

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ESTEVÃO TAVARES DE FIGUEIREDO

**Variação da relação monócitos/HDL-colesterol é um preditor
de eventos cardiovasculares maiores
após síndrome coronariana aguda**

Ribeirão Preto

2021

ESTEVÃO TAVARES DE FIGUEIREDO

**Variação da relação monócitos/HDL-colesterol é um preditor
de eventos cardiovasculares maiores
após síndrome coronariana aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Medicina junto ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica.

Linha de Pesquisa: Investigação Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Miranda.

Ribeirão Preto
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Figueiredo, Estevão Tavares de

Varição da relação monócitos/HDL-colesterol é um preditor de eventos cardiovasculares maiores após síndrome coronariana aguda. Ribeirão Preto, 2021.
119 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica – Linha de Pesquisa: Investigação Clínica.

Orientador: Miranda, Carlos Henrique.

1. Monócitos. 2. HDL-Colesterol. 3. Doença Arterial Coronariana. 4. Infarto Agudo do Miocárdio. 5. Angina Instável. 6. Mortalidade.

Nome: FIGUEIREDO, Estevão Tavares de

Título: Variação da relação monócitos/HDL-colesterol é um preditor de eventos cardiovasculares maiores após síndrome coronariana aguda.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Medicina junto ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica.

Aprovado em: ____ / ____ / ____.

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*Dedico esta tese à minha esposa, Alline,
por tudo que já vivemos juntos, pela parceria incondicional
e pelo amor sincero.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço

À minha esposa, Alline Moterani de Moraes Figueiredo, sem a qual esta tese jamais teria sido terminada, pela compreensão por minhas ausências, pelo perdão de minhas falhas, pela doçura de seus incentivos, pelo carinho com os pacientes, pelo exemplo de mulher e por ter aceitado lutar ao meu lado nesta vida.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Miranda, pelo voto de confiança que me concedeu em nossa primeira conversa, pelos ensinamentos transmitidos, pelo exemplo profissional a ser seguido, pela paciência, pelo talento em transformar situações praticamente irreversíveis em ideias geniais, pela educação e pela empatia com a qual sempre entendeu os percalços que a distância me impunha.

Ao Dr. Álvaro Tavares de Figueiredo, meu irmão, pela amizade, por tudo que já passamos juntos e superamos nesta vida, pela coragem e pelas nossas infindáveis conversas sobre as “questões da vida”.

Ao Dr. Jean Bryally Peres, exemplo profissional, pela amizade sincera e duradoura, pelos incentivos e pela parceria não só na Medicina, mas na vida.

A todos os colegas e colaboradores do Hospital Santa Lúcia – Hospital do Coração de Poços de Caldas, cujos rostos e cujas vozes nunca sairão de minha mente.

Ao Dr. Sérgio Olímpio (*in memoriam*), por todos os ensinamentos, pela parceria inesquecível nos plantões de quinta-feira e pela “senha”.

Ao Dr. José Tasca, eterno “chefe” e exemplo de médico a ser seguido.

A todos os professores e funcionários da Faculdade de Ciências Médicas da UNIFENAS, especialmente àqueles que me mostraram o caminho por meio do exemplo.

À Profa. Dra. Márcia de Melo Barbosa e a toda equipe do Ecocenter – Hospital Socor, por tudo que sei de Ecocardiografia.

À Dra. Júlia Leonelli Vono Antoniassi, pelo profissionalismo.

A todos os pacientes e seus familiares, que optaram em contribuir para a ciência por meio desta pesquisa, ainda que vivendo seus piores dias.

A todos os colaboradores do complexo HC-FMRP-USP, por proporcionarem o funcionamento ininterrupto desta brilhante estrutura.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer).

RESUMO

Figueiredo ET. **Varição da relação monócitos/HDL-colesterol é um preditor de eventos cardiovasculares maiores após síndrome coronariana aguda.** 119 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introdução: Recentemente emergido como um marcador de um estado pró-aterogênico e pró-inflamatório, a relação do número de monócitos pelo valor do HDL-colesterol (RMH) tem sido relatada como um preditor prognóstico nas doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Avaliar se a variação do RMH obtido durante a hospitalização por um evento de síndrome coronariana aguda (SCA) e repetido ambulatorialmente após dois meses é um melhor preditor de eventos cardiovasculares maiores do que a RMH isolada obtida durante o evento agudo. **Material e métodos:** Coorte prospectiva que incluiu pacientes admitidos por SCA no período de janeiro de 2019 a março de 2020. O RMH foi quantificado em dois momentos: durante a admissão por SCA (RMH1) e no primeiro retorno ambulatorial (RMH2). A partir destes dois valores, foi quantificada a variação desta relação (Δ RMH). Todos os pacientes foram seguidos prospectivamente por meio de contato telefônico avaliando a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) conforme padronizado internacionalmente durante 180 dias de seguimento. **Resultados:** Foram incluídos 191 pacientes nesta investigação. Com base na RMH1 e na RMH2, obtida após 66 dias [intervalo interquartil (IQ) 39 – 93], os indivíduos foram divididos em dois grupos, um com diminuição do Δ RMH < 0 (N=113) e, outro, com aumento do Δ RMH ≥ 0 (N=78). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos. A prevalência de MACE foi maior no grupo Δ RMH ≥ 0 em comparação com grupo Δ RMH < 0 (22% vs. 07%); $p = 0,003$. As curvas de Kaplan-Meier mostram uma maior ocorrência de MACE no grupo Δ RMH ≥ 0 vs. grupo Δ RMH < 0 [Hazard ratio (HR): 3,96; (intervalo de confiança (IC) de 95% 1,74 – 8,99); $p = 0,0004$. A análise da curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) mostrou que o Δ RMH foi um melhor preditor da ocorrência de MACE do que as outras duas relações isoladas, Δ RMH área sob a curva (ASC) ROC de 0,73 (IC95% 0,63 – 0,83) vs. RMH1 ASC de 0,49 (IC95% 0,38 – 0,60) vs. RMH2 ASC de 0,65 (IC95% 0,53 – 0,77), respectivamente, $p=0,0009$. **Conclusão:** A Δ RMH é um importante marcador prognóstico após SCA. Esta relação é calculada a partir de exames bioquímicos que já fazem parte da rotina destes pacientes, não trazendo custos adicionais. Este é um marcador que poderá ser utilizado para identificação do risco cardiovascular residual após evento de SCA ajudando a identificar pacientes que, potencialmente, se beneficiariam de intervenções adicionais com medicamentos anti-inflamatórios.

Palavras-chave: Monócitos. HDL-colesterol. Doença arterial coronariana. Infarto agudo do miocárdio. Angina instável. Eventos cardiovasculares maiores.

ABSTRACT

Figueiredo ET. **Variation in monocyte/HDL-cholesterol ratio is a predictor of major cardiovascular events after acute coronary syndrome.** 119 f. Thesis (Doctoral) – Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introduction: Recently emerged as a marker of a pro-atherogenic and pro-inflammatory state, the relationship between the number of monocytes and the value of HDL-cholesterol (MHR) has been reported as a prognostic predictor in cardiovascular diseases. **Objective:** To assess whether the variation of MHR obtained during hospitalization due to an acute coronary syndrome (ACS) event and repeated on an outpatient basis after 2 months is a better predictor of major cardiovascular events than the isolated MHR obtained during the acute event. **Material and methods:** Prospective cohort, which included patients admitted for ACS from January 2019 through March 2020. MHR was quantified in two times: during admission by ACS (MHR1) and on the first outpatient evaluation (MHR2). From these two values, the variation of this relation (Δ MHR) was quantified. All patients were followed prospectively through telephone contact assessing the occurrence of major cardiovascular events (MACE) as internationally standardized during 180 days of follow-up. **Results:** One hundred ninety one patients were included in this investigation. Based on MHR1 and MHR2, obtained after 66 days [interquartile range (IQR) 39-93], individuals were divided into two groups, one with a decrease in Δ MHR <0 (N = 113), and another with an increase in Δ MHR ≥ 0 (N = 78). There were no statistically significant differences between these two groups. The prevalence of MACE was higher in the Δ MHR ≥ 0 group compared to the Δ MHR < 0 group (22% vs. 07%); $p = 0.003$. The Kaplan-Meier curves show a higher occurrence of MACE in the group Δ MHR ≥ 0 vs. group Δ MHR <0 [Hazard ratio (HR): 3.96; (95% confidence interval (CI) 1.74 – 8.99)]; $p = 0.0004$. Analysis of the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) showed that Δ MHR was a better predictor of the occurrence of MACE than the other two isolated relation, Δ MHR with area under curve (AUC) ROC of 0.73 (95%CI 0.63 – 0.83) vs. MHR1 AUC of 0.49 (95%CI 0.38 – 0.60) vs. MHR2 AUC of 0.65 (95%CI 0.53 – 0.77) respectively, $p = 0.0009$. **Conclusion:** Δ MHR is an important prognostic marker after ACS. This relation is calculated based on biochemical tests that are already part of the routine of these patients, without additional financial costs. This is a marker that can be used to identify residual cardiovascular risk after an ACS event helping to identify patients who potentially could have a benefit from additional interventions with anti-inflammatory drugs.

Keywords: Monocytes. HDL-cholesterol. Coronary artery disease. Acute myocardial infarction. Angina unstable. Major cardiovascular events.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Mecanismos imunológicos da aterogênese.	25
Figura 2 –	Aspectos infecciosos da aterogênese.	28
Figura 3 –	Iniciação da aterosclerose.	31
Figura 4 –	Progressão da aterosclerose.	33
Figura 5 –	Complicação da aterosclerose.	36
Figura 6 –	Gráfico circular mostrando a prevalência do risco residual cardiovascular em diferentes estudos.	45
Figura 7 –	Gráfico do fluxo dos pacientes incluídos no estudo.	72
Figura 8 –	Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) avaliando a acurácia prognóstica de cada índice (RMH1, RMH2 e Δ RMH) para determinação da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE).	73
Figura 9 –	Gráfico do tipo box-plot comparando a RMH1 e RMH2 entre todos os pacientes incluídos no estudo.	80
Figura 10 –	Gráfico do tipo box-plot comparando a relação RMH1 e RMH2 no grupo de pacientes com redução desta relação durante o seguimento (Δ RMH < 0).	80
Figura 11 –	Gráfico do tipo box-plot comparando a relação RMH1 e RMH2 no grupo de pacientes com aumento desta relação durante seguimento (Δ RMH \geq 0).	81
Figura 12 –	Curvas de Kaplan-Meier avaliando a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores (MACE) de acordo com o Δ RMH.	82
Figura 13 –	Curvas de Kaplan-Meier avaliando a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores (MACE) de acordos com os valores dos percentis do Δ RMH.	84
Figura 14 –	Gráfico de dispersão avaliando a correlação entre Δ LDL-C e Δ RMH	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Quarta Definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio.....	41
Tabela 2 –	Caracterização basal dos grupos.....	74
Tabela 3 –	Caracterização cardiovascular e bioquímica dos grupos na admissão.....	76
Tabela 4 –	Tratamento recebido durante a internação por SCA.....	78
Tabela 5 –	Tratamento ambulatorial e relação monócitos/HDL-C.....	79
Tabela 6 –	Desfechos apresentados no seguimento prospectivo.....	83
Tabela 7 –	Teste geral de comparação múltiplas entre os percentis para análise de sobrevida livre de eventos por meio da análise de sobrevida.....	83

LISTA DE SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AI	Angina Instável
ASC	Área Sob a Curva
BCC	Bloqueadores dos Canais de Cálcio
BRA	Bloqueadores do Receptor AT ₁ da Angiotensina 2
CCR5	Receptor de quimiocina tipo 5
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CRVM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DCV	Doenças Cardiovasculares
DIC	Doenças Isquêmicas do Coração
DOACs	Anticoagulantes Orais Diretos
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
HMG-CoA	Hidroximetil-Glutaril-Coenzima A
HNF	Heparina Não Fracionada
IAH	Índice de Apneia-Hipopneia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível de ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível de ST
IC	Insuficiência Cardíaca
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6

IL-8	Interleucina 8
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
MACE	Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores
MAPA	Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial
MCP-1	Proteína-1-Quimioatrativa de Monócito
MMP3	Metaloproteinase 3 da Matriz
MMPs	Metaloproteinases da Matriz
MPO	Mieloperoxidase Sistêmica
MS	Morte súbita
NO	Óxido Nítrico
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PCRas	Proteína-C Reativa de Alta Sensibilidade
PCSK9	Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9
PESI	Índice de Gravidade na Embolia Pulmonar
RDW	Amplitude de Distribuição de Eritrócitos
RMH	Relação Monócitos/HDL-C
RMH1	Relação Monócitos/HDL-C da admissão
RMH2	Relação Monócitos/HDL-C após 60 Dias
RNL	Relação Neutrófilos/Linfócitos
RRC	Risco Residual Cardiovascular
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
TRC	Transporte Reverso de Colesterol
TRL2	<i>Toll-like</i> receptor 2
UCO	Unidade Coronariana
VAB	Valva Aórtica Bicúspide
VAT	Valva Aórtica Tricúspide

LISTA DE ABREVIATURAS

ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
IFN- γ	Interferon-gama
IgG	Imunoglobulina da Classe G
IgM	Imunoglobulina da Classe M
IL-1 β	Interleucina-1 beta
Ly-6c	Antígeno Linfocitário 6
PAS	Pressão Arterial Sistólica
TGF- β	Fator Transformador de Crescimento Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TReg	Células T Reguladoras

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
α	Alfa
Δ	Varição
bpm	Batimentos por Minuto
mg/dL	Miligramas por Decilitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetro de Mercúrio
β	Beta
γ	Gama
μm	Micrômetro
ρ	Rô

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	ENUNCIANDO O PROBLEMA.....	17
1.1.1	Doenças cardiovasculares e fatores de risco	17
1.2	ATEROSCLEROSE: UM BREVE HISTÓRICO	18
1.2.1	Papel do colesterol	19
1.2.2	Teoria oxidativa	20
1.2.3	Teoria inflamatória	22
1.2.4	Mecanismos imunológicos na aterogênese	23
1.2.5	Mecanismos infecciosos na aterogênese	25
1.3	ATEROSCLEROSE: DAS ESTRIAS AOS EVENTOS AGUDOS	29
1.3.1	Iniciação da aterosclerose	29
1.3.2	Progressão da aterosclerose	31
1.3.3	Complicações da aterosclerose	33
1.4	SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS.....	36
1.4.1	Classificação	37
1.4.2	Mecanismos das síndromes coronarianas agudas	38
1.4.3	Definição universal de IAM	41
1.5	RISCO RESIDUAL CARDIOVASCULAR	42
1.6	RACIONAL DA RELAÇÃO MONÓCITOS/HDL-C	46
1.6.1	HDL-C e eventos cardiovasculares	46
1.6.2	Monócitos e eventos cardiovasculares	50
1.6.3	A relação monócitos/HDL-C na predição de eventos	53
2	JUSTIFICATIVA	60
3	OBJETIVOS	62
3.1	OBJETIVO GERAL.....	62
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	62
4	MATERIAL E MÉTODOS	64
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	64
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	64
4.3	LOCAL.....	64
4.4	POPULAÇÃO DE ESTUDO	64

4.4.1	Amostra	65
4.5	COLETA DE DADOS CLÍNICOS	65
4.5.1	Parâmetros laboratoriais	67
4.5.2	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	67
4.5.3	Procedimentos realizados na internação	67
4.6	SEGUIMENTO	68
4.7	DESFECHOS	68
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	68
5	RESULTADOS	71
5.1	CASUÍSTICA.....	71
5.2	DEFINIÇÃO DO MELHOR PONTO DE CORTE (<i>CUT-OFF</i>)	72
5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS DOIS GRUPOS DE PACIENTES	73
5.4	CARACTERIZAÇÃO CARDIOVASCULAR E BIOQUÍMICA À ADMISSÃO.....	75
5.5	TRATAMENTO RECEBIDO DURANTE A INTERNAÇÃO POR SCA	77
5.6	TRATAMENTO AMBULATORIAL E RELAÇÃO MONÓCITOS/HDL-C.....	78
5.7	DESFECHOS E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	81
6	DISCUSSÃO	87
7	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	99
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 ENUNCIANDO O PROBLEMA

