

CAPÍTULO 10

DESCOBERTAS RELEVANTES SOBRE À SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA) E RELACIONADAS À OCORRÊNCIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST (IAMSSST)

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

As apresentações clínicas da angina instável (AI) e do infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) podem ser idênticas e foram recentemente agrupadas pelo termo síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASEST). Os pacientes que apresentam SCASEST no eletrocardiograma (ECG) são classificados como tendo AI ou IAMSSST dependendo da ausência ou presença de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, respectivamente. A SCASEST é causada por uma artéria coronária parcialmente ocluída, em oposição à oclusão completa encontrada no IAMCSST, geralmente como resultado da formação de um trombo não oclusivo, que muitas vezes se desenvolve dentro de uma placa aterosclerótica rompida. Suas apresentações clínicas variam amplamente, sendo que alguns pacientes são assintomáticos na apresentação, enquanto outros podem apresentar isquemia contínua, instabilidade hemodinâmica ou parada cardíaca.

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

1. PRIMEIRAS DESCOBERTAS

Durante cerca de 250 anos, a descrição clínica de uma síndrome pré-infarto se manteve muito à da angina, sendo já relatada por Heberden¹, em artigo publicado em 1772, da seguinte forma:

“Há um distúrbio da mama marcado com sintomas fortes e peculiares e considerável para o tipo de perigo pertencente a ele. (...) A origem e a sensação de estrangulamento e ansiedade com que é acompanhada podem fazer com que não seja indevidamente chamada de angina de peito. Aqueles que sofrem com isso são acometidos, enquanto caminham, e mais particularmente quando andam logo após comer, com uma sensação dolorosa e muito desagradável no peito, que parece que lhes tiraria a vida, se fosse aumentado ou continuar: no momento em que param, todo esse desconforto desaparece. Depois de ter continuado por alguns meses, não cessará tão instantaneamente ao ficar parado; e acontecerá, não apenas quando as pessoas estiverem andando, mas quando estiverem deitadas”.

O componente de instabilidade da angina desde então era reconhecido, sendo posteriormente associado à síndrome coronariana aguda (SCA). Em 1910, William Osler² formalizou a descrição dos sintomas que muitas vezes precedem o infarto do miocárdio (IM), dando início a uma trajetória de mais de 50 anos de observações retrospectivas e prospectivas sobre manifestações, história natural e discussões sobre definições e causas potenciais dessa condição. Wood³, em 1948, tentou pela primeira vez deter o IM, assim como sua progressão até a morte, relatando a ocorrência de IM ou morte em 12 dos 25 pacientes com insuficiência coronariana aguda não tratados com anticoagulante e em 3 dos 33 pacientes que receberam anticoagulantes orais. Ele constatou que o estado de insuficiência coronária aguda era causado por uma circulação coronária insuficiente para satisfazer todas as necessidades do miocárdio em repouso, mas suficiente para prevenir o IM.

Entre a década de 1960 até meados da década de 1990, a história dos cuidados coronários ganhou novos capítulos, por meio de inúmeras descobertas, começando com a reanimação cardíaca externa, a aceitação universal de unidades de cuidados cardíacos e a monitorização eletrocardiográfica, progredindo para a angiografia coronária e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), a reperfusão, a terapia anti-isquêmica e antitrombótica, passando pelas intervenções percutâneas e colocação de stent. Paralelamente, a realização de ensaios clínicos cresceu e se desenvolveu até alcançar os níveis de qualidade e desempenho atualmente conhecidos, permitindo orientar o tratamento e estabelecer as bases para uma terapia apoiada em evidências. Os primeiros ensaios compararam o manejo médico emergente com a revascularização do miocárdio⁴.

Os medicamentos testados incluem betabloqueadores, antagonistas do cálcio, nitratos e terapia antitrombótica – primeiramente com aspirina, depois com heparina e, finalmente, sua combinação. A pesquisa se concentrou na fisiopatologia, reconhecendo que os sintomas instáveis eram causados por uma rápida progressão da gravidade da obstrução coronária,

causando uma redução primária no fluxo. O espasmo da artéria coronária – como principal causa desta oclusão dinâmica foi rapidamente descartado –, uma vez que a angiografia coronária realizada durante a fase muito aguda da doença documentou que a oclusão trombótica era o achado mais frequente. O progresso posterior foi motivado pelas organizações em cardiologia – que buscaram dominar a doença arterial coronariana, uma grande causa de morte – e o compromisso de profissionais, grupos independentes, parcerias farmacêuticas e industriais, e pesquisa e educação⁴.

Na história das doenças cardíacas, é possível destacar que o termo síndrome coronariana aguda (SCA) foi introduzido por Fuster et al⁵ em 1985 para destacar a ligação fisiopatológica comum que distingue a angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM) da angina crônica estável. Para isso, foi feita uma distinção importante entre o fato de:

“as lesões ateroscleróticas coronarianas precoces e algumas avançadas progridem muito lentamente... [enquanto] algumas das lesões ateroscleróticas coronarianas avançadas progridem muito rapidamente, provavelmente por meio de eventos anatômicos complicadores, um dos quais está relacionado a um processo trombogênico”.

