sete atributos de estilo de vida: não fumar, IMC normal, atividade física regular, pontuação de dieta saudável, colesterol no sangue normal, pressão arterial normal e glicemia de jejum normal. Pesquisas mostram que o componente de dieta saudável é uma das medidas menos prováveis de ser alcançada e que 50% dos adultos norte-americanos de 20 a 49 anos de idade e 31% daqueles com mais de 50 anos tiveram pontuações baixas relacionadas à dieta saudável<sup>28</sup>.

## **9.9 ATIVIDADE FÍSICA REGULAR**

A atividade física e a própria aptidão física estão associadas a um menor risco de DAC em um grande número de pacientes. Diretrizes recomendam mais de 150 minutos/semana de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade aeróbica vigorosa ou uma combinação equivalente. Dados de uma pesquisa revelaram que 43,5% dos adultos norte-americanos eram aeróbicos ativos, 28,4% eram altamente ativos, 21,9% atendiam às diretrizes de fortalecimento muscular e 18,2% atendiam às diretrizes de fortalecimento muscular e eram aerobiamente ativos. O cumprimento das diretrizes foi associado a ser do sexo masculino, mais jovem, branco não-hispânico, ter níveis de escolaridade mais elevados e um IMC mais baixo<sup>62</sup>. Pesquisadores também registraram que cerca de aproximadamente 30% dos adultos norte-americanos não praticavam atividade física no lazer. A prática

de atividade física era geralmente maior entre as mulheres, mais comum com o aumento da idade e mais prevalente entre negros hispânicos e não-hispânicos do que em brancos<sup>28</sup>.

## **9.10 ANORMALIDADES ELETROCARDIOGRÁFICAS**

Pessoas assintomáticas com anormalidades no ECG em repouso, como depressão do segmento ST, inversão da onda T ou distensão e contrações ventriculares prematuras têm um risco 2 a 10 vezes maior de doença coronariana em comparação com aquelas com ECG normal<sup>63</sup>. Anormalidades menores (13%) e maiores (23%) no ECG, por exemplo, foram observadas nos participantes da coorte Health, Aging, and Body Composition (Health ABC), que tinham mais de 65 anos de idade no início do estudo. Essas anormalidades foram associadas a um risco aumentado de DAC. Quando as anomalias do ECG foram adicionadas a um modelo contendo apenas fatores de risco tradicionais, melhoraram a discriminação global num grau modesto<sup>64</sup>. Da mesma forma, entre os participantes do Copenhagen Heart Study, também com mais de 65 anos de idade, a prevalência de anomalias no ECG foi de 30% e o risco de DCV fatal foi significativamente maior em pessoas com um ECG basal anormal<sup>28</sup>.

## **10. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO**

O diagnóstico e avaliação para DAC incluem avaliação clínica e identificação de fatores de risco e investigação adicional, como teste de estresse ou imagem coronariana para confirmar o diagnóstico. A angina pode ser classificada em angina de típica e atípica. A dor anginosa em repouso, nesse caso, é definida como uma manifestação de vasoespasma coronário associado e sobreposto. A investigação cardíaca não invasiva inclui testes bioquímicos laboratoriais padrão, um ECG em repouso, possivelmente monitoramento ambulatorial de ECG, ecocardiografia em repouso e, em pacientes selecionados, uma radiografia de tórax<sup>65</sup>.

## **11. ESTILO DE VIDA E MANEJO FARMACOLÓGICO**

O objetivo do manejo da DAC é reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico. Geralmente, esse manejo corresponde a mudanças do estilo de vida, controle dos fatores de risco, terapia farmacológica baseada em evidências e educação do paciente<sup>66,67</sup>. As recomendações para mudanças de estilo de vida incluem cessação do tabagismo, dieta saudável, atividade física regular, controle de peso e lipídios, além de controle da PA e da glicose<sup>68</sup>. Fumar é um grande fator de risco e independente para DCV, devendo ser evitado. A cessação do tabagismo está associada a uma redução na mortalidade de 36% após IM<sup>69</sup>.

Uma dieta saudável reduz o risco de DCV, sendo a meta de IMC correspondente a  $<25$  kg /m<sup>2</sup>. A atividade física regular está associada à redução da morbidade e mortalidadecardiovascular em pacientes com DAC estabelecida. Pacientes com IAM prévio, revascularização do miocárdio, intervenção coronária percutânea (ICP), angina estável ou insuficiência cardíaca crônica estável devem ser submetidos a treinamento aeróbico de intensidade moderada a vigorosa  $\geq 3$  vezes por semana e duração de 30 minutos por sessão<sup>68</sup>.