1.1.1 Doenças cardiovasculares e fatores de risco

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por alta frequência de internações, com custos socioeconômicos elevados. Taxas históricas de hospitalização por DCV mostram a manutenção da estabilidade ou tendência à redução para acidente vascular encefálico (AVE), embora indique aumento das internações por doenças isquêmicas do coração (DIC).¹

O estudo dos fatores de risco bem como os fatores de proteção acerca das DCV estão no panorama central da Medicina há muito tempo. Abordagens prospectivas ganharam força na década de 40 com o estudo Framingham (*Framingham Heart Study*), quando se deu início a este ambicioso projeto com o objetivo de identificar possíveis causas das doenças cardiovasculares, com vias à melhor compreensão da epidemia que estava assolando os países desenvolvidos (sobretudo os Estados Unidos da América) desde o início do século XX.²

Outro importante estudo foi o *Prospective Cardiovascular Münster Study* (PROCAM), iniciado na Europa no final dos anos 70, com mais de 20 mil participantes, demonstrando, em sua primeira coorte de 10 anos, que 8 das 57 variáveis estudadas eram preditores independentes para desfechos cardiovasculares, como morte súbita (MS) e infarto agudo do miocárdio (IAM). Tais preditores foram: idade, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, do Inglês, *low-density lipoprotein cholesterol*), tabagismo, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C, do Inglês, *high-density lipoprotein cholesterol*), pressão arterial sistólica (PAS), história familiar de infarto do miocárdio, diabetes e triglicérides.³

Por meio desta linha de pensamento, sobre a doença central ser a aterosclerose, permitiu-se reconhecer que a base da prevenção cardiovascular deveria ser a mesma para o acidente vascular encefálico, doença vascular periférica e doenças isquêmicas do coração.²

1.2 ATEROSCLEROSE: UM BREVE HISTÓRICO

O termo aterosclerose vem do Grego, *athere*, que significa mingau, em alusão ao aspecto encontrado na patologia (material amarelo e viscoso nas artérias acometidas). Tal expressão foi introduzida na Medicina somente no início do século passado, designando espessamento da camada íntima por depósito de material gorduroso.⁴

Com a duplicação da expectativa de vida no mundo desenvolvido entre 1800 e 2000, a doença aterosclerótica substituiu as doenças infecciosas como a principal causa de morte.⁵ Portanto, uma dedução comum seria a de que a aterosclerose está predominantemente relacionada ao estilo de vida e que, se os seres humanos modernos pudessem emular estilos de vida pré-industriais ou mesmo pré-culturais, a aterosclerose, ou, pelo menos, suas manifestações clínicas, seriam evitadas.⁶

Contudo, uma pesquisa feita com múmias em 2013 demonstrou que a aterosclerose era comum em quatro populações pré-industriais, incluindo caçadores coletores pré-agrícolas. Além disso, lesões carotídeas encontradas nas múmias dos antigos egípcios não são diferentes daquelas atualmente observadas nos laboratórios de patologia. Assim, embora comumente considerada uma doença moderna, a presença de aterosclerose em seres humanos pré-modernos aumenta a possibilidade de uma predisposição mais básica para a doença.⁷

A biologia vascular da aterosclerose tem sido palco de inúmeros debates nos últimos 200 anos. Intensa discussão científica foi travada no século XIX entre o proeminente patologista austríaco Carl von Rokitansky e seu homólogo alemão, Rudolf Virchow. Enquanto o primeiro atribuiu um papel secundário às mudanças inflamatórias arteriais (tendo o ateroma como cicatriz da reabsorção de trombos), Virchow considerou a aterosclerose de importância primária (tal como uma doença proliferativa).⁸

O contato diário com a doença pode nos levar a negligenciar sua importância. No entanto, ainda apresenta muitos aspectos enigmáticos. Estamos iniciando a compreensão de alguns aspectos relacionados à aterosclerose, tais como: a) acometimento preferencial de certas regiões da árvore arterial; b) manifestações clínicas restritas a determinados períodos; c) acometimento de artérias de médio e grande calibre difusamente; d) heterogeneidade ao longo do tempo (tendo manifestações tanto crônicas quanto agudas); e) período de incubação muito longo

(apesar de já detectável na segunda década de vida) e f) estreitamento em determinados vasos, com ectasia ou mesmo aneurismas em outros.⁹

1.2.1 Papel do colesterol

A hipótese de que níveis elevados de colesterol no sangue contribuem causalmente para a aterosclerose e doença coronariana (a “hipótese lipídica”) foi, por muitos anos, vítima de ceticismo exagerado. Em 1913, um jovem patologista chamado Nikolai Anitschkow, trabalhando na Academia Médica Militar de São Petersburgo, mostrou que simplesmente alimentar coelhos com colesterol purificado dissolvido em óleo de girassol induzia a lesões vasculares arteriais semelhantes às da aterosclerose humana, tanto macro quanto microscopicamente. Os controles alimentados apenas com óleo de girassol não mostraram lesões.¹⁰ É justo dizer que este artigo marcou o início da era moderna da pesquisa da aterosclerose.¹¹

Nos anos seguintes, Anitschkow e seus colegas estabeleceram outros pontos marcadamente importantes, muitos dos quais permanecem mesmo após mais de 100 anos de novas pesquisas: a) nas lesões iniciais (estrias de gordura), a maior parte dos lipídios foi encontrada em células contendo grande número de vacúolos (células espumosas), sendo estas Sudan positivos e continham gotículas birrefringentes (os cristais líquidos dos ésteres de colesterol); b) havia padrões característicos de distribuição das lesões iniciais, que foram reconhecidos como, provavelmente, determinados por fatores hemodinâmicos; c) que, durante longos períodos de alimentação com alto teor de colesterol, houve, finalmente, deposição de tecido conjuntivo (conversão da faixa de gordura em placa fibrosa) e desenvolvimento de uma capa fibrosa; d) que a extensão das lesões era proporcional ao grau de aumento do colesterol no sangue e ao tempo de exposição a ele; e) que a “colesterina” (o nome usado na Europa para o colesterol na época) provavelmente estava entrando na parede arterial a partir do sangue e que as células carregadas de colesterol eram possivelmente glóbulos brancos que se infiltraram na parede da artéria.¹⁰⁻¹²

A terapia medicamentosa para hipercolesterolemia permaneceu controversa durante muito tempo, principalmente por causa de evidências de ensaios clínicos insuficientes para melhorar a sobrevida. Contudo, em 1994, um estudo escandinavo feito com a sinvastatina, que ficou conhecido com estudo 4S, comprovou que a

redução do colesterol reduzia não somente eventos cardiovasculares, mas também a mortalidade por todas as causas.¹³

Uma metanálise colaborativa de quase 900.000 indivíduos em 61 estudos observacionais prospectivos, com 55.000 mortes cardiovasculares durante quase 12 milhões de pessoas-anos de acompanhamento, caracterizou de forma confiável as associações específicas entre os níveis de colesterol e DIC, AVE e mortalidade cardiovascular em todos os níveis de pressão arterial.¹⁴

A partir de então, as metas de colesterol adequadas ao risco cardiovascular estimado foram ganhando evidências cada vez mais robustas, ao passo que demonstravam ser a redução de morbimortalidade proporcional ao grau de redução do LDL-C.^{15,16}

1.2.2 Teoria oxidativa

Inúmeros agressores, de naturezas variadas (física, química ou biológica), podem lesar as células endoteliais, gerando desarranjos estruturais e funcionais. Assim, distúrbios hemodinâmicos (como hipertensão arterial e locais com fluxo turbulento), agressões químicas (como as provocadas por hipercolesterolemia e tabagismo), imunocomplexos, agentes infecciosos, hipóxia e hiper-homocisteinemia podem levar à disfunção endotelial. Em consequência, serão expressas mais moléculas de adesão a leucócitos, ocorrendo aumento da permeabilidade endotelial, de maneira a favorecer a passagem de macromoléculas para a íntima, incluindo lipoproteínas, além de adesão e agregação plaquetários.^{4,9}

O gatilho inicial parece ser uma dieta aterogênica (rica em colesterol e gorduras saturadas). Como forma de autorregulação, o aumento da concentração citoplasmática de lipídeos inibe a expressão dos receptores de LDL-C e a síntese de colesterol pela enzima hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA). Uma vez capturadas pelos receptores, as lipoproteínas são hidrolisadas e ocorre a liberação local de colesterol.⁴

O excesso de lipoproteínas, por meio de sua afinidade com proteoglicanos na superfície da íntima, favorece a ligação e permanência na superfície endotelial, que tem permeabilidade especial para a LDL-C. A permanência da LDL-C no meio extracelular leva a modificações estruturais importantes, como a oxidação e glicação. Tal estresse oxidativo local leva à produção de citocinas que induzem a expressão de

moléculas de adesão leucocitária (causando quimioatração e direcionam os leucócitos para dentro da íntima). Os leucócitos aderem às células endoteliais e podem tanto passar por entre as junções celulares quanto penetrar pelas células endoteliais (num processo conhecido como transcitose).¹⁷

As citocinas, em especial a proteína-1-quimioatrativa de monócito (MCP-1, do Inglês, *monocyte chemoattractant protein 1*), que é produzida pelo endotélio em resposta à LDL-C oxidada, também atraem monócitos sanguíneos, que atravessam a parede arterial, em que se transformam em macrófagos e passam a acumular lipídios (por meio do fator estimulante de colônia de macrófago), transformando-se em células espumosas.^{18,19}

Os fatores de crescimento liberados por macrófagos e plaquetas recrutados provocam a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima induzindo sua multiplicação local, transformando as estrias lipídicas em ateromas. Células musculares lisas sofrem alterações fenotípicas e passam a ter propriedades tanto contráteis como conjuntivas (como miofibroblastos). As fibras de tecido conjuntivo e proteoglicanos sintetizados pelo miofibroblastos dão origem à capa fibrosa que evolui a placa de ateroma que, até certo ponto, protege o vaso de complicações trombóticas.^{4,20}

No entanto, a sequência de eventos descrita acima pode não ocorrer na presença de determinados subtipos de linfócitos na íntima vascular, tais como os linfócitos Th1, que são capazes de produzir fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (INF- γ). Estes produtos inibem a migração de células musculares lisas e, conseqüentemente, a produção de matriz extracelular. Além disso, são capazes de estimular a produção de enzimas proteolíticas (metaloproteinases), tornando a região do vaso mais propensa à ruptura e trombose.^{9,20}

Este crescimento da íntima por acúmulo de células musculares lisas pode não ocorrer de modo linear e contínuo ao longo do tempo. Em verdade, “crises” podem marcar a história do ateroma, com verdadeiras explosões de atividade celular e complicações agudas, tais como Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e AVE.^{21,22}

Embora estudos experimentais da aterogênese em modelos animais aponte pistas neste cenário, o processo inicial da aterosclerose em humanos permanece altamente conjectural.⁹

1.2.3 Teoria inflamatória

Como as altas concentrações plasmáticas de colesterol, em particular as de LDL-C, já eram sabidamente um dos principais fatores de risco para aterosclerose, o processo de aterogênese foi considerado, por muito tempo, como consistindo principalmente no acúmulo de lipídios na parede arterial. No entanto, apesar das mudanças no estilo de vida e do uso de novas abordagens farmacológicas para reduzir as concentrações de colesterol plasmático, a doença cardiovascular continuava a ser a principal causa de morte nos Estados Unidos, Europa e grande parte da Ásia. Assim, a aterosclerose foi descrita como uma doença inflamatória, pela primeira vez, por Ross, em brilhante publicação no *The New England Journal of Medicine*, em 1999. Na verdade, as lesões da aterosclerose representam uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas que podem ser mais bem descritas, em conjunto, como uma doença inflamatória.²³

A teoria inflamatória de Ross veio corroborar o papel da proteína-C reativa de alta sensibilidade (PCRas) proposta por Ridker como sendo um biomarcador altamente relacionado com eventos cardiovasculares agudos, tais como IAM e AVE, levantando a possibilidade de que os agentes anti-inflamatórios poderiam ter benefícios clínicos na prevenção de doenças cardiovasculares.²⁴

No local das lesões nas coronárias culpadas, uma ruptura foi frequentemente encontrada nas placas de ateroma com um grande núcleo lipídico necrótico e uma capa fibrosa fina. Essa ruptura foi, originalmente, pensada como sendo o resultado de forças de cisalhamento mecânicas localizadas. No entanto, com base nas evidências emergentes de um componente inflamatório prevalente na SCA, os mecanismos inflamatórios da instabilidade da placa começaram a receber atenção considerável. Assim, a ruptura da placa coronariana, e subsequente trombose, é o principal componente patogênico reconhecido de “placas instáveis”, que caracterizam a transição da DAC estável para a SCA.²⁵

Mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis sem hiperlipidemia, mas com níveis elevados de PCRas, o uso de rosuvastatina reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares maiores, com taxas de eventos de 0,77 e 1,36 por 100 pessoas-ano de acompanhamento nos grupos rosuvastatina e placebo, respectivamente, [razão de risco de 0,56; (intervalo de confiança (IC) de 95% 0,46 – 0,69)]; $p < 0,00001$, conforme demonstrou o estudo JUPITER em 2008.²⁶

O estudo CANTOS, publicado em 2017, que incluiu mais de 10 mil pacientes, demonstrou que a utilização de canakinumabe 150 mg a cada 3 meses, um anticorpo contra a Interleucina 1 β (IL-1 β) atualmente utilizado no tratamento da artrite reumatoide, levou a uma taxa significativamente menor de eventos cardiovasculares recorrentes do que o placebo, independente da redução do nível de lipídios [*hazard ratio* (HR) de 0.85; (IC95% 0,74 – 0,98)]; p = 0,021.²⁷

Mais recentemente, o estudo COLCOT mostrou que a colchicina (um anti-inflamatório de baixo custo utilizado no tratamento da artrite gotosa) leva à redução da inflamação e a menos eventos cardiovasculares. O desfecho primário ocorreu em 5,5% dos pacientes no grupo de colchicina, em comparação com 7,1% daqueles no grupo de placebo [razão de risco de 0,77; (IC95% 0,61 – 0,96)]; p = 0,02, corroborando a teoria inflamatória.²⁸

1.2.4 Mecanismos imunológicos na aterogênese

Durante grande parte do século XX, as pesquisas sobre a gênese da aterosclerose foram focadas somente no colesterol e suas lipoproteínas como sendo a chave do mecanismo causador. No entanto, cada vez mais, os trabalhos com biomarcadores clínicos, estudos da placa de ateroma e experimentos com animais convergem no sentido de demonstrar a importância da resposta imune e inflamatória na patogênese da aterosclerose.²⁹ Em verdade, metade dos indivíduos com aterosclerose subclínica não apresenta os fatores de risco tradicionais, de modo que apenas os níveis de LDL-C isoladamente não podem explicar a carga aterosclerótica de um paciente.³⁰

O conhecido fluxo que demonstra a aterosclerose, como sendo a via final de uma desordem proliferativa de células musculares lisas na parede arterial, parece ser a ponta do *iceberg*, haja vista que tal sequência de eventos se aproxima da fisiopatologia dos leiomiomas uterinos, que são nada mais que tumores benignos formados de células musculares lisas advindas de via monoclonal ou monotípica.^{31,32}

No início dos anos 80, por meio da técnica de anticorpos monoclonais, foi possível identificar as células espumosas nas placas ateroscleróticas, originárias de fagócitos mononucleares. No entanto, por meio de metaplasia, células musculares lisas podem dar origem a células espumosas, mantendo características celulares e