Estes processos complexos são considerados de suma importância na patogênese de algumas SCA, incluindo angina instável, IM e morte coronária súbita. Em 1989, Braunwald⁶ propôs uma classificação clínica da AI, com o objetivo de separar os pacientes com AI em um número administrável de subgrupos significativos e de fácil compreensão, com base na gravidade, na causa precipitante presumida e na presença de alterações eletrocardiográficas. De acordo com essa classificação, os pacientes são divididos em três grupos (I a III) com base na gravidade da angina e em três grupos de acordo com as circunstâncias clínicas em que ocorre o episódio isquêmico agudo (A a C). Foi demonstrado que esta classificação – conforme apresentada na Tabela 1 – se correlaciona tanto com a gravidade da doença coronariana avaliada pela arteriografia quanto com a mortalidade precoce.

Tabela 1. Classificação clínica de Braunwald de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST.

Classe ano (%)	Definição	Morte ou IM até 1
Gravidade		
Classe I	Novo início de angina grave ou angina acelerada; sem dor de repouso	7,3
Classe II	Angina em repouso no último mês, mas não nas últimas 48 horas (angina em repouso,	10,3

	subaguda)	
Classe III	Angina em repouso dentro de 48 horas (angina em repouso, subaguda)	10,8
Circunstâncias Clínicas		
A (angina secundária)	Desenvolve-se na presença de quadro extracardíaco que intensifica a isquemia miocárdica	14,1
B (angina primária)	Desenvolve-se na ausência de quadro extracardíaco	8,5
C (angina pós-infarto)	Desenvolve-se dentro de 2 semanas após infarto agudo do miocárdio	18,5
Intensidade do tratamento		
Os pacientes com angina instável também podem ser divididos em três grupos, dependendo se ocorre angina instável: (1) na ausência de tratamento para angina estável crônica; (2) durante o tratamento da angina crônica estável; ou (3) apesar da dose máxima de medicamento anti-isquêmico. Esses três grupos podem ser designados com os subscritos 1, 2 e 3, respectivamente.		
Alterações no ECG		
Pacientes com angina instável podem ser divididos naqueles com ou sem angina transitória. A onda ST-T muda durante a dor.		

A partir dessa classificação, passaram a ser reconhecidas as três principais apresentações de angina instável, descritas abaixo^{6,7}:

Tabela 2. Três principais apresentações de angina instável

Classe	Apresentação
Angina em repouso prolongada,	Angina que ocorre em repouso e geralmente maior que 20 minutos
Angina de início recente	Angina de início recente de pelo menos classe CCS III de gravidade
Angina crescente frequente,	Angina previamente diagnosticada que se tornou nitidamente mais de maior duração, ou inferior no limite (ou seja, aumentado em 1 ou mais
mais	Sociedade Cardiovascular
Canadense (CCS)	

classe III)

até pelo menos severidade CCS

As SCA, portanto, compreendem um amplo espectro de condições que inclui angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) e com elevação do segmento ST (IAMCST). Além disso, são heterogêneas e sua gravidade clínica varia desde um quadro assintomático, reconhecível apenas por uma alteração no eletrocardiograma (ECG), até um evento explosivo com risco de vida. O processo fisiopatológico mais comum subjacente às SCA é a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica instável, subsequente formação de um trombo plaquetário-fibrina. O vasoespasma e a vasoconstrição coronariana, a progressão da aterosclerose e o aumento da demanda miocárdica de oxigênio na presença de um suprimento fixo e limitado também podem desempenhar papéis patogênicos. O grau em que o fluxo sanguíneo coronariano está prejudicado, o nível de demanda miocárdica de oxigênio, a presença ou ausência de fluxo colateral e outros fatores específicos do paciente se combinam para determinar a apresentação clínica⁸.

2. DIRETRIZES E RECOMENDAÇÕES INICIAIS

As primeiras diretrizes oficiais para o diagnóstico e tratamento da angina instável (síndromes coronarianas agudas) foram publicadas em 1994. Elas foram a 10^a de uma série de diretrizes de prática clínica publicadas pelo U.S. Department of Health and Human Services sob os auspícios do Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) e National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). O painel de trabalho foi presidido pelo Dr. Braunwald. Estas diretrizes práticas foram desenvolvidas e escritas especificamente para educar os profissionais sobre cuidados de saúde apropriados para entidades clínicas específicas. Na época, a AI era uma síndrome bem definida, reconhecida como responsável por uma quantidade significativa de incapacidade e morte, e denominada SCA para cobrir todo o espectro de gravidade do processo da doença e das manifestações clínicas, desde AI a IAMSST, IAMCST e morte súbita⁹.

A estratificação de risco, então baseada no histórico clínica, nas características clínicas de apresentação e nas alterações eletrocardiográficas, se tornou um ponto de viragem no manejo do paciente. Os biomarcadores cardíacos troponina I e T surgiram um pouco mais tarde. Logo foram reconhecidas sua alta sensibilidade e especificidade para detectar necrose miocárdica, assim como sua capacidade de estratificação de risco e de identificação de pacientes que se beneficiavam de terapia antitrombótica mais agressiva e de procedimentos invasivos. Outra conquista importante das troponinas foi o foco nas lesões prejudiciais, com a elevação nos níveis de troponina sendo vista como diagnóstico de uma microzona de

necrose de células miocárdicas, causada por embolização distal de material trombótico liberado de um trombo em uma placa rompida ativada¹⁰.