A dislipidemia deve ser tratada de acordo com as diretrizes lipídicas, com intervenção farmacológica e no estilo de vida. Os objetivos do tratamento são LDL-C abaixo de 1,8 mmol/L ( $<70$  mg/dL) ou redução  $<50\%$  do LDL-C quando o nível alvo não pode ser alcançado. O diabetes mellitus é um forte fator de risco para complicações cardiovasculares, aumenta o risco de progressão da doença coronariana e deve ser tratado cuidadosamente, com bom controle da hemoglobina glicada (HbA1c) para  $<7,0\%$  (53 mmol/mol) em geral e  $<6,5\%$ –  $6,9\%$  (48–52 mmol/mol) individualmente<sup>68</sup>.

Há evidências suficientes para recomendar que a PA sistólica (PAS) seja reduzida para  $<140$  mmHg e a PA diastólica (PAD) para  $<90$  mmHg em pacientes com DAC com hipertensão. Também é prudente recomendar a redução da PAS/PAD para valores dentro da faixa de 130–139/80–85 mmHg. Recomenda-se que as metas de PA no diabetes sejam  $<140/85$  mmHg. Em relação ao manejo farmacológico, os dois principais objetivos para pacientes com DAC estável correspondem ao alívio dos sintomas e à prevenção de eventos cardiovasculares<sup>68</sup>.

## **12. REVASCULARIZAÇÃO**

O avanço nas técnicas, equipamentos, stent e terapia adjuvante estabeleceram as intervenções coronarianas percutâneas (ICP) como procedimentos rotineiros e seguros em pacientes com DAC e anatomia coronariana adequada. A decisão de revascularizar um paciente deve ser baseada na presença de estenose obstrutiva significativa da artéria coronária, na quantidade de isquemia relacionada e no benefício esperado no prognóstico e/ou sintoma. A revascularização também pode ser considerada como tratamento de primeira linha nas seguintes situações: angina/isquemia pós-infarte do miocárdio, disfunção ventricular esquerda, doença multiarterial e/ou grande território isquêmico, estenose do tronco principal esquerdo<sup>69</sup>.

As indicações para ICP e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com DAC foram definidas pelas recomendações sobre revascularização miocárdica. Após a revascularização, a terapia e a prevenção secundária devem ser iniciadas durante a internação. Todos os pacientes revascularizados recebem uma prevenção secundária e devem ser agendados para consulta de acompanhamento e a terapia antiplaquetária deve ser administrada. Em pacientes sintomáticos, a imagem de estresse é

indicada em vez do ECG de estresse. A angiografia de controle sistemático, precoce ou tardia após a ICP, por sua vez, não é recomendada<sup>69</sup>.

### **13. REABILITAÇÃO CARDÍACA**

Um regime abrangente de redução de risco integrado à reabilitação cardíaca é recomendado para pacientes com DAC. A reabilitação cardíaca deve ser considerada em todos os pacientes, incluindo aqueles com angina crônica. Os exercícios de reabilitação cardíaca são eficazes na redução da mortalidade total e das internações cardiovasculares e hospitalares. A evidência também mostra benefícios benéficos na qualidade de vida relacionada à saúde. No subgrupo selecionado, a reabilitação baseada em centro cardíaco pode substituir a reabilitação domiciliar, que não é inferior. A participação de pacientes na reabilitação cardíaca permanece muito baixa, especialmente em mulheres, idosos e perdas socioeconômicas, e pode se beneficiar de encaminhamento sistemático<sup>69</sup>.

### **REFERÊNCIAS**

1. Álvarez-Álvarez MM, Zanetti D, Carreras-Torres R, Moral P, Athanasiadis G. A survey of sub-Saharan gene flow into the Mediterranean at risk loci for coronary artery disease. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:472–476.
2. Lieb W, Vasan RS. Genetics of coronary artery disease. *Circulation.* 2013;128(10):1131–1138.
3. Corona E, Dudley JT, Butte AJ. Extreme evolutionary disparities seen in positive selection across seven complex diseases. *PLoS One.* 2010;5(8):e12236.
4. Girelli D, Martinelli N, Peyvandi F, Olivieri O. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging “golden dozen” loci. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:671–682.
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update. *Circulation.* 2009;119(3):e21–e181.
6. Lichtlen PR. History of coronary heart disease. *Z Kardiol.* 2002;91(4):iv56–iv59.

7. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366(1):54–63.
8. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):60–74.
9. Ibanez B, Vilahur G, Badimon JJ. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:292–299.
10. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(5):471–474.
11. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *J Am Heart Assoc*. 2000;102:1874–1876.
12. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: A circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med*. 2003;9(4):458–462.
13. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1130–1146.
14. Antonarakis SE, Beckmann JS. Mendelian disorders deserve more attention. *Nat Rev Genet*. 2006;7(4):277–282.
15. Kullo IJ, Ding K. Mechanisms of disease: The genetic basis of coronary heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(10):558–569.
16. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443–453.
17. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, Ilyinskaya O, Smirnov V, Tararak E, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1391–1396.
18. Bellary K, Murthy DK, Vala DR, Hanumanth SR, Quraishi MK. Association of chromosomal region 9p21.3 with coronary artery disease—A local perspective. *J Indian Coll Cardiol*. 2016;6(3-4):169–172.

19. Pasmant E, Laurendeau I, Héron D, Vidaud M, Vidaud D, Bièche I. Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: Identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression coclusters with ARF. *Cancer Res.* 2007;67(8):3963–3969.
20. Harismendy O, Notani D, Song X, Rahim NG, Tanasa B, Heintzman N, et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon- $\gamma$  signalling response. *Nature.* 2011;470(7333):264–268.
21. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(3):182–188.
22. Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, Langmann T, Böttcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet.* 1999;22(4):347–351.
23. Archacki SR, Angheloiu G, Tian X-L, Tan FL, DiPaola N, Shen G-Q, et al. Identification of new genes differentially expressed in coronary artery disease by expression profiling. *Physiol Genomics.* 2003;15(1):65–74.
24. You SA, Archacki SR, Angheloiu G, Moravec CS, Rao S, Kinter M, et al. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: Evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. *Physiol Genomics.* 2003;13(1):25–30.
25. Reilly MP, Li M, He J, Ferguson JF, Stylianou IM, Mehta NN, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: Two genome-wide association studies. *Lancet.* 2011;377(9763):383–392.
26. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2016;8(1):1.
27. Liu P, Zhang Y, Lu Y, Long J, Shen H, Zhao LJ, et al. A survey of haplotype variants at several disease candidate genes: The importance of rare variants for complex diseases. *J Med Genet.* 2005;42(3):221–227.

28. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360.

29. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171.

30. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1762–1766.

31. Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al. Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001–2011. *JAMA*. 2012;308(24):2577–2583.

32. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254–263.

33. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354–e471.

34. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321–329.

35. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463–472.

36. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):337–345.
37. Capewell S, Ford ES, Croft JB, et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ*. 2010;88(2):120–130.
38. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. *Circulation*. 2016;133(3):256–264.
39. Parikh NI, Gona P, Larson MG, et al. Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Framingham Heart study. *Circulation*. 2009;119(9):1203–1210.
40. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1026–1034.
41. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2929.
42. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017–3027.
43. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948–954.
44. Young F, Capewell S, Ford ES, et al. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med*. 2010;39(3):228–234.
45. Brandon Stacey R, Leaverton PE, Schocken DD, et al. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J*. 2015;170(5):923–928.

46. Dehghan A, Leening MJ, Solouki AM, et al. Comparison of prognosis in unrecognized versus recognized myocardial infarction in men versus women >55 years of age (from the Rotterdam Study). *Am J Cardiol.* 2014;113(1):1–6.
47. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(3):178–188.
48. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126(6):515–522.
49. Toukola T, Hookana E, Junttila J, et al. Sudden cardiac death during physical exercise: characteristics of victims and autopsy findings. *Ann Med.* 2015;47(3):263–268.
50. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Prob Cardiol.* 2015;40(4):133–200.
51. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: the Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):2006–2011.
52. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952.
53. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet.* 1981;2(8238):109–113.
54. Hammal F, Ezekowitz JA, Norris CM, et al. Smoking status and survival: impact on mortality of continuing to smoke one year after the angiographic diagnosis of coronary artery disease, a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Dis.* 2014;14:133.

55. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, et al. Discordance analysis and the Gordian knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(6):461–467.
56. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):337–345.
57. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681.
58. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(2):S49–S73.
59. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520.
60. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(25):2424–2447.
61. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066–3072.
62. Carlson SA, Fulton JE, Schoenborn CA, et al. Trend and prevalence estimates based on the 2008 physical activity guidelines for Americans. *Am J Prev Med*. 2010;39(4):305–313.
63. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;307(14):1497–1505.

64. Jorgensen PG, Jensen JS, Marott JL, et al. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):898–906.
65. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1161–1170.
66. Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.
67. Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–1818.
68. Montalescot G, et al. ESC guideline in the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
69. Piepoli MF, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1–17.