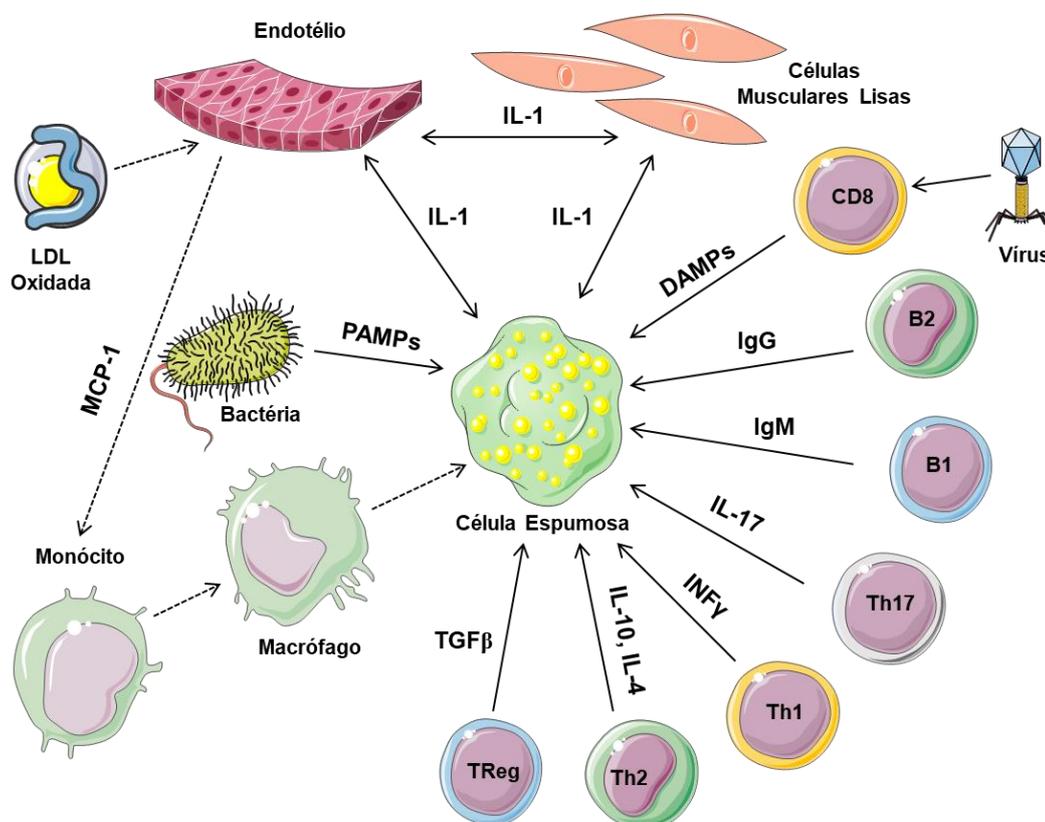
moleculares comuns a fagócitos mononucleares, o que une conceitos proliferativos e inflamatórios.³³

De fato, existem comprovações inequívocas da presença de marcadores de macrófagos dentro dos ateromas, bem como, de uma população menor de linfócitos T.^{33,34} E, embora, em menor número, estes linfócitos T, demonstram exuberante atividade.^{35,36}

Na verdade, tanto macrófagos (sistema imune inato) quanto linfócitos T e B (sistema imune adaptativo) contribuem para processo de formação das placas de ateroma. Por meio de interações promovidas por citocinas, de um lado temos a biologia arterial alterada (endotélio e músculo liso) e, do outro, o sistema imune (leucócitos e linfócitos invasores da parede arterial).^{36,37}

As células e citocinas do sistema imune podem contribuir para o crescimento da placa de ateroma, bem como, pela sua estabilização ou mesmo regressão. A resposta final depende de quais vias são mais ativadas. Os linfócitos Th1, linfócitos B1 e B2, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e INF- γ participam ativamente das vias aterogênicas, enquanto que linfócitos Th2, interleucina 10 (IL-10) e interleucina 4 (IL-4) são fatores protetores do processo de aterosclerose (Figura 1).³⁸⁻⁴¹

Figura 1 – Mecanismos imunológicos da aterogênese.



Fonte: Adaptado de Libby et al., 2018.³⁶

O processo aterosclerótico é dinâmico e composto por complexas redes de ativação e supressão, talvez explicando o longo período de incubação da doença. 1) Componentes protetores: Células T reguladoras (TReg) produzem fator transformador de crescimento beta (TGF- β , do Inglês, *transforming growth factor beta*), que possui atividade anti-inflamatória e pró-fibrótica; Linfócitos Th2 produzem INF- γ (Interferon gama), que age como anti-inflamatório no endotélio, músculo liso e células espumosas; Linfócitos B1 geram anticorpos da classe IgM ateroprotetores. 2) Componente pró-aterogênicos: Endotélio, músculo liso e células espumosas produzem IL-1 (Interleucina 1), que provoca *feedback* positivo nestas próprias células e entre essas (autoestimulação); Linfócitos B2 produzem imunoglobulina da classe G (IgG); Linfócitos CD8, quando infectados por vírus e são destruídos, liberam padrões moleculares associados a danos ou DAMPs (do Inglês, *damage-associated molecular patterns*), altamente aterogênicos e pró-inflamatórios; A resposta imune exacerbada a bactérias pode gerar padrões moleculares associados a patógenos ou PAMPs (do Inglês, *pathogen-associated molecular patterns*) e 3) Componentes mistos: como a IL-17 liberada por linfócitos T17, promovem inflamação, mas também fibrose. A proteína-1-quimioatrativa de monócito (MCP-1, do Inglês, *monocyte chemoattractant protein 1*), que é produzida pelo endotélio em resposta à LDL-C oxidada, também atraem monócitos sanguíneos, que atravessam a parede arterial, em que se transformam em macrófagos e passam a acumular lipídios.

1.2.5 Mecanismos infecciosos na aterogênese

A associação entre IAM e infecção pelo vírus influenza foi feita, pela primeira vez, por Collins⁴², em 1930, demonstrando uma possível relação entre Influenza e infarto do miocárdio após a pandemia de Influenza na Europa e nos Estados Unidos

no início do século XX. Nesses surtos, aproximadamente metade da mortalidade foi atribuída a outras causas, como doenças cardíacas, e não à própria influenza.

Desde então, o estudo dessa associação tem mostrado que esse aumento de eventos ocorre não apenas durante a infecção aguda (curto prazo), mas também meses ou mesmo anos após a infecção (longo prazo).⁴³ Além disso, o estado de inflamação (sistêmico e intraplaca), hipercoagulabilidade, disfunção plaquetária e endotelial persistem após a resolução clínica da infecção (Figura 2).⁴⁴

Na década de 1970, descobriu-se que a infecção experimental de galinhas livres de germes com um herpesvírus aviário produzia doenças arteriais que se assemelhavam à aterosclerose humana.⁴⁵ Desde então, foram relatadas associações de doença arterial coronariana humana com certas bactérias gram-negativas (por exemplo, *Helicobacter pylori* e *Chlamydia pneumoniae*), com certos herpesvírus (particularmente citomegalovírus [CMV]) e com marcadores clínicos de infecção dentária crônica (por exemplo, doença periodontal grave).⁴⁶ A maioria dos estudos publicados está relacionada a *H. pylori*, *C pneumoniae* ou CMV: alguns relatam evidências de bactérias ou vírus em vasos sanguíneos ateromatosos e não ateromatosos, mas a maioria são estudos soropidemiológicos baseados em medições de anticorpos.⁴⁷

Em grande coorte prospectiva de 12 anos, após ajuste para idade, tabagismo e outros fatores de risco cardiovascular, não foram encontradas evidências de associação entre a soropositividade de IgG para *Chlamydia pneumoniae* e os riscos de IAM futuro.⁴⁸ Ademais, outros estudos não forneceram evidências de que os títulos de anticorpos IgG contra *H. pylori*, vírus do herpes simples ou citomegalovírus são marcadores importantes de risco. Embora esses resultados nulos diminuam o entusiasmo pela hipótese infecciosa de aterotrombose, eles, por si só, não excluem um papel potencial para reativação ou infecção subaguda nos processos de erosão e ruptura da placa.⁴⁹

No entanto, metanálise publicada em 2005 demonstrou que a terapia antibiótica não teve impacto na mortalidade por todas as causas entre pacientes tratados vs. não tratados com antibióticos [4,7% vs. 4,6%; *odds ratio* (OR) 1,02; (IC 95% 0,89 – 1,16)]; $p = 0,83$, nas taxas de IAM [5,0% vs. 5,4%; OR de 0,92; (IC95% 0,81 – 1,04)]; $p = 0,19$, ou no desfecho combinado de IAM e angina instável [9,2% vs. 9,6%; OR de 0,91; (IC95% 0,76 – 1,07)]; $p = 0,25$, não demonstrando um benefício geral da

antibioticoterapia na redução da mortalidade ou em eventos cardiovasculares em pacientes com DAC.⁵⁰

Na linha de raciocínio da perpetuação da resposta inflamatória, um estudo recente mostrou que o risco de IAM foi seis vezes maior durante a semana após a confirmação laboratorial da infecção pelo vírus da gripe em comparação com o ano anterior à infecção, e essa correlação é tão alta quanto mais grave é a infecção. Os mecanismos parecem estar envolvidos na fisiopatologia do IAM do tipo 1 e do tipo 2.⁵¹

Infecções em outras partes do corpo (como as vias aéreas e sua resposta inflamatória sistêmica) aumentam substancialmente a produção de interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8) e TNF- α que podem ativar células inflamatórias conhecidas por estarem presentes na placa aterosclerótica das artérias coronárias⁵², fato que contribui para a instabilidade da placa. No entanto, estudo com camundongos infectados com o vírus Influenza sugeriu fisiopatologia adicional, mostrando que as lesões cardíacas também são caracterizadas por ruptura de células miocárdicas e não apenas inflamação.⁵³

Outra metanálise publicada em 2013 mostrou um risco 36% menor de um composto de eventos cardiovasculares entre adultos que receberam a vacina contra influenza do que entre aqueles que não receberam, e o benefício foi ainda maior quando a análise foi limitada a pessoas com doença arterial coronariana conhecida.⁵⁴

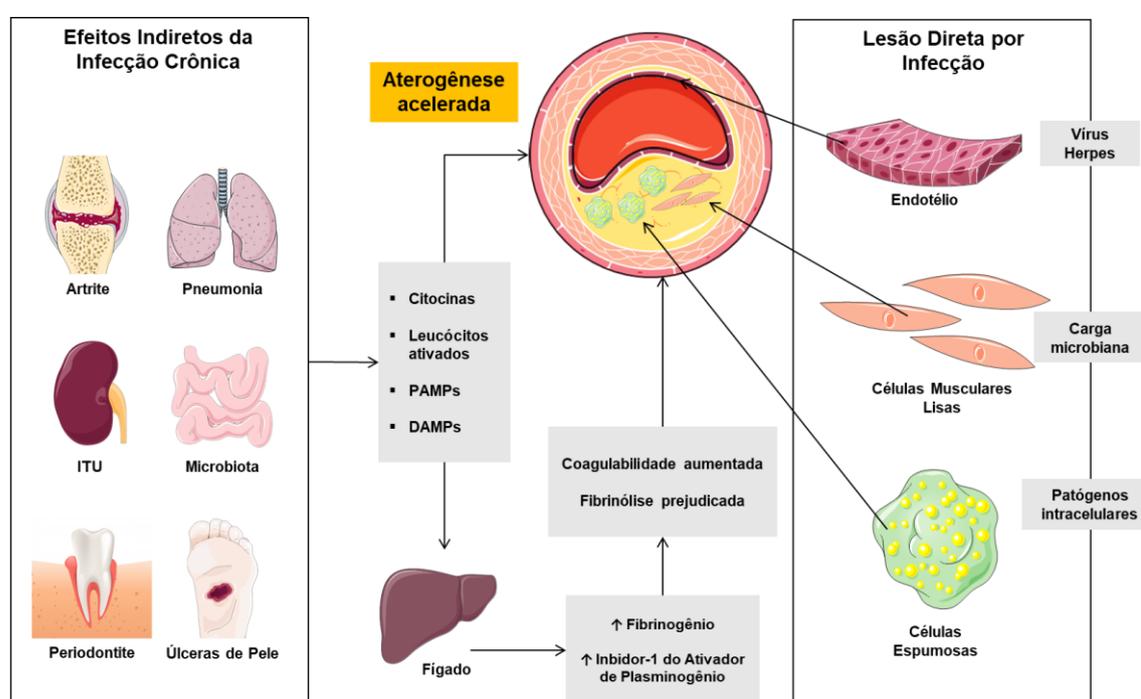
Segundo estudo CALIBER⁵⁵, não houve aumento no risco de IAM no período após a vacinação contra Influenza; entretanto, o risco de eventos foi substancialmente maior no grupo não vacinado, com maior incidência de infarto nos primeiros três dias de infecção.⁵⁶

Cerca de 237 mil indivíduos foram incluídos em metanálise recém-publicada que objetivou avaliar os efeitos da vacina contra Influenza na mortalidade e nos desfechos cardiovasculares em pacientes cardiopatas. Em uma duração média de acompanhamento de 19,5 meses, a vacina contra Influenza foi associada a um menor risco de mortalidade por todas as causas [risco relativo (RR) de 0,75; (IC95% 0,60 – 0,93)]; $p = 0,01$, mortalidade cardiovascular [RR de 0,82; (IC95% 0,80 – 0,84)]; $p < 0,001$ e eventos adversos cardiovasculares maiores [RR de 0,87; (IC95% 0,80 – 0,94)]; $p < 0,001$ em comparação com o controle. No entanto, o uso da vacina contra Influenza não foi associado a uma redução estatisticamente significativa de IAM [RR de 0,73; (IC95% 0,49 – 1,09)]; $p = 0,12$ em comparação com o controle.⁵⁷

Determinados eventos ou condições clínicas podem levar à aterogênese acelerada, bem como precipitar eventos agudos. Inflamações e infecções a distância

(extravasculares) podem exercer estes efeitos indiretamente⁵⁸, como periodontite⁵⁹, pneumonias (Influenza⁵¹, pneumonia comunitária⁶⁰), citocinas da microbiota intestinal⁶¹, diabetes mellitus, úlceras de pele, infecções do trato urinário e, até mesmo, artrites de longa duração.^{36,59} De modo similar, produtos bacterianos lançados na circulação podem provocar instabilização das placas, como um efeito de “eco”.³⁶ Tal fato pode ser constatado pelo aumento da taxa de eventos cardiovasculares agudos em pacientes com pneumonia (Figura 2).⁶²

Figura 2 – Aspectos infecciosos da aterogênese.



Fonte: Adaptado de Libby et al., 2018.³⁶

Os processos infecciosos podem estimular ou acelerar o processo aterogênico de duas maneiras: diretamente ou indiretamente. De modo direto (lado direito), determinados vírus, alta carga microbiana ou mesmo patógenos intracelulares podem promover inflamação dentro da placa. Por outro lado (esquerda da figura), infecções como artrite, periodontite, úlceras de pele, infecções do trato urinário e pneumonias aceleram indiretamente a aterogênese por meio da estimulação e geração de citocinas, leucócitos, PAMPs e DAMPs. Os reagentes de fase aguda produzidos pelo fígado, tais como o fibrinogênio e inibidor-1 do ativador de plasminogênio, promovem um estado de pró-coagulabilidade e baixa capacidade de fibrinólise, favorecendo eventos trombóticos. ITU: Infecção do Trato Urinário; PAMPs: Padrões Moleculares Associados a Patógenos (do Inglês, *pathogen-associated molecular patterns*), DAMPs: Padrões Moleculares Associados a Danos (do Inglês, *damage-associated molecular patterns*).

1.3 ATEROSCLEROSE: DAS ESTRIAS AOS EVENTOS AGUDOS

Embora já tenham sido citados anteriormente vários aspectos do desenvolvimento da aterosclerose, é importante compilar o conhecimento em uma sequência de eventos para que, de modo didático, possamos compreender melhor a doença. Em revisão publicada na *Nature* em 2019, Libby et al.⁶³ consideram descrever convenientemente a patogênese da aterosclerose em três fases: iniciação, progressão e complicações.