A avaliação dos níveis de troponina se tornou prioridade nos primeiros conjuntos de diretrizes oficiais para o manejo do IAMSSST, produzidos de forma independente pela European Society of Cardiology (ESC) e pelo American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) em 2000. Casos de não elevação dos níveis de troponina e do eletrocardiograma (ECG) normal passaram a ser considerados uma situação de baixo risco, sem necessidade de intervenção agressiva e urgente para avaliação ambulatorial¹⁰.

3. SINAIS CARACTERÍSTICOS

A marca registrada de uma síndrome coronariana aguda é a dor torácica isquêmica, enquanto na AI e no IAMSSST, a dor isquêmica geralmente tem início gradual e pode não atingir seu pico de intensidade por vários minutos. No IM, a dor começa caracteristicamente de forma abrupta, é constante e dura mais de 30 minutos. Em contraste, na AI, a dor frequentemente aumenta e diminui, durando de alguns minutos até no máximo 20 minutos. Os pacientes descrevem a dor usando termos como pressão, queimação, roedura, aperto, peso e, quando intensa, esmagamento. Essas descrições sugerem uma origem mais visceral do que superficial. O desconforto varia de leve a muito grave, dependendo da percepção do paciente e da massa miocárdica que está isquêmica ou necrótica^{4,11,12}.

A dor causada pela isquemia aumenta de acordo com o tipo de 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 por uma 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 mandíbula. Menos comumente, a dor é epigástrica, levando o paciente 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 ocupa uma área substancialmente maior. O sinal de Levine – em 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 IAM¹².

Pacientes com SCA, particularmente IAMCST e IAMSSST, podem apresentar outros sintomas, mais comumente 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 anterior. 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 são clinicamente silenciosos ocorrem mais comumente em mulheres, idosos e pacientes com diabetes mellitus e naqueles com história 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 ST¹²⁻¹⁴.

4. EPIDEMIOLOGIA

De forma geral, as doenças cardiovasculares (DVC) se mantêm como uma das principais causas mundiais de morbidade e mortalidade no mundo, sendo responsáveis por quase 33% de todas as mortes em pessoas com mais de 35 anos de idade. Dados revelam que 17,6 milhões de pessoas sofrem desta condição somente nos Estados Unidos, com até 10,2 milhões relatando sintomas de angina. Nessa população, a SCA geralmente se apresenta a partir dos 60 anos – idade média de 68 anos – e proporção homem-mulher de aproximadamente 3:2. Embora a doença arterial coronariana tenha diminuído na população em geral durante a última década, diminuiu em muito menor grau em adultos jovens, especialmente em mulheres¹⁵⁻¹⁷.

Esta mudança na mortalidade demográfica pode ser explicada pelo aumento no diagnóstico de IAMSSST, sendo que o IAMCST representa apenas um terço de todos os eventos de SCA. O aumento no diagnóstico de IAMSSST é provavelmente reflexo testes diagnósticos mais precisos, como ensaios de troponina de alta sensibilidade (hsTn), assim como uma conscientização generalizada da sintomatologia da SCA. Além disso, a melhoria da sobrevivência após enfarte do miocárdio nos Estados Unidos se deve em parte a novas terapias medicamentosas e à intervenção coronária percutânea (ICP) que não estão rotineiramente disponíveis nos países em desenvolvimento¹⁸.

Nas últimas décadas, tem ocorrido uma tendência decrescente na doença arterial coronariana nos países desenvolvidos, com uma redução significativa no diagnóstico de IAMCST em comparação com IAMSSST. No mundo em desenvolvimento, devido à industrialização contínua e à rápida urbanização que promovem mudanças no estilo de vida e na dieta, bem como avanços farmacológicos, nota-se uma transição epidemiológica das doenças infecciosas e da fome como principais causas de morte para doenças não transmissíveis, como a doença cardíaca coronária (DCC). Observa-se que a reversão bem-sucedida nas taxas de mortalidade nos países ocidentais é resultado da identificação e redução de fatores de risco de doença arterial coronária (DAC), como hipertensão, abuso de tabaco e hiperlipidemia. Por outro lado, em muitos países em desenvolvimento a exposição a esses fatores de risco tem aumentado^{19,20}.

5. PATOGÊNESE

A SCA é constituída por uma cascata de eventos clínicos iniciados pela ruptura e trombose de uma placa coronariana aterosclerótica. Esses eventos podem levar à obstrução local da perfusão coronariana e à embolização distal do trombo. Eventualmente, esses eventos podem ocasionar necrose miocárdica e ao infarto. O trombo coronário não oclusivo é observado na angina instável ou no IAMSSST –agora agrupado como síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST (SCASEST). Desde o começo da idade adulta, ocorre um lento acúmulo de placa aterosclerótica. Geralmente, a disfunção endotelial das artérias coronárias inicia esta cascata de formação de placas^{21,22}.

Ross et al²³ descreveram esse processo como aquele que causa danos às células endoteliais, acompanhados por aumento do espessamento da íntima e permeabilidade endotelial, e leva à migração e proliferação de células lisas e células espumosas, que são em essência macrófagos contendo lipídios. Microscopicamente, as células espumosas são vistas como estrias de gordura na artéria coronária e sua formação leva à liberação de citocinas e à ativação de células T, seguida pela formação de placa que consiste em um núcleo necrótico e uma fina capa fibrosa com depósitos de cálcio. Esta série de eventos pode eventualmente causar ruptura da placa²⁴.

5.1 CAUSAS DA FORMAÇÃO DE PLACAS

A gênese da formação de placas resulta do acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, conhecida como a forma prejudicial de colesterol. Além do aumento do LDL, outros fatores de risco, incluindo tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus e histórico familiar (predisposição genética) podem contribuir para a formação de placa²⁵.

5.2 LOCAIS DE FORMAÇÃO DE PLACAS

A aterosclerose ocorre em locais com baixa tensão de cisalhamento endotelial. Os mais suscetíveis são os pontos ramificados, incluindo as artérias coronárias, bifurcações carótidas, aorta descendente e abdominal. Essas áreas de alta suscetibilidade desenvolvem espessamento intimal. O acúmulo de LDL oxidado leva à expressão de moléculas de adesão e fatores de crescimento, como fatores estimuladores de colônias de macrófagos do músculo liso e das células endoteliais. Eventualmente, isso gera diferenciação de células monocíticas em macrófagos e células dendríticas, incluindo a ativação de certas células T-helper pró-inflamatórias, ampliando assim o processo²⁶.

5.3 CASCATA DE PLACAS EM DIREÇÃO À RUPTURA

Os macrófagos são pró-inflamatórios e secretam citocinas e enzimas inflamatórias que levam a modificações adicionais do LDL. Células espumosas de macrófagos estão presentes nas aortas da maioria das pessoas, incluindo aortas fetais. Geralmente, esta formação não progride mais, mas alguns pacientes com fatores de risco pré-existentes desenvolvem um acúmulo de material rico em lipídios na íntima. Consequentemente, isso resulta na formação de núcleo necrótico, provocada pela infiltração de macrófagos cheios de lipídios na parede íntima, além da falha dos mecanismos apoptóticos na remoção dos remanescentes fagocíticos das camadas íntimas coronárias²⁷.

Esse processo promove a formação de fibroateroma e angiogênese nas placas recém-desenvolvidas. Os vasos sanguíneos recém-formados dentro da placa não são estruturalmente resilientes e se rompem facilmente, expandindo o núcleo necrótico da placa. Eventualmente, a fibrose e a calcificação do tecido se desenvolvem em torno do núcleo necrótico, formando assim uma fina capa fibrosa que separa o núcleo necrótico cheio de lipídios do lúmen da artéria coronária²⁸.

5.4 RUPTURA DA PLACA

Tanto a ruptura da placa com trombose do lúmen quanto a erosão da placa são as principais responsáveis pelas SCA, incluindo IM com e sem supradesnivelamento do segmento ST. A oclusão é total e prolongada no primeiro e transitória e parcial no segundo. A fina capa fibrosa é altamente vulnerável e pode rachar, expondo o núcleo necrótico trombogênico ao sangue, levando à trombose. A trombose em placas leva à trombose luminal em uma pequena percentagem de pacientes, especialmente aqueles que já apresentam condições pró-trombóticas, como fumantes²⁹.

Fatores de risco – como tabagismo, diabetes mellitus e hiperlipidemia – aceleram e promovem esta via coronária trombogênica. A ruptura da placa pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada por estresse emocional, esforço físico ou uso de cocaína. Outra via que pode levar à SCA é a embolização distal do trombo formado, causando isquemia miocárdica persistente apesar da intervenção. Além da ruptura de placa convencional e trombose, isquemia por oferta e demanda, embolização ou dissecação da artéria coronária, vasculite (por exemplo, vasculite de Takayasu), abuso de cocaína e trauma são outras causas de SCA, embora menos comuns³⁰.

5.5 EROSÃO DA PLACA

A ruptura da placa continua a ser a principal causa de trombose coronária. No entanto, em alguns pacientes, mesmo após uma pesquisa minuciosa, nenhuma placa rompida pode ser encontrada. A erosão superficial

da placa é agora observada com mais frequência – em até 25% dos pacientes em alguns estudos – e foi descrita na literatura^{31,32}, embora não seja totalmente compreendida. Ao contrário das lesões ateroscleróticas típicas que levam à ruptura da placa, os casos de erosão apresentam matriz extracelular abundante, como proteoglicanos e glicosaminoglicanos. O endotélio superficial sob o trombo geralmente está ausente e essas placas são pouco calcificadas. Considera-se que o vasoespasmó coronário desempenhe um papel no dano endotelial e na trombose³³. Isso explica as lâminas internas intactas e o meio bem desenvolvido observado nos vasos vasoespásticos, ao contrário da parede íntima na ruptura da placa, que é fina, infiltrada por vários macrófagos e células musculares lisas pouco desenvolvidas³⁴.

5.6 SCASEST SEM OBSTRUÇÃO CORONARIANA

Também conhecido como IM tipo 2, devido ao desequilíbrio na perfusão coronariana (oferta) e na necessidade (demanda) de oxigênio do miocárdio. Apesar da ausência de ruptura de placa, há elevação dos biomarcadores cardíacos, atendendo assim a um dos critérios para SCA. Vários fatores causam esse fenômeno, que pode se apresentar simultaneamente com diminuição do suprimento sanguíneo miocárdico e aumento da demanda de oxigênio do tecido miocárdico³⁵.