1.3.1 Iniciação da aterosclerose

A íntima é normalmente extremamente fina, com células endoteliais alinhadas com a direção do fluxo, exceto em áreas de distúrbio do fluxo, como bifurcações ou ramos. As células endoteliais produzem óxido nítrico, que é antitrombogênico, antiproliferativo e vasodilatador. As células endoteliais normais também podem sintetizar a endotelina, que é um vasoconstritor poderoso e promitogênico, e a prostaciclina vasodilatadora. Numerosos receptores de superfície estão presentes, incluindo receptores de LDL-C.^{4,9}

Fatores de risco já estabelecidos, tais como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia levam, por mecanismos diversos, à disfunção endotelial. O endotélio que então protegia a túnica íntima e mantinha o sangue em estado fluido, deixa de exercer adequadamente suas funções. O LDL-C, uma lipoproteína rica em conteúdo lipídico e envolta por uma apolipoproteína B (ApoB), especialmente em altas concentrações, agora é capaz de invadir a região subendotelial, em que não possuiu a proteção antioxidante antes encontrada no intravascular. Embora o LDL-C seja considerado o iniciador do processo de aterosclerose a partir de um endotélio doente, a concentração, a partir da qual este processo se inicia, permanece desconhecida.⁶³

Apesar da riqueza de dados experimentais que suportam esta sequência de eventos, ainda não temos provas rigorosas de que as partículas de LDL-C oxidadas iniciam a aterosclerose humana.⁶³ Um antioxidante lipossolúvel que bloqueia efetivamente a oxidação das partículas de LDL-C, o succinobucol, não reduziu os eventos cardiovasculares em um estudo clínico em larga escala.⁶⁴

O LDL-C oxidado pela reação de Fenton (catálise de íons metálicos, com a formação de radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e enzimas hidrolíticas)⁶⁵, se

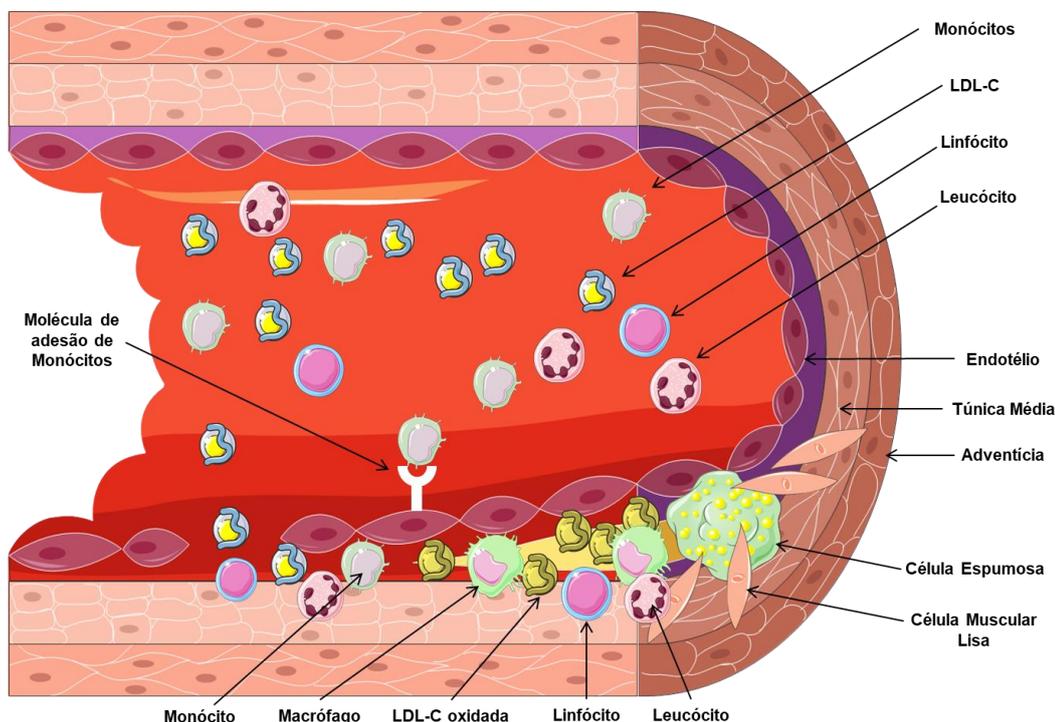
torna “corpo estranho” à região subendotelial, levando o endotélio a produzir citocinas que provocarão a diapedese de monócitos sanguíneos e seu recrutamento. Tal processo é facilitado por moléculas de adesão de monócitos expressas pelo endotélio lesado. Estes monócitos se transformam em macrófagos, que, por sua vez, fagocitam o LDL-C oxidado. No entanto, não são capazes de promover a sua “digestão” celular e acabam por acumular grandes quantidades de LDL-oxidado, caracterizando as chamadas células espumosas.^{9,63}

Fato interessante sobre a reação de Fenton, responsável pela catálise de íons metálicos e produção de radicais livres, está no fato de que lesão endotelial pode ser exacerbada pela fumaça do cigarro que, por ser rica em ferro, catalisa a oxidação de LDL-C.⁶⁵ No entanto, embora o sangue tenha também grande quantidade de ferro contido na hemoglobina, existem inúmeros fatores antioxidantes presentes na circulação e ausentes na região subendotelial.⁹

Simultaneamente ao processo de diapedese monocitário, também ocorre a quimioatração de linfócitos T e B por meio de citocinas produzidas tanto pelo endotélio lesado quanto pelas células musculares lisas, em resposta à presença do LDL-C oxidado. As citocinas linfocitárias e os produtos da reação de Fenton, por sua vez, provocam a atração e migração de células musculares lisas (provenientes da túnica adventícia) para o núcleo aterosclerótico que se forma, composto de grandes quantidades de LDL-C oxidado, células espumosas e células musculares lisas (Figura 3).^{4,9}

A prevalência de lesões ateroscleróticas é maior na aorta abdominal, artérias coronárias, artérias femoropoplíteas, artérias carótidas internas e regiões arteriais vertebrobasilares. Algumas artérias, como a artéria mamária interna ou a artéria radial, raramente ou nunca, são afetadas pela aterosclerose. Uma das razões para explicar este fenômeno é que os estresses hemodinâmicos nos ramos e nas bifurcações podem aumentar a disfunção do endotélio mediada mecanicamente, e as respostas a essa disfunção podem ser diferentes devido às diferenças na densidade do *vasa vasorum*.^{4,9}

Figura 3 – Iniciação da aterosclerose.



Fonte: Criado pelo autor (2021).

Inúmeros agressores, de naturezas variadas (física, química ou biológica) podem lesar as células endoteliais, gerando desarranjos estruturais e funcionais. Assim, distúrbios hemodinâmicos (como hipertensão arterial e locais como fluxo turbulento), agressões químicas (como as provocadas por hipercolesterolemia e tabagismo), imunocomplexos, agentes infecciosos, hipóxia e hiperhomocisteinemia podem levar à disfunção endotelial. Em consequência, serão expressas mais moléculas de adesão a monócitos, além do aumento da permeabilidade endotelial, de maneira a favorecer a passagem de macromoléculas para a íntima, especialmente o LDL-C. A permanência da LDL-C no meio extracelular causa modificações estruturais importantes, como a oxidação e glicação. Tal estresse oxidativo local leva à produção de citocinas que induzem a expressão de moléculas de adesão leucocitária e linfocitária (causando quimioatração e os direciona para dentro da íntima). As citocinas, em especial a MCP-1, que é produzida pelo endotélio em resposta à LDL-C oxidada, também atraem monócitos sanguíneos, que atravessam a parede arterial, onde se transformam em macrófagos e passam a acumular lipídios (por meio do fator estimulante de colônia de macrófago), transformando-se em células espumosas. Os fatores de crescimento liberados por macrófagos e plaquetas recrutados, provocam a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima induzindo sua multiplicação local, transformando as estrias lipídicas em ateromas. LDL-C: lipoproteína de baixa densidade (do Inglês, *low-density lipoprotein*); MCP-1: proteína-1-quimioatrativa de monócito (do Inglês, *monocyte chemoattractant protein 1*)

1.3.2 Progressão da aterosclerose

A formação da placa aterosclerótica é um processo contínuo que não se resume somente ao acúmulo de LDL-C oxidada, células musculares lisas e células espumosas. Em verdade, grande parte do espessamento da íntima decorre do acúmulo de macromoléculas de matriz extracelular produzida pelas células presentes neste local, em especial, as células espumosas. Tais macromoléculas são compostas

de grandes quantidades de colágeno intersticial, elastina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos. O acúmulo local de linfócitos também ocorre tanto por diapedese quanto por proliferação local, intraplaca.^{4,9,63}

Uma determinada parte de macrófagos locais e células musculares lisas sofrem apoptose, contribuindo para a estruturação de um núcleo necrótico, altamente inflamatório. No entanto, mediadores de células T, como IFN- γ , podem prejudicar a capacidade das células musculares lisas de sintetizar colágeno intersticial e, assim, diminuir a capacidade de reparar e manter a capa fibrosa que recobre o núcleo necrótico. Além disso, os macrófagos ativados apresentam produção aumentada de enzimas da família das metaloproteinases da matriz (MMPs, do Inglês, *enzymes of the matrix metalloproteinases*) que degradam o colágeno intersticial que confere resistência à capa fibrosa. O adelgaçamento e o enfraquecimento estrutural da capa fibrosa aumentam a suscetibilidade da placa à ruptura.⁶³

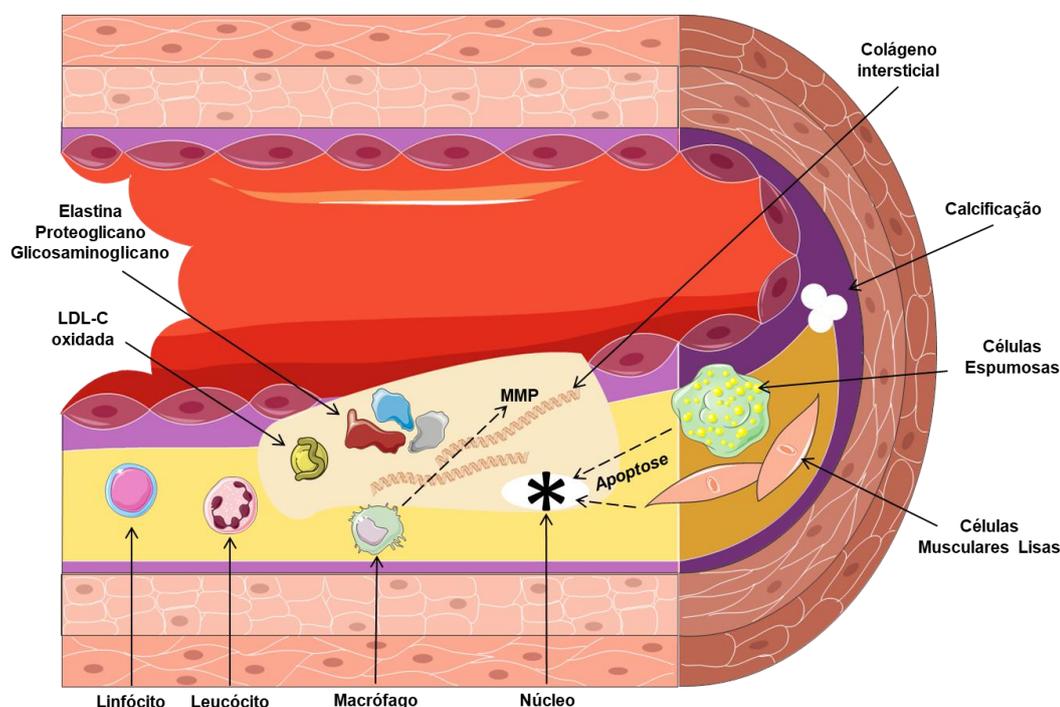
É comum, na progressão das placas ateroscleróticas, o acúmulo de cálcio em seu interior, e este não é um processo passivo. O acúmulo deste mineral decorre do desbalanço entre deposição e eliminação.⁶⁶ A calcificação irregular está associada à instabilidade mecânica das placas e pode promover uma tendência à ruptura e subsequente trombose.⁶⁷ Acúmulos maiores e mais regulares de cálcio podem estar associados a uma probabilidade menor de desencadear um evento trombótico.⁶⁸

As teorias propostas para explicar a calcificação das placas coronarianas têm como base os processos celulares semelhantes aos observados na mineralização fisiológica do osso. No osso, os osteoblastos e condrócitos liberam vesículas da matriz extracelular que são enriquecidas em cálcio, bem como, enzimas que geram íons de fosfato inorgânico de fontes inatas, incluindo nucleotídeos e pirofosfato. À medida que as vesículas atingem níveis suprafisiológicos desses íons, a deposição de mineral de fosfato de cálcio ocorre nas anexinas de ligação ao cálcio na membrana da vesícula. Esses cristais se expandem em tamanho, saindo da vesícula e interagindo com a matriz extracelular circundante. Da mesma forma, um mecanismo proposto de calcificação é a transformação de células residentes em fenótipos osteogênicos.⁶⁶

Outros componentes da placa aterosclerótica, como citocinas produzidas localmente, podem modular as respostas imunes nesses nódulos linfáticos. Na doença avançada, as estruturas linfoides terciárias (agregados linfoides ectópicos que se formam no tecido doente) podem se desenvolver adjacentes às grandes artérias. Nessas estruturas, as células B que se diferenciam em células plasmáticas produzem

grandes quantidades de anticorpos contra os componentes das partículas de LDL-C (Figura 4).⁶⁹

Figura 4 – Progressão da aterosclerose.



Fonte: Criado pelo autor (2021).

Os fatores de crescimento liberados por macrófagos recrutados provocam a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima induzindo sua multiplicação local, transformando as estrias lipídicas em ateromas. O colágeno intersticial, elastina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos sintetizados pelos macrófagos e pelas células musculares lisas dão origem à capa fibrosa que evolui a placa de ateroma que, até certo ponto, protege o vaso de complicações trombóticas. Uma determinada parte de macrófagos locais e células musculares lisas sofrem apoptose, contribuindo para a estruturação de um núcleo necrótico, altamente inflamatório. Os macrófagos ativados apresentam produção aumentada de MMPs que degradam o colágeno intersticial que confere resistência à capa fibrosa. O acúmulo de cálcio decorre do desbalanço entre deposição e eliminação. Um mecanismo proposto de calcificação é a transformação de células residentes em fenótipos osteogênicos. LDL-C: lipoproteína de baixa densidade (do Inglês, *low-density lipoprotein*); MMP: metaloproteinases da matriz (do Inglês, *enzymes of the matrix metalloproteinases*).