6. DIAGNÓSTICO

Devido à elevada mortalidade e morbidade associada à SCASEST, é essencial que o diagnóstico seja rápido e preciso. O diagnóstico incorreto causa resultados adversos em 5% dos pacientes que recebem alta e geralmente acontece em pacientes com apresentação atípica, como ausência de dor torácica. Além disso, uma apresentação primária confusa, como náuseas e vômitos, pode levar a um diagnóstico incorreto, sendo uma apresentação mais comum em mulheres³⁶.

6.1 ANAMNESE

Os profissionais de saúde, incluindo enfermeiros de triagem, técnicos de emergência médica, médicos e especialistas, devem estar atentos às queixas típicas e atípicas dos pacientes com SCA. Eles devem ser questionados sobre a qualidade da dor no peito, se houver. Normalmente, os pacientes descrevem desconforto torácico subesternal com peso ou pressão. Além disso, devem ser questionados sobre a irradiação da dor. A dor típica irradia para o pescoço, ombro, mandíbula ou braço – mais comumente o braço esquerdo³⁷.

Finalmente, deve-se perguntar aos pacientes se alguma coisa melhora ou piora a dor. A verdadeira dor cardíaca piora com o esforço e

melhora com o repouso ou com nitratos. Os sintomas associados podem aumentar a probabilidade de SCA, incluindo falta de ar, náusea, síncope ou tontura. Para evitar o subdiagnóstico ou o sobrediagnóstico da SCA com seu alto risco de mortalidade associado e desperdício de recursos, é importante ter em mente outras causas potenciais de sintomas semelhantes³⁸.

6.2 FATORES E PONTUAÇÕES DE RISCO

Ao obter um histórico clínico, certos fatores de risco são considerados muito importantes. Eles incluem o histórico de DAC do paciente, doença cerebrovascular preexistente ou doença vascular periférica. Pacientes com diagnóstico prévio de DAC devem ser questionados se os sintomas se assemelham aos episódios de dor torácica cardíaca que sofreram. Após a apresentação, perguntas sobre fatores de risco clássicos como idade (homens ≥ 55 e mulheres ≥ 65), diabetes, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e histórico familiar de doença coronariana precoce devem ser feitas para calcular um escore de risco necessário para orientar a terapia³⁹.

Um exemplo é a pontuação de risco TIMI, composta por 7 indicadores de risco classificados na apresentação do paciente. O risco de IM recorrente, isquemia grave ou morte (desfechos) cresce à medida que a pontuação aumenta. Pacientes com escore de risco TIMI 0 e troponina cardíaca de alta sensibilidade normal 2 horas após a apresentação apresentam valor preditivo negativo $>99\%$ em 30 dias para SCA, desde que tenham um ECG normal⁴⁰.

Pontuação de risco TIMI para AI/ IAMSSST

Fator de risco clínico (1 ponto para cada item válido):

- Idade ≥ 65 anos
- Estenose coronária prévia $>50\%$
- 3 ou mais fatores de risco convencionais para DAC (idade, sexo masculino, histórico familiar, tabagismo, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade)
- Angina grave (≥ 2 episódios em 24 horas).
- Uso de aspirina nos últimos 7 dias Desvio do segmento ST $> 0,5$ mm (depressão/elevação persistente)
- Aumento de biomarcadores cardíacos

6.3 EXAME FÍSICO

Embora os achados do exame físico geralmente não sejam específicos para o diagnóstico de SCA, a avaliação cuidadosa do paciente é fundamental para avaliação imediata do risco, reconhecimento do colapso hemodinâmico iminente e identificação de complicações mecânicas do infarto do miocárdio. Taquicardia, pressão de pulso estreita, hipotensão e sinais de congestão (por exemplo, edema pulmonar) ou perfusão inadequada (como extremidades frias) são todos indicadores de alto risco clínico. Nesse caso, a

classificação Killip estratifica pacientes com SCA com base no grau de insuficiência cardíaca clínica, variando de nenhuma evidência de congestão (Classe I) a choque cardiogênico (Classe IV), e prediz fortemente a mortalidade⁴¹.

As complicações mecânicas do IM são tipicamente acompanhadas por deterioração hemodinâmica abrupta, juntamente com um sopro holossistólico alto na região paraesternal esquerda no caso de ruptura aguda do septo ventricular, um sopro sistólico muitas vezes suave no caso de regurgitação mitral aguda e sinais de tamponamento no caso de ruptura da parede livre⁴².

7. AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

A avaliação de suspeitas de SCA é um desafio, dada a sensibilidade temporal, a patologia subjacente potencialmente fatal e, muitas vezes, os resultados inespecíficos na avaliação inicial. O ECG na SCASEST pode mostrar inversões da onda T ou depressões do segmento ST, mas esses achados geralmente estão ausentes e não são necessários para o diagnóstico. A concentração elevada de um marcador circulante de necrose miocárdica, como a troponina I ou T cardíaca (cTnI ou cTnT) ou a banda semicárdica de creatina quinase (CK-MB), diferencia o IAMSSST da AI e é tipicamente marcada por um aumento precoce, pico e depois queda na concentração de biomarcador⁴³.