1.3.3 Complicações da aterosclerose

Durante grande parte do curso da doença da placa aterosclerótica, as lesões se expandem para fora radialmente, em uma direção abluminal (para longe do lúmen), preservando o calibre do lúmen arterial. Parte da remodelação da parede arterial que acompanha a progressão da lesão pode resultar da produção pelas células musculares lisas de proteinases especializadas em degradar os constituintes da

matriz extracelular arterial, como a metaloproteinase 3 da matriz (MMP3, do Inglês, *enzymes of the matrix metalloproteinases type 3*), também conhecida como estromelina 1. Eventualmente, a placa aterosclerótica crescente começa a invadir o lúmen arterial e pode levar à formação de lesões limitadoras de fluxo.^{70,71}

O conseqüente comprometimento da perfusão arterial coronariana, particularmente quando a demanda miocárdica de oxigênio aumenta (especialmente devido a fatores que aumentam a frequência cardíaca), pode produzir isquemia, angina e infarto.^{9,63}

A ruptura das placas ateroscleróticas é o gatilho mais comum de trombose aguda das artérias coronárias, causando as síndromes coronarianas agudas.⁷² As placas ateroscleróticas que se romperam geralmente apresentam grandes núcleos de lipídios cobertos por uma capa fibrosa fina (< 60 µm). Lesões com essas características costumam ser chamadas de "placas vulneráveis". Em contraste, as placas com acúmulo limitado de lipídios e capas fibrosas mais espessas são frequentemente chamadas de "placas estáveis".⁷³ Esta classificação simplifica consideravelmente a complexidade dos mecanismos de desestabilização da placa aterosclerótica, mas forneceu o embasamento para muitas reflexões sobre a fisiopatologia das síndromes coronárias agudas por várias décadas.⁷⁴

Defeitos na matriz extracelular que recobre o núcleo lipídico da placa aterosclerótica podem levar à formação de uma capa fibrosa sobreposta e uma fissura pode se formar nessa estrutura. Os processos inflamatórios podem impedir a síntese do colágeno intersticial pelas células musculares lisas da placa aterosclerótica, prejudicando a capacidade dessas células de manter o esqueleto da capa fibrosa.^{75,76}

As células inflamatórias ativadas também podem elaborar collagenases intersticiais especializadas em degradar os principais componentes estruturais da capa fibrosa da lesão. A ruptura de uma placa aterosclerótica expõe o conteúdo do interior da placa ao compartimento do sangue. O material trombogênico no núcleo da placa, notadamente o fator tecidual produzido por macrófagos e células musculares lisas, pode desencadear a trombose, a complicação final e mais temida da aterosclerose.⁷⁷

Os trombos arteriais que complicam as placas ateroscleróticas surgem da geração de fibrina mediada pela trombina a partir do fibrinogênio. A trombina também ativa a agregação plaquetária, um processo que contribui para a formação do coágulo.⁶³ Em condições fisiológicas, o endotélio arterial possui inúmeras

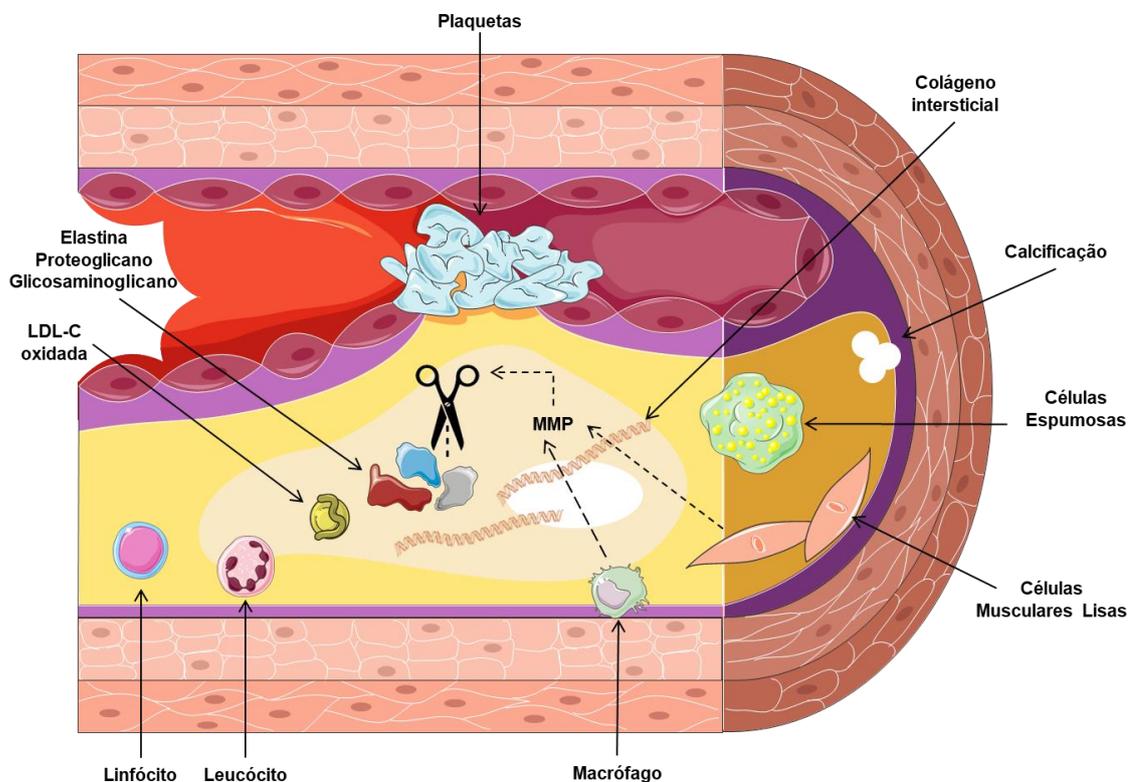
propriedades que impedem a formação de coágulos e promovem a trombólise. Proteoglicanos de trombosmodulina e heparan sulfato na superfície endotelial, e a produção de óxido nítrico e prostaciclina pelas células endoteliais contribuem para as propriedades anticoagulantes e antitrombóticas da monocamada endotelial normal.⁷⁸

Além disso, a expressão do ativador do plasminogênio do tipo uroquinase e do ativador do plasminogênio tecidual combate a persistência de trombos por meio da promoção de fibrinólise. A disfunção endotelial, como ocorre na presença de fatores de risco ateroscleróticos ou mais agudamente durante a ativação inflamatória (por exemplo, devido a citocinas pró-inflamatórias ou fatores associados a patógenos, como endotoxinas bacterianas), pode prejudicar essas propriedades homeostáticas normais. Nessas circunstâncias, as células endoteliais produzem o fator tecidual, uma molécula procoagulante potente, e inibidor 1 do ativador do plasminogênio, um inibidor endógeno chave da fibrinólise.⁷⁹

Outro mecanismo de complicações trombóticas do ateroma pode ser responsável por uma proporção crescente de síndromes coronárias agudas. Esse mecanismo trombótico alternativo, denominado erosão da placa, parece surgir de lesões com morfologia bastante distinta da típica placa rompida. As lesões complicadas pela erosão tendem a ter uma rica matriz extracelular sem uma capa fibrosa fina e friável, poucos leucócitos inflamatórios e poucos lipídios. Os mecanismos de erosão da placa sofreram substancialmente menos exploração científica do que aqueles de ruptura da placa.⁸⁰

No entanto, evidências emergentes sugerem que a ativação imune inata envolvendo receptores de reconhecimento de padrões, como o receptor *Toll like 2*, e a participação de leucócitos polimorfonucleares, como amplificadores do processo trombótico local, pode contribuir para esse modo de complicação de placa (Figura 5).⁸¹

Figura 5 – Complicação da aterosclerose.



Fonte: Criado pelo autor (2021).

A ruptura das placas ateroscleróticas é o gatilho mais comum de trombose aguda das artérias coronárias, causando as síndromes coronarianas agudas. Parte da remodelação da parede arterial que acompanha a progressão da lesão pode resultar da produção pelas células musculares lisas de proteinases especializadas em degradar os constituintes da matriz extracelular arterial, MMP3. A ruptura de uma placa aterosclerótica expõe o conteúdo do interior da placa ao compartimento do sangue. O material trombogênico no núcleo da placa, notadamente o fator tecidual produzido por macrófagos e células musculares lisas, pode desencadear a trombose, a complicação final e mais temida da aterosclerose. LDL-C: lipoproteína de baixa densidade (do Inglês, *low-density lipoprotein*); MMP: metaloproteinases da matriz (do Inglês, *enzymes of the matrix metalloproteinases*).

1.4 SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

A Doença Arterial Coronariana (DAC) ainda figura como principal causa de morte e incapacidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento.⁸² Por volta de 780 mil estadunidenses são acometidos por SCAs anualmente, sendo que maior porcentagem dos casos (75%) é representada pela SCA sem elevação do segmento ST, ou seja, angina instável (AI) e IAM sem supradesnível de ST (IAMSSST).^{83,84}

As SCAs costumam acometer os indivíduos por volta da 5ª ou 6ª década de vida, sendo a prevalência maior no sexo masculino, com uma proporção de três homens para duas mulheres. Esta disparidade entre sexos se torna menor em idades

mais avançadas.^{83,84} É considerada um grande problema de saúde pública, tendo em vista que provoca uma redução média de 16 anos na expectativa de vida.⁸⁵⁻⁸⁸

Tendo por base os dados do *Framingham Heart Study*, cerca de 50% dos homens e 64% das mulheres morrem subitamente de uma SCA, ou seja, não apresentando sintomatologia prévia ou apresentando, mas evoluindo para óbito em menos de 24 horas. Aqueles que já sofreram um IAM apresentam uma chance quatro a seis vezes maior de um novo evento.^{89,90}

Segundo dados do estudo INTERHEART, realizado com a participação de 52 países, a intervenção em fatores de risco potencialmente modificáveis e facilmente medidos pode resultar em redução no risco de um primeiro IAM em 90%.⁹¹

1.4.1 Classificação

As SCAs podem ser divididas em dois grupos, baseando-se na análise do segmento ST: a) SCA com elevação do segmento ST, representada pelo IAM com Supradesnível do Segmento ST (IAMCSST); b) SCA sem Elevação do Segmento ST, que é subdividida em Angina Instável (AI) e Infarto sem Supradesnível do Segmento ST (IAMSSST).⁹

Assim, para o diagnóstico de Infarto (morte celular), os critérios se baseiam na ascensão e queda dos biomarcadores de necrose miocárdica, com curvas compatíveis com a cinética de um evento agudo. O biomarcador preferencial é a troponina ultrassensível, com, pelo menos, um valor que seja acima do percentil 99 do método, associado a, pelo menos, um dos seguintes:^{9,92}

- a) sintomas sugestivos de isquemia;
- b) novas alterações de ECG compatíveis, como alterações do segmento ST e onda T, Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE) novo ou presumivelmente novo e ondas Q patológicas;
- c) exame de imagem demonstrando perda de miocárdio viável, nova alteração segmentar de contratilidade ou achado de trombo intracoronário em cineangiocoronariografia ou autópsia.

1.4.2 Mecanismos das síndromes coronarianas agudas

Em pleno século XXI, ainda fazemos a triagem do IAM com base na presença ou ausência de supradesnível do segmento ST. Paralelamente, muito se evoluiu no aprendizado sobre a fisiopatologia e os mecanismos das SCAs, seja em nível clínico, patológico, celular, seja em, molecular. Os estudos de imagem contemporâneos lançaram uma nova luz sobre os mecanismos da SCA. A ruptura da placa tem dominado nosso pensamento sobre a fisiopatologia da SCA por décadas. No entanto, as evidências atuais sugerem que um único foco na ruptura da placa simplifica enormemente essa coleção complexa de doenças e obscurece outros mecanismos que podem exigir diferentes estratégias de manejo.⁹³

Estudos *post-mortem* realizados na década de 1980 propuseram que a ruptura da placa (também chamada de fissura) causava a maioria dos IAM fatais.⁹⁴ Esses achados levaram à noção de placa vulnerável ou de alto risco caracterizada por um grande núcleo de lipídio central, abundância de células inflamatórias, uma escassez de células musculares lisas e uma capa fibrosa fina.⁹⁵ Essas observações geraram o conceito amplamente aceito de que a instabilidade dos ateromas coronários resultou da fissura de um fibroateroma de capa fina devido ao enfraquecimento de sua estrutura de colágeno provocada por mecanismos inflamatórios.⁹⁶

Este conceito estimulou múltiplas tentativas de desenvolver métodos para detectar a placa vulnerável, uma busca baseada no postulado de que intervenções locais poderiam impedir a trombose da placa e, possivelmente, prevenir SCA. Ainda assim, as tentativas de identificar placas vulneráveis se mostraram decepcionantes devido ao baixo valor preditivo.⁹⁷

O conjunto de estudos *post-mortem* e estudos *in vivo* usando imagens intravasculares apontam para quatro vias patológicas para a SCA. Embora esses mecanismos possam se sobrepor e coexistir em alguns pacientes, de maneira didática, podem ser divididos em: a) ruptura da placa com inflamação sistêmica; b) ruptura da placa sem inflamação sistêmica; c) erosão da placa; ou d) placa sem trombo.⁹³

Diversos estudos têm implicado a inflamação sistêmica na SCA, avaliada pela PCRas.⁹⁸ Estudos laboratoriais, assim como observações em placas humanas, apontam os mecanismos inflamatórios como reguladores-chave da fragilidade da capa fibrosa, bem como, do potencial trombogênico do núcleo lipídico. Os macrófagos

abrem caminho para a ruptura da capa fibrosa da placa: quando ativadas, essas células elaboram enzimas que degradam todos os componentes da matriz extracelular arterial. Essas enzimas incluem principalmente metaloproteinases de matriz (MMPs). Assim, quantidades aumentadas de proteinases ativadas ou níveis reduzidos de seus inibidores correspondentes podem aumentar a degradação da matriz extracelular da placa, culminando na ruptura do ateroma.⁹⁹

Quando a ruptura da placa ocorre na ausência de ativação inflamatória sistêmica, outros mecanismos podem contribuir para a patogênese, incluindo distúrbios emocionais extremos, sejam eles agudos sejam crônicos. Esforços físicos intensos, bem como estresse mecânico local no nível da parede da artéria – tanto aumento do estresse circunferencial quanto redução do estresse de cisalhamento – também podem predispor à ruptura da placa.¹⁰⁰ Além disso, a inflamação subclínica no microambiente da estenose culpada pode compor a cadeia de eventos que levam à instabilidade coronária, embora os gatilhos e os efetores dessa inflamação local possam ser diferentes daqueles que operam em pacientes com inflamação sistêmica.¹⁰¹ Embora muitos estudos tenham esclarecido os mecanismos moleculares que levam à instabilidade coronária em indivíduos com inflamação sistêmica (medida, por exemplo, por elevações de PCRas), os pacientes sem inflamação sistêmica foram submetidos a investigações menos extensas. As causas precisas da instabilidade permanecem mal-compreendidas, fornecendo um forte estímulo para pesquisas futuras.⁹³

A possível relação entre estresse psicológico e ruptura da placa pode estar relacionada à ativação do sistema nervoso simpático e liberação de catecolaminas associadas ao aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e vasoconstrição coronariana, favorecendo a ruptura da placa e ativação plaquetária, hipercoagulabilidade e intensa constrição microvascular coronariana.¹⁰² Além disso, a estimulação adrenérgica β_3 pode estimular a liberação, pela medula óssea, de monócitos pró-inflamatórios que podem abrigados em ateromas experimentais e amplificar a inflamação local.¹⁰³ Embora o estresse físico ou emocional *per se* possa não ser suficiente para causar trombose coronariana, pode desencadear instabilidade em placas já predispostas a provocar eventos.¹⁰⁴

A evidência atual sugere que os mecanismos de ruptura da placa distintos da ruptura da capa fibrosa da placa causada por macrófagos podem comumente causar SCA.¹⁰⁵ O mecanismo de trombose de placa descrito pelos patologistas como erosão

superficial parece não envolver inflamação mediada por macrófagos, como no caso da fratura da capa fibrosa. A erosão superficial complica as lesões com uma epidemiologia e morfologia distintas, e envolve mecanismos fisiopatológicos que diferem da ruptura da capa fibrosa. Na verdade, a ativação de neutrófilos parece desempenhar um papel fundamental na erosão da placa.⁹³ Os pacientes que apresentaram SCA associada à erosão da placa definida por OCT apresentaram níveis mais elevados de mieloperoxidase sistêmica (MPO) em comparação com as concentrações de pacientes com ruptura da placa. Além disso, em espécimes coronários *post-mortem*, os trombos luminais sobrepostos às placas erodidas contêm muito mais células MPO-positivas do que os trombos associados a placas rompidas.¹⁰⁶

O fenômeno da erosão das placas parece acontecer em duas etapas. Em um primeiro momento, o receptor imune inato *Toll-like 2* (TLR2) promove a suscetibilidade das células endoteliais a estímulos apoptóticos, colocando em risco a viabilidade ou aderência endotelial e levando a uma violação da integridade da monocamada endotelial que recobre a placa aterosclerótica.⁹³ Em uma segunda etapa, o endotélio desnudado na superfície íntima atrairia plaquetas que poderiam sofrer ativação por contato com colágeno e outros componentes da matriz extracelular arterial geralmente protegidos do compartimento sanguíneo pelo revestimento endotelial da íntima. Assim, enzimas pró-oxidantes propagam a amplificação local de uma resposta imune inata, com ativação da trombina, geração de fibrina, e aprisionamento de outras plaquetas e filamentos de fibrina gerando um trombo.¹⁰⁷

Em pacientes com SCA sem trombo sobreposto a ateromas, uma alteração funcional da circulação coronária provavelmente causa a isquemia aguda envolvendo grandes artérias coronárias epicárdicas ou a microcirculação coronária. O vasoespasma coronário epicárdico pode ocorrer em pacientes nos quais a angiografia coronariana não demonstra uma placa aterosclerótica obstrutiva.¹⁰⁸ No estudo CASPAR, a angiografia coronária falhou em mostrar lesões culpadas em cerca de 30% dos pacientes com suspeita de SCA.¹⁰⁹

A administração intracoronária de acetilcolina (ACh) desencadeou espasmo coronário em quase 50% desses pacientes. Descobertas semelhantes ocorreram em uma população japonesa.¹¹⁰ O espasmo da artéria coronária pode causar instabilidade coronária também em pacientes com aterosclerose obstrutiva. Bertrand

et al. demonstraram que a ergonovina induziu espasmo em 20% dos pacientes com IAM recente e em 40% dos pacientes com angina instável.¹¹¹

Em um estudo mais recente, a ACh induziu espasmo em 20% dos pacientes caucasianos e em 60% dos pacientes com IAM ocorrido nos últimos 14 dias.¹¹² Os japoneses têm uma prevalência maior de espasmo coronário do que os caucasianos por razões desconhecidas.⁹³ O espasmo microvascular também pode causar isquemia e necrose miocárdica.¹¹³ Esse mecanismo provavelmente opera em pacientes com cardiomiopatia de Takotsubo,¹¹⁴ que, frequentemente, ocorre na ausência de aterosclerose obstrutiva, embora cerca de 15% desses pacientes apresentem aterosclerose obstrutiva concomitante.¹¹⁵

1.4.3 Definição universal de IAM

O desenvolvimento de ensaios e trabalhos tornou necessária uma nova definição para IAM. Como resultado, uma força-tarefa conjunta produziu um documento de Consenso da Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio em 2018,¹¹⁶ como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Quarta Definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio.

continua

Classificação	Descrição
Tipo 1	IAM espontâneo relacionado com isquemia miocárdica secundária a evento coronariano como ruptura ou erosão de placa aterosclerótica coronariana.
Tipo 2	IAM secundário à isquemia por desequilíbrio de oferta/demanda de oxigênio pelo miocárdio, não relacionado diretamente à aterotrombose coronariana.
Tipo 3	Morte súbita na presença de sintomas sugestivos de isquemia acompanhada por novas alterações isquêmicas no ECG ou fibrilação ventricular e que ocorre antes de os biomarcadores serem coletados ou de sua elevação; ou IAM confirmado por necropsia IAM.

conclusão

Classificação	Descrição
Tipo 4a	<p>IAM associado à intervenção coronariana percutânea \leq 48h – definido pelo aumento de troponina maior que 5 vezes do percentil 99 do limite da normalidade ou 20% de níveis basais já aumentados, associado a um dos achados a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nova alteração isquêmica no ECG; ▪ Nova onda Q patológica no ECG; ▪ Exame de imagem evidenciando nova alteração de contratilidade ou perda de miocárdio viável de padrão consistente com isquemia miocárdica. ▪ Achados angiográficos com complicações que levem à limitação do fluxo coronário (dissecção, oclusão de vaso epicárdico, perda de circulação colateral e embolização distal).
Tipo 4b	IAM associado à trombose de <i>stent</i> documentada por angiografia ou necropsia.
Tipo 4c	IAM relacionado à reestenose intra <i>stent</i> ou pós-angioplastia na ausência de outras lesões ou trombo intracoronário que o justifiquem.
Tipo 5	<p>IAM associado à cirurgia de revascularização miocárdica \leq 48h – definido pelo aumento maior que 10 vezes do percentil 99 do limite da normalidade ou 20% de níveis basais já aumentados, associado a um dos achados a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nova onda Q patológica no ECG; ▪ Exame de imagem evidenciando nova alteração de contratilidade ou perda de miocárdio viável com padrão de etiologia isquêmica; ▪ Achado angiográfico que evidencie oclusão de novo enxerto ou artéria coronária nativa.

Fonte: Adaptado de Thygesen K, et al.¹¹⁶

IAM: Infarto agudo do miocárdio; ECG: Eletrocardiograma.

Como observado na tabela, o IAM do tipo 1 é aquele que está diretamente relacionado com a doença aterosclerótica, sendo o mais prevalente e alvo da prevenção cardiovascular.¹¹⁶

1.5 RISCO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

O Risco Residual Cardiovascular (RRC), proposto por Fruchart et al., pela primeira vez, em 2008, é definido como o risco de novos eventos cardiovasculares incidentes ou progressão de dano vascular já estabelecido em pacientes tratados com recomendações baseadas em diretrizes e evidências científicas, incluindo controle

dos fatores de risco, com alcance de metas na pressão arterial, nos lipídeos e na glicemia, além da adoção de um estilo de vida saudável.¹¹⁷

Dessa forma, alcançar níveis ideais de LDL-C (conforme metas estabelecidas em diretrizes) não implica necessariamente que o risco de DCV associado à dislipidemia não LDL estará sob controle, conforme mostrado por ensaios clínicos que evidenciaram maior RRC quando o HDL-C estava abaixo de 40 mg/dL.^{118,119}

A falta de alcance de metas para a dislipidemia não LDL-C não é surpreendente, tendo em vista a abordagem atual abertamente centrada nos níveis de LDL-C, especialmente na Cardiologia. Ainda considerando que algum benefício adicional seria esperado por meio de uma política com o objetivo de reduzir ainda mais o LDL-C em pacientes recebendo terapia com estatinas de alta potência e ezetimiba, o RRC deve permanecer elevado, a menos que a dislipidemia não LDL seja colocada em foco, conforme mostrado em análises *post hoc* de subgrupos de estudos importantes.^{120,121}

A redução relativa do risco de DCV após a terapia com estatina está geralmente na faixa de 25-35%, dependendo do nível basal de risco, da resposta do paciente ao medicamento e da dosagem ou do tipo de estatina prescrita. Apesar da impressionante história de sucesso das estatinas como classe, existem muitas necessidades não atendidas e barreiras na redução do risco de DCV que persistem em pacientes com dislipidemia tratados com estatinas. Alcançar níveis muito baixos de LDL-C ainda deixa um RRC relacionado a lipídios substancial sem solução, tendo em vista que HDL-C baixo e triglicerídeos elevados não são afetados ou apenas ligeiramente melhorados pela terapia com estatinas.¹²¹

Na visão Paul Ridker, a despeito da terapia agressiva com estatinas de alta potência, os pacientes com aterosclerose de alto risco ainda podem ser classificados como tendo RRC de dois tipos: a) risco lipídico residual (LDL-C \geq 70 mg/dL) e/ou b) risco inflamatório residual (PCRas \geq 2 mg/L).¹²²

Abordar o problema do risco residual após a terapia com estatinas tem se mostrado complexo, pois diferentes processos biológicos levam a eventos recorrentes em diferentes pacientes. Por um lado, os indivíduos tratados com estatinas que, no entanto, têm níveis persistentemente elevados de lipoproteínas aterogênicas representam um grupo com risco de colesterol residual em que terapias redutoras de lipídios adicionais, incluindo inibição de PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9), são provavelmente eficazes. Por outro lado, a maioria dos pacientes

tratados com estatinas de alta potência alcançará reduções de 50% a 85% no LDL-C e na apolipoproteína B.¹²³ Para esses indivíduos nos quais o colesterol não é mais o problema principal, a comunidade de pesquisa translacional tem, há muito tempo, se preocupado com os papéis da função imune inata e adquirida na condução de eventos ateroscleróticos recorrentes.¹²⁴ Esses pacientes foram descritos recentemente como tendo risco inflamatório residual e podem se beneficiar de tratamentos anti-inflamatórios em vez de redução adicional de lipídios.¹²⁵

No estudo PROVE-IT, que incluiu 3745 pacientes com SCA, 44% dos alocados para 80 mg de atorvastatina alcançaram os objetivos duplos do RRC (LDLC < 70 mg/dL e PCRas < 2 mg/dL).¹²⁶ No entanto, havia duas vezes mais pacientes deste estudo com risco inflamatório residual (definido como um LDL-C em tratamento < 70 mg/dL e PCRas \geq 2 mg/L) em comparação com aqueles com risco lipídico residual (definido como um LDL-C em tratamento \geq 70 mg/dL e PCRas < 2 mg/L). Em análises *post hoc*, as proporções relativas daqueles com risco inflamatório residual apenas, risco lipídico residual apenas, ambos e nenhum foram 29%, 13%, 14% e 44%, respectivamente (Figura 6). Se um limite de LDL-C ainda mais agressivo de 50 mg/dL for considerado, metade, no entanto, permaneceria com níveis de PCRas \geq 2 mg/L.¹²²

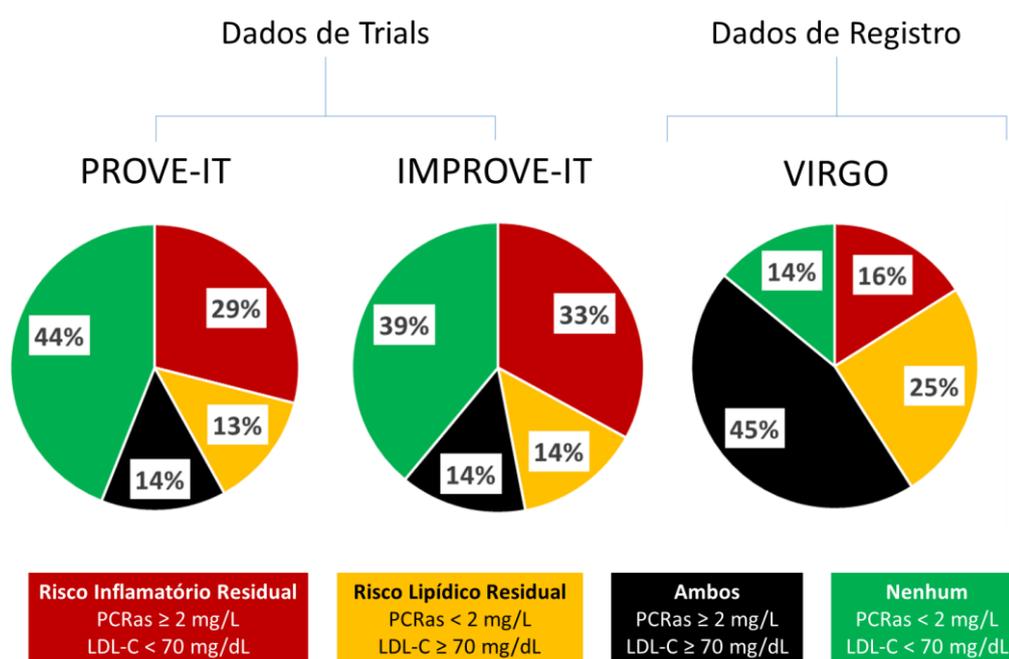
Dados muitos semelhantes foram observados no estudo IMPROVE-IT, que incluiu 15179 pacientes estabilizados após SCA e tratados com sinvastatina 40 mg ou a combinação de sinvastatina 40 mg mais ezetimiba 10 mg por dia.¹²⁷ Nesse ensaio, também usando os pontos de corte de 70 mg/dL para LDL-C e 2 mg/L para PCRas, as proporções relativas para aqueles com risco inflamatório residual, risco lipídico residual, ambos e nenhum foram 33%, 14%, 14 % e 39%, respectivamente,¹²² conforme pode ser observado na Figura 6.

Os ensaios clínicos geralmente refletem um cuidado mais agressivo e próximo do ideal preconizado em diretrizes. No entanto, quando observamos dados de registros de pacientes ambulatoriais, o RRC é ainda maior, seja ele inflamatório, seja lipídico, sejam ambos. Uma análise do registro VIRGO, com adultos jovens que tiveram IAM, foi observado que 60% deles sofriam de risco inflamatório residual, enquanto 69% deles sofriam de risco lipídico residual. Os pesquisadores relatam que as mulheres eram significativamente mais propensas do que os homens a apresentar risco inflamatório residual, uma observação importante com consequências diretas para as abordagens da Medicina personalizada. Entre todos os pacientes no registro VIRGO, 25% tiveram apenas a meta de PCRas atingida (LDL-C > 70 mg/dL e PCRas

≤ 2 mg/L), 16% tiveram apenas a meta de LDL-C alcançada (LDL-C ≤ 70 mg/dL e PCRas > 2 mg/L), 14% tiveram ambas as metas atingidas (LDL ≤ 70 mg/dL e PCRas ≤ 2 mg/L), e 44% não tinham nenhuma meta atingida (LDL > 70 mg/dL e PCRas > 2 mg/L (Figura 6).¹²⁸

Estes dados não são surpreendentes, uma vez que a terapia com estatinas é altamente eficaz na redução do LDL-C, mas têm apenas uma moderada atividade anti-inflamatória. Portanto, é imperativo o desenvolvimento de métodos que possam detectar um RRC, especialmente o risco inflamatório residual, bem como a busca de agentes que reduzem a resposta inflamatória, tanto na DAC crônica quanto na SCA.¹²⁹

Figura 6 – Gráfico circular mostrando a prevalência do risco residual cardiovascular em diferentes estudos.



Fonte: Adaptado de Ridker PM (2017).¹²²

Proporção de pacientes com DAC em terapia com estatinas que apresentam risco inflamatório residual (vermelho), risco lipídico residual (amarelo), ambos (preto) ou nenhum (verde), conforme definido pelos níveis de LDL-C (Lipoproteína de Baixa Densidade) e PCRas (Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade).

1.6 RACIONAL DA RELAÇÃO MONÓCITOS/HDL-C

1.6.1 HDL-C e eventos cardiovasculares

O HDL-C forma uma classe heterogênea de lipoproteínas que diferem por composição lipídica, composição proteica, forma, tamanho e densidade. Atualmente, existem diversos métodos capazes de subclassificar esta lipoproteína.^{130,131} Embora esses métodos analíticos produzam diferenças em várias subclasses de HDL-C, um consenso sugeriu anteriormente uma diferenciação simplificada em 5 subclasses para facilitar sua aplicação em estudos clínicos, bem como, a comunicação de resultados.¹³¹ Contudo, até o momento, estudos clínicos e epidemiológicos chegaram a conclusões discrepantes e inconsistentes sobre o desempenho prognóstico de subclasses de HDL diferenciadas por tamanho.¹³²⁻¹³⁵

O nível HDL-C foi correlacionado negativamente com o risco de doença cardíaca coronária e mostrou ser um fator importante na previsão das taxas de ocorrência de eventos cardiovasculares. Acreditava-se anteriormente que a principal função do HDL-C era transportar o colesterol do tecido extra-hepático para o intra-hepático levando à proteção vascular mediada pela remoção do colesterol dos tecidos periféricos (incluindo a parede arterial).¹³⁶

O transporte reverso de colesterol (TRC) pode neutralizar os eventos patogênicos que levam à formação e ao desenvolvimento de ateroma, ao promover a remoção do colesterol da parede arterial mediada pelo HDL-C. Estudos recentes *in vivo* estabeleceram a relação inversa entre a eficiência do TRC e a DCV, sugerindo que a promoção desse processo pode representar uma nova estratégia para reduzir a carga da placa aterosclerótica e eventos cardiovasculares subsequentes.¹³⁷

Esta lipoproteína desempenha um papel principal em todas as fases do TRC: a) efluxo de colesterol, em que remove o excesso de colesterol das células; b) remodelação de lipoproteína, na qual o HDL-C sofre modificações estruturais com possível impacto em sua função; e c) captação hepática de lipídios, em que o HDL-C libera colesterol para o fígado, para a excreção final na bile e nas fezes.¹³⁸

O HDL-C protege as células endoteliais da inflamação e do estresse oxidativo por vários mecanismos. Em primeiro lugar, o HDL-C impede o recrutamento de monócitos para a parede da artéria, inibindo a expressão de moléculas de adesão endotelial.¹³⁹ Além disso, o HDL-C tem um papel no controle da ativação de monócitos

e proliferação de células progenitoras de monócitos.^{140,141} Além disso, o HDL-C inibe a oxidação do LDL-C e promove o efluxo do LDL-C oxidado das células espumosas.¹⁴²