7.1 ENSAIOS DE TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE

Os ensaios de cTn são sensíveis e razoavelmente específicos e, portanto, são preferidos a outros biomarcadores, incluindo CK-MB, para o diagnóstico de IAMSSST. Os ensaios de hsTn melhoraram as características do teste em relação aos ensaios de cTn padrão e são mais sensíveis logo após os sintomas início, permitindo a adoção dos chamados algoritmos de tratamento de exclusão rápida. Esses algoritmos se baseiam na medição de hsTn na apresentação (0 h) e em um segundo momento 1–3 h depois, com atenção tanto à concentração absoluta quanto à magnitude da mudança entre as amostras. Com base nesses critérios, os pacientes podem ser excluídos de ter IAMSSST – com taxas muito baixas de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em 30 dias e tratados adequadamente – ou se encaixarem em um grupo intermediário onde observação e investigação adicionais podem ser justificadas com base na avaliação clínica geral. Um algoritmo de 0 h/1 h é endossado pelas diretrizes ESC de 2020⁴⁴.

7.2 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA NA SCASEST

A terapêutica imediata para doentes com SCASEST inclui a administração de uma dose de ataque de aspirina e anticoagulação

sistêmica. O momento ideal para a cateterização continua a ser debatido. A estratificação de risco clínico é o principal determinante do momento, com pacientes de risco muito alto – como instabilidade hemodinâmica, desconforto torácico refratário, arritmia com risco de vida – que justificam angiografia emergente (<2 h); pacientes de alto risco, submetidos a cateterismo em até 24 horas, e pacientes de baixo risco, submetidos a estratégia invasiva seletiva⁴⁴.

Evidências crescentes, como o ensaio VERDICT⁴⁵, reforçaram a importância do cateterismo precoce nos pacientes de maior risco e geralmente apoiam a segurança do cateterismo tardio em pacientes de baixo risco. O pré-tratamento com inibidor P2Y12 antes do cateterismo é agora recomendado como estratégia de rotina em pacientes com SCASEST e como estratégia invasiva precoce planejada⁴⁴. A avaliação anatômica não invasiva por meio de angiografia por tomografia computadorizada coronariana (TCC) pode ser expandida no futuro⁴⁶.

7.3 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

A terapia antiplaquetária é um componente crítico na fase aguda das SCA, bem como na prevenção secundária após a estabilização. Ensaio randomizados anteriores demonstraram que o tratamento com aspirina mais um inibidor P2Y12 – por pelo menos 12 meses após SCA – reduz eventos isquêmicos, com benefício adicional observado com os inibidores P2Y12 de 3ª geração, ticagrelor e prasugrel, em comparação com clopidogrel. Essas reduções nos acontecimentos isquêmicos têm o custo de um aumento da hemorragia, mas com um resultado global favorável nos ensaios principais^{49,50}. Por isso, a terapia antiplaquetária tem sido normalmente recomendada durante 12 meses após SCA em pacientes que não cumprem os critérios de elevado risco hemorrágico, sendo o ticagrelor e o prasugrel geralmente preferidos ao clopidogrel. A abordagem à terapêutica antiplaquetária no cenário da SCA está evoluindo. As principais áreas de novos dados clinicamente relevantes são⁵¹:

- 1) escolha do agente;
- 2) interrupção precoce da aspirina; e
- 3) estratégia em pacientes com indicação de anticoagulante.

7.3.1 Escolha do antagonista P2Y12

Os grandes ensaios randomizados que avaliaram o prasugrel (TRITON-TIMI 38)⁴⁹ e o ticagrelor (PLATO)⁵⁰ em SCA compararam cada agente com o clopidogrel. Até recentemente, havia poucos dados de ensaios randomizados comparando os inibidores P2Y12 de 3ª geração entre si. O ensaio ISAR-REACT⁵¹ – que promoveu uma comparação randomizada e aberta de prasugrel versus ticagrelor em 4.018 pacientes com SCA e uma estratégia invasiva planejada – fornece a única grande comparação

randomizada desses agentes. Houve uma taxa mais alta do desfecho primário composto (morte, IM ou acidente vascular cerebral) em 1 ano entre pacientes randomizados para ticagrelor, sem diferença significativa em sangramentos maiores. Porém, houve limitações críticas neste estudo, incluindo um desenho aberto e perda frequente de acompanhamento.

No entanto, as diretrizes de SCASEST de 2020 da ESC fornecem uma recomendação de Classe IIa, nível de evidência B, para prasugrel em vez de ticagrelor em pacientes com SCASEST submetidos a ICP e que são elegíveis para prasugrel, ou seja, sem acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório. Essas diretrizes, no entanto, não recomendam a carga rotineira do inibidor P2Y12 antes do cateterismo, independentemente do agente escolhido, em pacientes com SCASEST planejados para uma estratégia invasiva. O inibidor P2Y12 intravenoso cangrelor é uma opção adicional na fase aguda para pacientes submetidos a ICP que não foram pré-tratados com um inibidor oral de P2Y12 e não estão recebendo um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. A utilidade potencial dos testes genéticos ou de função plaquetária para orientar a escolha do inibidor de P2Y12 também tem sido um tópico de interesse renovado⁴⁴.