A associação de HDL-C e inflamação não envolve apenas a ação anti-inflamatória desta partícula. Durante a inflamação, ocorre redução dos níveis de HDL-C e de algumas proteínas plasmáticas que estão envolvidas no transporte reverso do colesterol mediado por HDL-C e na inibição da oxidação de lipídios plasmáticos, como a apolipoproteína A-I.¹⁴³ Além disso, o HDL-C perde éster de colesterol, mas ganha colesterol livre, triglicerídeos e ácidos graxos livres. O HDL-C de fase aguda se comporta de maneira diferente do HDL-C normal e se mostrou menos eficaz na remoção do colesterol dos macrófagos.¹⁴⁴ Portanto, o HDL-C é um reagente de fase aguda negativo e níveis mais baixos de HDL-C podem refletir mais inflamação, bem como, menos atividade anti-inflamatória.¹⁴⁵ Alguns estudos têm se focado nas propriedades do HDL-C em afetar a hematopoiese. A elevação nas partículas de HDL-C atua dentro do sistema hematopoiético suprimindo a proliferação de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras multipotenciais, levando à menor mobilização e produção de monócitos.^{146,147}

Estudos de base populacional consistentemente apoiam o HDL-C como um preditor inverso significativo, forte e independente de risco cardiovascular, observando que, para cada redução de 1 mg/dL no nível de HDL-C, o risco de futuro de eventos cardiovasculares aumenta em 2% a 3%.^{148,149} No entanto, a interação clínica entre o LDL-C e o nível de HDL-C permanece obscura, com algumas análises apoiando um papel preditivo contínuo de HDL-C, independentemente do nível de LDL-C alcançado.¹⁵⁰

Isso é especialmente importante porque os níveis de HDL-C não são substancialmente alterados pela terapia com estatinas e pode-se supor que níveis persistentemente baixos de HDL-C no início do estudo podem ser potencialmente responsáveis por alguns dos riscos residuais observados em ensaios clínicos entre pacientes tratados com estatinas.¹⁵¹

Ainda há um debate em andamento sobre o mecanismo pelo qual o HDL-C exerce seus efeitos protetores cardiovasculares. Estudos recentes mostraram que um baixo nível plasmático de HDL-C foi correlacionado com o processo de trombose venosa. Além disso, a formação de trombose arterial está um tanto correlacionada com a trombose venosa. O HDL-C tem as funções de anti-inflamatório, antioxidante, proteção endotelial vascular, antiplaquetária e fator de coagulação. Além disso, todos

os fatores acima estão intimamente relacionados com a formação de trombose arterial coronariana.¹⁵²

A alteração das funções das células endoteliais, incluindo redução da disponibilidade de óxido nítrico (NO), incluindo apoptose destas células, muito contribuem para a fisiopatologia da aterosclerose e da doença arterial coronariana (DAC) com suas complicações clínicas, como SCA. Observou-se que HDL-C de indivíduos saudáveis exercem potenciais efeitos antiaterogênicos diretos por meio da modulação dessas funções das células endoteliais.¹⁵³

Em 2009, um pequeno estudo com 97 pacientes testou o valor preditivo independente para eventos cardiovasculares maiores intra-hospitalares do LDL-C, HDL-C e triglicérides medidos na admissão hospitalar de paciente com SCA sem supradesnível do segmento ST. O melhor ponto de corte para o HDL-C foi de 32 mg/dL, com uma incidência de 33% de eventos em pacientes com colesterol HDL \leq 32 mg/dL, em comparação com apenas 9% naqueles com colesterol HDL $>$ 32 mg/dL ($p = 0,003$). A análise de regressão logística mostrou HDL-C \leq 32 mg/dL [OR de 3,6; (IC95% 1,0 – 14)]; $p = 0,05$ e escore de risco TIMI [OR de 2,3; (IC95% 1,4 – 2,9)], $p = 0,001$ como preditores independentes de eventos. No entanto, LDL-C [ASC de 0,40 (IC95% 0,24 – 0,56)], $p = 0,23$ e triglicérides [ASC de 0,48; (IC95% 0,31 – 0,65)] $p = 0,83$ não apresentaram valor prognóstico.¹⁵⁴

Cerca de metade dos pacientes admitidos com SCA têm níveis baixos de HDL-C e essa anormalidade é mais comum em mulheres do que em homens.¹⁵⁵ Ademais, pacientes com SCA e níveis baixos de HDL-C à admissão tiveram mortalidade hospitalar mais alta do que aqueles que não tinham níveis iniciais baixos.^{156,157} Em pacientes admitidos por dor torácica, o achado de HDL-C baixo está relacionado com maior probabilidade de que a dor seja de origem cardíaca, sendo que um estudo demonstrou que a prevalência de HDL-C $<$ 40 mg/dL foi maior em pacientes que fecharam o diagnóstico para SCA (69,4% vs. 30,6%; $p < 0,01$), sendo estes níveis baixos independentemente associados à síndrome coronariana aguda [OR de 4,11; (IC95% 2,87 – 5,96)].¹⁵⁸

O HDL-C está independentemente correlacionado com a espessura da capa fibrosa da lesão culpada em pacientes com SCA, sendo esta espessura tão maior quanto maiores os níveis desta lipoproteína.¹⁵⁹ Também foi encontrada diferença nos valores de HDL-C entre pacientes com DAC estável e aqueles com SCA, sendo observados valores mais baixos neste último grupo, sugerindo que a variância para

menos, mesmo dentro de faixas de limite normais, pode estar relacionada como a fisiopatologia das SCAs.¹⁶⁰

Os níveis de HDL-C estão correlacionados inversamente com os níveis de PCRas e diretamente com os níveis de albumina sérica, sendo estes achados comuns em pacientes com outras condições associadas à inflamação, incluindo pacientes gravemente enfermos, em que foi observado que os níveis de HDL-C têm uma forte correlação inversa com os níveis de citocinas inflamatórias, como PCRas, IL-6, e TNF- α .¹⁶¹

E, quanto menor for o HDL-C, maior o risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em paciente com SCA. Cerca de 9 mil pacientes inscritos no estudo TRILOGY ACS e acompanhados por 30 meses tiveram seu HDL-C avaliado como variável dicotômica: muito baixo (< 30 mg/dL) vs. superior (\geq 30 mg/dL), e foram analisadas as relações entre o HDL-C basal e MACE. Os riscos cardiovasculares (HR: 1,42, IC 95%: 1,13-1,78) e todas as causas de morte [HR de 1,36 (IC95% 1,11 – 1,67)] foram maiores em pacientes com HDL-C basal muito baixo, demonstrando que pacientes com SCAs tratados clinicamente com níveis basais de HDL-C muito baixos têm maior risco de morte cardiovascular e por todas as causas em longo prazo.¹⁵⁰

Koncsos et al.¹⁶² evidenciaram que altos níveis de triglicérides associados a níveis reduzidos de HDL-C podem contribuir para um aumento do risco cardiovascular em pacientes com SCA que têm níveis de LDL-C dentro das metas, corroborando o fato de que os níveis de HDL-C estão associados ao risco residual.

Baixos níveis HDL-C são comuns entre pacientes com DAC e são considerados um fator de risco cardiovascular independente mesmo com o uso concomitante de terapia com estatinas.¹¹⁹ Além disso, níveis baixos de HDL-C podem ser responsáveis por uma porcentagem significativa do risco cardiovascular residual em pacientes com DAC.¹⁶³ Apesar das diretrizes recentes que reconhecem a importância do HDL-C como um alvo de tratamento para reduzir o risco cardiovascular, o uso de agentes para aumentar o HDL-C em pacientes com DAC é relativamente baixo.¹⁵⁵

Por fim, estudo feito em 2018 com tomografia de coerência óptica (OCT, do Inglês, *optical coherence tomography*), avaliou se pacientes que já atingiram níveis de LDL-C abaixo das metas recomendadas ainda podem ter eventos cardiovasculares, sugerindo alvos terapêuticos adicionais além do LDL-C, objetivando redução de risco residual. Foi observado que o aumento dos níveis de HDL-C teve impacto na estabilização da placa em pacientes com SCA.¹⁶⁴

1.6.2 Monócitos e eventos cardiovasculares

Os monócitos desempenham um papel crucial na patologia da aterosclerose e DCV.¹⁶⁵ Em estudos epidemiológicos e clínicos, a monocitose é um fator de risco independente para DCV.^{166,167} No entanto, a compreensão do papel dos subconjuntos de monócitos no desenvolvimento de DCV é amplamente baseada em modelos animais de aterosclerose e infarto do miocárdio.¹⁶⁸

Os monócitos são uma das principais células imunes inatas que circulam no sangue, reconhecem e atacam os patógenos, e se diferenciam em macrófagos derivados de monócitos.¹⁶⁹ Uma das primeiras respostas à hipercolesterolemia é um aumento na aderência dos monócitos ao endotélio e sua penetração na íntima. A observação de que os monócitos circulantes dão origem a macrófagos lesionais reforçou o conceito de que a infiltração de monócitos dita a formação de macrófagos. Esses macrófagos são os precursores da maioria das células espumosas da estria gordurosa.¹⁷⁰

Não apenas dentro da parede arterial, mas também na circulação, a ativação de monócitos está envolvida no processo inflamatório e na doença cardiovascular em que monócitos e macrófagos diferenciados podem modular a resposta inflamatória.¹⁷¹

Os monócitos circulantes são a principal fonte de vários fatores pró-inflamatórios e pró-oxidantes e interagem com as células endoteliais e as plaquetas, levando à inflamação, trombose e disfunção endotelial.^{172,173} A associação da contagem de monócitos com a extensão da aterosclerose foi demonstrada em estudos com animais, sendo que, quanto menor a expressão de genes envolvidos na aterosclerose, menor será a contagem de monócitos no sangue.¹⁷⁴

Existe um aumento significativo na expressão de fator tecidual de monócitos após angioplastia com *stent*. Além disso, quando estes monócitos são extraídos do meio, é possível observar uma redução de 45% na deposição de fibrina e 83% nos níveis de fator tecidual expresso nos trombos.¹⁷⁵ Considerando que os monócitos são a fonte primária de fator tecidual na trombose, estes podem ser peça central em eventos cardiovasculares maiores, especialmente em indivíduos acometidos por SCA.¹⁷⁶

Pacientes com SCA apresentam um aumento significativo da expressão de ADAMTS4 (do Inglês, *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4*), proteína da família das metaloproteinases, em monócitos em comparação com os

controles, o que pode agravar o desenvolvimento de aterosclerose e promover a instabilidade das placas ateroscleróticas. Além disso, há também uma correlação positiva entre a expressão ADAMTS4 em monócitos e os níveis de PCRas no plasma.¹⁷⁷

Ao analisar micropartículas circulantes provenientes de monócitos ou MMPs (do Inglês, *circulating microparticles from monocytes*), pesquisadores espanhóis relataram que, em pacientes admitidos por SCA, as MMPs foram preditores independentes para futuras admissões relacionadas à insuficiência cardíaca, sugerindo que os monócitos estão potencialmente implicados na modulação da resposta reparativa pós-SCA, com implicações prognósticas.¹⁷⁸

O Sirt1 ou regulador 2 de informação silenciosa de mamífero 1 (do Inglês, *mammalian silent information regulator-two 1*) regula os fatores de transcrição envolvidos nos processos inflamatórios e atenua a aterosclerose. A sua expressão é maior em indivíduos saudáveis em comparação com pacientes com DAC ou SCA. De maneira interessante, os níveis de HDL-C se correlacionaram positivamente com a expressão de Sirt1, sendo que, em condições experimentais, o HDL-C de indivíduos saudáveis é capaz de estimular a expressão de Sirt1 em monócitos em um grau mais alto do que HDL-C de pacientes com DAC e SCA, sugerindo que atividade de monócitos em placas ateroscleróticas é dependente do HDL-C.¹⁷⁹

Diferentes subconjuntos de monócitos podem desempenhar papéis diferenciais na formação e instabilização da placa aterosclerótica, bem como, na cura do tecido miocárdico danificado. Os monócitos estão, atualmente, sendo divididos em três subconjuntos funcionalmente distintos com diferentes níveis de CD14 (do Inglês, *cluster of differentiation 14*) e expressão de CD16 (do Inglês, *cluster of differentiation 16*). Assim, existem monócitos clássicos CD14 ++ CD16- (Mon1), intermediários CD14 ++ CD16 + (Mon2) e não clássicos CD14 + CD16 ++ (Mon3).¹⁸⁰ Análise realizada por meio de citometria de fluxo mostra que os subconjuntos Mon1 e Mon2 estão significativamente aumentados em pacientes com SCA em comparação com pacientes saudáveis, ao passo que o subconjunto Mon2 está diminuído no mesmo contexto.¹⁸¹

Os Mon1 ou clássicos compreendem a maior proporção de monócitos circulantes (80 – 90%).¹⁸² Com base na função pró-aterogênica de Mon1 observada em modelos de camundongos, foi hipotetizado que eles são o subconjunto mais envolvido na patogênese da DCV.¹⁷³ Em humanos, os monócitos clássicos fazem

grande expressão de receptores de superfície celular que estão envolvidos no reconhecimento de patógenos, fagocitose, e adesão e migração para o endotélio vascular.¹⁸³

Cada subconjunto de monócitos exibe propriedades fenotípicas e funcionais distintas que se acredita que orquestram diferencialmente os principais aspectos da resposta inflamatória.¹⁸² Os monócitos clássicos (Mon1) são relatados como tendo alta atividade fagocítica caracterizada pela expressão de genes que regulam a fagocitose.¹⁸³ Após a estimulação com (lipopolissacarídeo) LPS, o Mon1 libera, principalmente, citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, MCP-1 e TNF- α .¹⁸⁴ Além disso, os Mon1 têm a maior capacidade de migração transendotelial entre os três subconjuntos de monócitos.¹⁸¹

Os monócitos intermediários (Mon2) estão em um estado de transição de monócitos clássicos (Mon1) para monócitos não clássicos (Mon3), e compartilham propriedades fenotípicas e funcionais de ambos os subconjuntos.¹⁸² Os Mon2 também são relatados como contribuindo para a resposta inflamatória por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , após a estimulação de LPS.¹⁸⁴ Os Mon2 são atraídos por lesões ateroscleróticas por meio da expressão do receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5) e acredita-se que desempenhem um papel importante na patogênese da aterosclerose.¹⁸⁵ Os Mon2 patrulham o endotélio vascular quanto à presença de células danificadas e exercem também uma função de vigilância.¹⁸⁶

Os monócitos não participam somente na gênese e perpetuação da aterosclerose, como também participam diretamente do remodelamento ventricular pós-IAM. Após um IAM, a resposta imune inata é um importante regulador do processo de remodelamento ventricular e compreende três fases principais: a inflamatória, a proliferativa e a de maturação.¹⁸⁷ Durante esse período após o IAM, ocorrem mudanças significativas no tamanho, na forma e na função ventricular, com remodelação desadaptativa levando ao desenvolvimento de IC.¹⁸⁸

Monócitos e macrófagos estão implicados em todos os três estágios dessa resposta. O número de monócitos e macrófagos cardíacos se expande rapidamente nos dias seguintes ao IAM.¹⁸⁹ Essas populações infiltrantes iniciais demonstram um fenótipo pró-inflamatório que muda, nos dias seguintes, para um fenótipo predominantemente reparador, coordenando a deposição de tecido cicatricial.¹⁹⁰ Duas semanas após o IAM, as populações de monócitos e macrófagos no local do infarto retornam aos valores basais, embora os monócitos possam persistir

por meses após o IAM em alguns pacientes, como possível contribuinte no desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca (IC).¹⁹¹

Os monócitos produzidos na medula óssea e no baço entram no sangue após o IAM e são recrutados para o miocárdio lesado em 2 fases. A primeira fase é dominada por monócitos pró-inflamatórios com alta expressão de Ly-6c (antígeno linfocitário 6), com pico entre o terceiro e quarto dias após o IAM; e a segunda fase por monócitos anti-inflamatórios (baixa expressão de Ly-6c), com pico no sétimo dia após o IAM.¹⁹²