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer biotransformação pela enzima hepática CYP450 no seu metabolito ativo. Variações no locus CYP2C19 impactam o metabolismo do clopidogrel, sendo estabelecido há mais de uma década que os portadores de perda de função do CYP2C19 tratados com clopidogrel após SCA apresentam maior risco de MACE do que os pacientes com metabolismo típico do clopidogrel. Porém, as estratégias de tratamento guiadas pelo genótipo e pela função plaquetária não encontraram ampla aceitação clínica ou foram apoiadas apenas pelo julgamento clínico nas principais diretrizes da sociedade. Com isso, a avaliação clínica do risco isquêmico e hemorrágico continua a ser a base da seleção do agente⁵².

Esta questão foi avaliada no estudo POPular Genetics⁵³. Entre 2.488 pacientes submetidos a ICP primária para IAMCSST, uma estratégia guiada por genótipo com redução para clopidogrel em indivíduos sem perda de função dos alelos CYP2C19 não foi inferior à terapia padrão para resultados isquêmicos e tiveram uma taxa de sangramento significativamente menor. Por outro lado, no estudo TAILOR-PCI⁵⁴, com 5.302 pacientes submetidos a ICP para SCA ou doença coronariana estável, uma estratégia de teste genético no local de atendimento não teve efeito sobre os resultados clínicos em 12 meses. Esse é um tópico de grande interesse atual e outras evidências combinadas com a evolução nos testes genéticos ou de função plaquetária no local de atendimento podem levar a estratégias de inibição plaquetária guiadas clinicamente validadas no futuro⁵⁵.

7.4 INTERRUPTÃO PRECOCE DA ASPIRINA

Vários estudos investigaram a interrupção precoce da aspirina após ICP. O ensaio TWILIGHT⁵⁶ randomizou 7.119 pacientes – 65% com SCASEST – que foram submetidos a ICP, seguida de 3 meses de tratamento com aspirina e ticagrelor para monoterapia com ticagrelor ou para terapia antiplaquetária continuada com aspirina e ticagrelor. Os pacientes designados para monoterapia com ticagrelor tiveram taxas mais baixas em 1 ano do desfecho primário de sangramento. Não houve diferença nas taxas de eventos isquêmicos, como IM e acidente vascular cerebral, entre os braços de tratamento, embora o estudo não tivesse poder para avaliar esses resultados.

Embora TWILIGHT⁵⁶ e outros estudos relacionados^{57,58} tenham tido pouco poder individual para estudar o efeito da descontinuação precoce da aspirina em eventos isquêmicos, uma meta-análise incluindo dados de mais de 32.000 pacientes não encontrou risco aumentado de MACE com a descontinuação precoce da aspirina, inclusive nos 16 898 pacientes com SCA⁵⁹.

Os ensaios de interrupção precoce da aspirina, no entanto, não foram projetados para avaliar o efeito dessas estratégias nos desfechos que os medicamentos pretendem influenciar – como, por exemplo, infarto do miocárdio, stent, trombose, acidente vascular cerebral – e ainda há pouca informação disponível para além de 1 ano. Além disso, conciliar esses achados com estudos anteriores que mostram benefício com ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel de duração prolongada (>12 meses), assim como a terapia com aspirina, não é simples. Os dados dos ensaios em conjunto sugerem que pode não haver um risco isquêmico importante na maioria dos doentes com uma estratégia de redução da escalada para monoterapia com inibidor P2Y12 após 3 meses de terapia antiplaquetária e as diretrizes mais recentes sobre SCASEST permitem considerar essa estratégia em doentes com alto risco de sangramento⁴⁴.

Embora existam dados escassos até o momento, uma estratégia de terapia antiplaquetária única precoce (SAPT) apenas com aspirina em vez de um inibidor P2Y12 pode ser considerada em alguns pacientes. No estudo MASTER DAPT⁶⁰, realizado com 4.434 pacientes com alto risco de sangramento, submetidos a ICP com stents farmacológicos, foi observado que um mês de terapia antiplaquetária não foi inferior a pelo menos 3 meses de terapia antiplaquetária em relação aos eventos clínicos adversos. Aproximadamente 30% dos pacientes no braço terapia antiplaquetária foram tratados apenas com aspirina após 1 mês de terapia.

7.5 TERAPIA ANTICOAGULANTE CONCOMITANTE

Aproximadamente 8 a 10% dos pacientes submetidos a ICP apresentam fibrilação atrial ou outra indicação de anticoagulante oral⁶¹. O uso

de terapia antitrombótica tripla na forma de terapia antiplaquetária mais um anticoagulante oral gerou preocupação pelo risco excessivo de sangramento nestes pacientes. Vários ensaios testaram diversas estratégias de terapia antitrombótica dupla versus tripla, a maioria das quais incorporaram comparações assimétricas, como, por exemplo, um regime de terapia antitrombótica dupla baseada em anticoagulante oral direto (DOAC) versus terapia antitrombótica tripla baseada em varfarina⁶²⁻⁶⁴.

Uma meta-análise desses ensaios randomizados encontrou taxas mais baixas de sangramento com terapia antitrombótica dupla DOAC do que com agonista de vitamina K triplo terapia antitrombótica, mas com taxas numericamente maiores de IM e trombose de stent sem significância estatística⁶⁴. Uma comparação aleatória única, grande e simétrica entre um DOAC (apixabana) e um agonista da vitamina K nesse cenário encontrou taxas mais baixas de sangramento com o DOAC⁶¹. As diretrizes ESC, nesse caso, recomendam 1 semana de terapia antitrombótica tripla (ou até a alta hospitalar) como estratégia padrão seguida por terapia antitrombótica dupla com um DOAC mais inibidor P2Y12 (normalmente clopidogrel) até 1 ano, momento em que a monoterapia com DOAC pode ser considerada. A duração da terapia antitrombótica tripla pode ser estendida para 1 mês em pacientes com alta isquemia risco e risco de sangramento aceitável⁴⁴.

7.6 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Além da farmacoterapia, uma parte importante da prevenção secundária em pacientes com SCASEST são as mudanças no estilo de vida. Nesse caso, é relevante discutir em profundidade as escolhas de estilo de vida saudável e as modificações dos fatores de risco, incluindo dietas com baixo teor de colesterol e planos de cessação do tabagismo. Também é essencial incentivar a atividade física de forma estruturada, com, por exemplo, a introdução de programas de reabilitação cardíaca, redução de peso, controle de glicemia e da pressão arterial⁶⁵.

7.7 PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

Pacientes com SCASEST devem ser encaminhados para um programa abrangente de reabilitação cardiovascular antes da alta hospitalar ou durante a primeira consulta ambulatorial. Esses programas fornecem educação, melhoram o exercício regular, monitoram os fatores de risco e abordam a modificação do estilo de vida. O exercício aeróbico nas primeiras semanas pode ser aumentado para o treinamento de resistência nas semanas seguintes. Um dado importante é que, durante a reconciliação da medicação na alta, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não seletivos devem ser evitados, assim como os inibidores seletivos da COX-2 em pacientes após evento de SCASEST. Estudos demonstraram um aumento no

risco cardiovascular, especialmente em pacientes com doenças cardiovasculares^{66,67}.

REFERÊNCIAS

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Physicians Lond.* 1772;2:59-67.
2. Osler W. The Lumleian lectures on angina pectoris. *Lancet.* 1910;1:697-701.
3. Wood P. Therapeutic applications of anticoagulants. *Trans Med Soc London.* 1948;13:80-85.
4. Morris DC. Chest pain in patients with myocardial infarction. In Hurst JW, Morris DC (eds): *Chest Pain.* Armonk, NY, Futura. 2001:275-285.
5. Fuster V, Steele PM, Chesebro JH. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:175B-184B.
6. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410-414.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-e157.
8. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation.* 1998;98:2219-2222.
9. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline, no. 10 (AHCPR Publ. No. 94-0602). Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Public Health Service. 1994.
10. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327:146-150.

11. Hurst JW. Chest pain in patients with angina pectoris. In Hurst JW, Morris DC (eds): Chest Pain. Armonk, NY, Futura. 2001; 249-274.
12. 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.
13. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes D (eds): Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier. 2008;1319-1343.
14. 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.
15. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European Heart Journal. 2014;35(42):2950-9.
16. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. JAMA. 2006;295(16):1912-20.
17. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. Circulation. 2015;132(17):1667-78.
18. Jafary FH, Arham AZ, Waqar F, Raza A, Ahmed H. Survival of patients receiving fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction in a developing country - patient characteristics and predictors of mortality. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2008;26(2):147-9.
19. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, 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. American Heart Journal. 2008;156(6):1026-34.

20. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *American Heart Journal*. 2004;148(1):7-15.
21. Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(9):924-32.
22. Srikanth S, Ambrose JA. Pathophysiology of coronary thrombus formation and adverse consequences of thrombus during PCI. *Current cardiology reviews*. 2012;8(3):168-76.
23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115-26.
24. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*. 2014;114(12):1852-66.
25. Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*. 2008;118(6):672-7.
26. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang XF, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Research*. 2014;2(1):1.
27. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual Review of Immunology*. 2009;27:165-97.
28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(5):1262-75.
29. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology*. 2001;16(5):285-92.
30. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events. *Circulation*. 2011;124(3):346-54.

31. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(19):1748-58.
32. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal*. 2015;36(43):2984-7.
33. Hao H, Gabbiani G, Camenzind E, Bacchetta M, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(2):326-32.
34. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(5):1177-8.
35. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(9):789-97.
36. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334(20):1311-5.
37. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(16):1163-70.
38. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(18):1889-98.
39. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.

40. Pollack CV, Jr., Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2006;13(1):13-8.
41. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967; 20: 457–64.
42. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9: 183–97.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618–51.
44. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367.
45. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018; 138: 2741–50.
46. Linde JJ, Kelbaek H, Hansen TF, et al. Coronary CT Angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 453–63.
47. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312: 2019–27.
48. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1411–21.

49. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
50. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
51. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
52. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–30.
53. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 395: 1374–81.
54. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral p2y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 761–71.
55. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1470–83.
56. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
57. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 2414–27.
58. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients

with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 2407–16.

59. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y12 inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020; 142: 538–45.

60. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021; 385: 1643–55.

61. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 385: 1643–55.

62. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.

63. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.

64. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–43.

65. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82.

66. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama*. 2006;296(13):1633-44.

67. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(25):2906-13.