Os monócitos infiltrantes então se diferenciam em macrófagos M1 responsáveis por limpar os restos de células da zona infartada. Posteriormente, as citocinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento secretados pelos macrófagos M1 influenciam a fase reparativa coordenada pelos macrófagos M2. No entanto, a presença prolongada de macrófagos M1 pode estender a fase pró-inflamatória e causar expansão da área infartada, atrasando a fase reparadora e a formação de tecido cicatricial mediado por macrófagos M2, e exacerbando o remodelamento adverso do VE e favorecendo complicações futuras.¹⁹³

Bath et al. examinaram as propriedades migratórias de monócitos de indivíduos saudáveis e pacientes com dislipidemia, e descobriram que monócitos de pacientes hipercolesterolêmicos têm capacidade de migração mais alta do que os monócitos obtidos de indivíduos saudáveis.¹⁹⁴ As células espumosas secretam citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases de matriz, fatores de crescimento e fator tecidual.¹⁹⁵ Como resultado, a proliferação do músculo liso ocorre e resulta no crescimento da placa. Além disso, as metaloproteinases da matriz causam danos à lâmina elástica e predispõem à ruptura da placa. Se ocorrer a ruptura da placa, o fator tecidual atua como cofator para o fator VII e causa a produção de trombina, resultando na formação de trombos e na ocorrência de síndromes coronarianas agudas.¹⁹⁶

1.6.3 A relação monócitos/HDL-C na predição de eventos

Os monócitos circulantes, como fonte de várias citocinas e moléculas, interagem, principalmente, com as plaquetas e as células endoteliais, levando ao agravamento das vias inflamatórias e protrombóticas.¹⁹⁷ Por outro lado, o HDL-C neutraliza esses efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes dos monócitos, impedindo a

migração de macrófagos e a oxidação das moléculas de LDL-C, bem como promovendo o efluxo de colesterol dessas células.¹⁹⁸

Vários estudos têm mostrado que a contagem de monócitos aumentada e os níveis reduzidos de HDL-colesterol têm papel importante na ativação inflamatória. Os monócitos são células essenciais do sistema imunológico com papéis exclusivos durante a resposta inflamatória e contribuem para a fisiopatologia de todos os estágios da aterosclerose. Não apenas dentro da parede arterial, mas também na circulação, a ativação de monócitos está envolvida no processo inflamatório e nas doenças cardiovasculares.¹⁷¹ Na presença de disfunção endotelial, os monócitos se ligam ao endotélio e migram para o espaço subendotelial, no qual amadurecem em macrófagos que, então, se diferenciam em células espumosas, absorvendo LDL-C oxidado por meio dos receptores sequestradores SR-A e CD-36.¹⁹⁹

Além das bem conhecidas ações anti-inflamatórias e antioxidantes das partículas de HDL-C, recentemente, essas moléculas foram reivindicadas como tendo um papel supressor no controle de ativações de monócitos e proliferação-diferenciação das células progenitoras de monócitos.¹⁴⁷

Um modelo inicial para a previsão da regressão aterosclerótica coronariana usando a avaliação do nível de HDL-C e a contagem de monócitos do sangue periférico foi derivado de um estudo que mostra regressão significativa no volume da placa após a terapia com pravastatina associada a uma elevação simultânea no HDL-C e uma diminuição na contagem de monócitos sanguíneos, sendo que a variação de HDL-C e a variação da contagem de monócitos foram preditores independentes da alteração do volume da placa coronária sem afetar um ao outro.²⁰⁰

Recentemente emergido como um marcador baseado em inflamação, a relação da contagem de monócitos pela dosagem de HDL-C (RMH) tem sido relatada como um novo preditor e indicador prognóstico de doenças cardiovasculares.^{201–203}

Estudo publicado em 2018 demonstrou que existe uma correlação positiva significativa entre a RMH e o escore TIMI ($r = 0,479$, $p < 0,001$). O valor de corte da RMH para alto escore TIMI foi 2,409, com sensibilidade de 43,06% e especificidade de 87,18% [área sob a curva (ASC) de 0,669; (IC95% 0,569 – 0,8769)]; $p = 0,003$ na análise da COR.²⁰⁴

Cetin et al. (2016) observaram que a RMH foi correlacionada positivamente com a dosagem de PCRas ($r = 0,394$) e com a pontuação pelo SYNTAX escore ($r = 0,333$), sendo que acompanhamento intra-hospitalar e de longo prazo para ocorrência

de MACE (com análise de sobrevivência de Kaplan-Meier) mostrou que estes eventos tendem a ocorrer com mais frequência no tercil que contém os maiores valores de RMH, sendo este um preditor independente de mortalidade cardiovascular após SCAs (após ajuste para outros fatores).¹⁷⁶

A RMH também parece ter papel importante na ocorrência de fluxo coronário lento (SCF, do Inglês, *slow coronary flow*), tendo sido considerada variável independente associada positivamente à presença da SCF em estudo retrospectivo publicado em 2014 (OR de 1,24, $p < 0,001$).²⁰⁵

Em coorte observacional feita com paciente renais crônicos pré-dialíticos, a RMH foi negativamente correlacionada com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ($r = -0,43$; $p = 0,001$), sendo que os eventos cardiovasculares fatais e não fatais foram mais comuns em pacientes com a RMH no terceiro tercil, associada a uma razão de risco de 2,24 e 4,91, respectivamente.²⁰¹

Estudo prospectivo feito com 402 pacientes que tinham sido submetidos à crioblação para tratamento de fibrilação atrial (FA) sintomática, evidenciou que a taxa de recorrência de FA em um período de 90 dias foi maior naqueles pacientes com a RMH mais elevada, sendo esta relação capaz de prever tal desfecho com sensibilidade de 85% e uma especificidade de 74%, com ASC ROC superior à duração prévia da FA e ao diâmetro do átrio esquerdo.²⁰³

Com o objetivo de pesquisar o efeito da RMH sobre a reestenose de *stent* em pacientes com angina estável ou instável submetidos ao implante de *stent* convencional (BMS, do Inglês, *bare-metal stent*), em um estudo com 468 pacientes, os pesquisadores observaram que os valores basais da RMH foram significativamente maiores em pacientes que apresentaram reestenose de *stent* [OR de 3,64; (IC95% 2,45 – 4,84)]; $p < 0,001$.²⁰⁶

Um estudo multicêntrico que avaliou a correção da RMH com a SAOS (Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono) incluiu um total de 1.050 pacientes (131 controles, 222 com SAOS leve, 228 com SAOS moderada e 469 com SAOS grave). O grupo SAOS grave teve uma RMH mais alta em comparação com o controle e outros grupos de SAOS ($p < 0,001$). As RMHs foram significativamente correlacionadas com IAH (índice apneia-hipopneia), índice de dessaturação de oxigênio e valores mínimos de saturação de O₂ ($p < 0,001$). Os valores de RMH foram significativamente maiores em pacientes com DCV em comparação com aqueles sem

($p < 0,001$), sendo que a análise de regressão múltipla demonstrou que a RMH é um preditor independente de DCV.²⁰⁷

A RMH também está correlacionada com Síndrome X Cardíaca, tipicamente identificada com isquemia em testes funcionais, bem como, dor torácica típica, sem, no entanto, achado de estenose na angiografia coronariana. Comparados com controles, os portadores desta síndrome têm a RMH significativamente maior.²⁰⁸

Em um trabalho com portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), a análise da característica de operação do receptor mostrou que, usando um nível de corte de 14,57, a RMH previu a ocorrência de morte cardiovascular e arritmia maligna com uma sensibilidade de 72% e especificidade de 72%. No modelo multivariado, alta RMH foi o único preditor significativo daqueles desfechos.²⁰⁹

Com o objetivo de determinar a associação entre a RMH e a velocidade de progressão da estenose e a fisiopatologia da estenose da valva aórtica bicúspide (VAB), pesquisadores da Turquia incluíram, retrospectivamente, 210 pacientes com estenose aórtica grave (70 pacientes consecutivos com VAB e 140 pacientes com valva aórtica trivalvular ou VAT). A contagem de monócitos, o nível de hemoglobina e o volume plaquetário médio foram significativamente mais elevados e o nível de HDL-C foi significativamente mais baixo no grupo VAB. Na análise multivariada, a RMH (IC95% 0,90 – 0,98), $p = 0,005$ foi considerada como um preditor independente para velocidade de progressão da VAB, após o ajuste para outros fatores de risco.²¹⁰

No contexto do AVE, a RMH também é preditor independente de mortalidade em 30 dias, com valor de corte ideal de 17,52 (IC95% 0,95 – 0,98); $p < 0,001$, confirmando, mais uma vez, o papel desta relação na predição de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco.²¹¹

Em um estudo com 120 pacientes portadores de aneurisma de aorta abdominal (AAA) assintomáticos, a RMH foi independentemente associada ao tamanho do aneurisma. O diâmetro do aneurisma foi significativamente maior no grupo com RMH acima da mediana ($54,3 \pm 10,6$ mm vs. $62,0 \pm 12,4$ mm, $p < 0,001$, respectivamente).²¹²

A espessura médio-intimal da carótida (EMI) é sabidamente um preditor de eventos vasculares subsequentes, especialmente em pacientes diabéticos. Com o intuito de correlacionar a EMI com a RMH em pacientes diabéticos, uma pesquisa recente observou que a RMH é maior em pacientes com DM do tipo 2 do que em indivíduos não diabéticos ($p < 0,001$). Após o ajuste para fatores de risco de confusão,

a RMH permaneceu significativamente correlacionada com a EMI em indivíduos diabéticos ($r = 0,172$; $p = 0,001$), mas não em não diabéticos ($r = 0,006$; $p = 0,813$). A RMH na linha de base foi positivamente correlacionada com a mudança na EMI ($r = 0,313$; $p = 0,001$), tendo sido também independentemente associada à mudança na EMI [$\beta = 0,059$; (IC95% 0,012 – 0,105); $p = 0,014$] na análise de regressão linear multivariada, o que sugere que a RMH é uma medida conveniente e eficaz na predição da presença e progressão da aterosclerose carotídea subclínica em pacientes com DM tipo 2.²¹³

A RMH também apresenta boa capacidade em prever mortalidade intra-hospitalar em pacientes internados por embolia pulmonar (EP), assim como tem boa correlação com o Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar (PESI). Um estudo retrospectivo com 269 pacientes demonstrou que o PESI, a contagem de monócitos e a RMH foram significativamente maiores no grupo com mortalidade do que no grupo sem mortalidade ($p < 0,05$). Os valores de HDL-C foram significativamente menores ($p < 0,05$) no grupo de mortalidade. A sensibilidade do valor de corte da RMH em 19 foi de 89,3% e sua especificidade foi de 82,0%.²¹⁴

Os efeitos adversos do tabagismo em várias patologias são mediados por seus efeitos pró-inflamatórios. Yılmaz e Kayaçiçek (2018) avaliaram os níveis da RMH foram significativamente maiores em fumantes em comparação com não fumantes, ($p < 0,0001$). A análise de correlação de Pearson revelou uma correlação positiva entre a carga tabágica e a RMH no grupo de fumantes. Na curva de operação do receptor, foi determinado que um valor da RMH $> 13,00$ medido em participantes fumantes teve uma especificidade de 66,6% e sensibilidade de 70,0% para o uso recente do tabaco [ASC de 0,729; (IC95% 0,696 – 0,762)]; $p < 0,0001$.²¹⁵

Por fim, a RMH também já teve seu papel prognóstico demonstrado na hipertensão arterial. Um estudo comparou a RMH entre pacientes com hipertensão não *dipper* (ausência de descenso noturno nas curvas de pressão arterial) e hipertensão *dipper*. Um total de 162 pacientes foi incluído no estudo. Os pacientes foram agrupados como *dipper* e não *dipper* de acordo com registros da MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) de 24 horas. A RMH foi significativamente maior no grupo com hipertensão não *dipper* em comparação com o grupo-controle ($p < 0,001$) e com hipertensão-*dipper* ($p = 0,03$). RMH, PCRs e amplitude de distribuição de eritrócitos (RDW) foram preditores independentes de hipertensão não *dipper*. A ASC foi de 0,62 ($p = 0,034$) para RMH na análise ROC.²¹⁶

2 JUSTIFICATIVA

A RMH é um marcador prático, econômico e altamente preditivo de desfechos cardiovasculares. O simples cálculo desta relação na prática clínica é uma das vantagens do uso desse índice para prever eventos. O uso de RMH como um marcador também tem uma vantagem econômica, sendo sua avaliação mais barata do que outros marcadores inflamatórios, como a dosagem de IL-1, IL-6, TNF- α e MCP-1. Há um número diversificado de eventos cardiovasculares nos quais a RMH foi relatada e mostrou estar positivamente correlacionada com desfechos ruins.

No entanto, atualmente, não há estudos que verifiquem se a redução da RMH após uma SCA (por meio do tratamento padrão conforme as diretrizes vigentes) está relacionada com diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores como: morte de causa cardiovascular, novo infarto agudo do miocárdio, hospitalização por angina instável, acidente vascular cerebral isquêmico, nova revascularização miocárdica não planejada e internação por descompensação da insuficiência cardíaca.

Sendo assim, a presente pesquisa propõe avaliar se a variação do RMH se caracteriza como um melhor marcador prognóstico de eventos cardiovasculares maiores que a relação isolada obtida durante a internação por um evento cardiovascular agudo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi avaliar se, após a hospitalização por SCA, a redução da RMH ao longo de seguimento ambulatorial está relacionada à redução de eventos cardiovasculares maiores.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) avaliar se a variação do RMH obtido durante a hospitalização por um evento de síndrome coronariana aguda (SCA) e repetido ambulatorialmente após dois meses é um melhor preditor de eventos cardiovasculares maiores (MACE) do que a RMH isolada obtida durante o evento agudo;
- b) avaliar a correlação da RHM da admissão como MACE em 180 dias;
- c) propor um novo índice que permita quantificar o risco cardiovascular residual em pacientes após um evento de SCA, que seja de fácil acesso e baixo custo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte prospectiva, para avaliação da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores durante o seguimento clínico de 180 dias em pacientes divididos de acordo com a variação da relação RMH observada entre dois momentos diferentes (hospitalização por SCA e primeiro retorno ambulatorial).

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP) e aprovado sob o Parecer nº 2.974.303 e CAAE: 88892918.9.0000.5440. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I) foi obtido de todos os participantes.

4.3 LOCAL

O presente estudo foi realizado nas dependências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP). A primeira parte foi realizada nos pacientes hospitalizados por SCA em duas Unidades Coronarianas (Unidade de Emergência e *Campus*) deste hospital. A segunda parte foi realizada no primeiro retorno ambulatorial ocorrido nos ambulatórios especializados deste mesmo hospital.

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram incluídos prospectivamente neste estudo os pacientes admitidos com diagnóstico principal de síndrome coronariana aguda (angina instável, IAM com supradesnível do segmento ST, IAM sem supradesnível do segmento ST) de janeiro de 2019 a março de 2020.

4.4.1 Amostra

Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram:

- a) idade \geq 18 anos;
- b) ambos os sexos;
- c) diagnóstico definitivo de SCA baseado nos critérios da definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio;
- d) lipidograma e hemograma coletados na admissão hospitalar;
- e) reavaliação ambulatorial dentro de, no máximo, 4 meses;
- f) lipidograma e hemograma coletados no retorno ambulatorial;
- g) adesão ao uso de estatina de alta potência conforme padronizado no protocolo institucional (atorvastatina 40-80 mg/dia ou rosuvastatina 20-40 mg/dia).

Os critérios de exclusão foram:

- a) infecção ativa na admissão hospitalar ou retorno ambulatorial;
- b) doença hematológica;
- c) doença oncológica;
- d) doença reumatológica;
- e) insuficiência renal crônica dialítica;
- f) insuficiência hepática;
- g) doença valvar grave;
- h) dissecção aórtica;
- i) morte intra-hospitalar durante a internação pela SCA;
- j) presença de eventos cardiovasculares maiores após a alta hospitalar e antes do primeiro retorno ambulatorial.

4.5 COLETA DE DADOS CLÍNICOS

No momento da inclusão no estudo, foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, nº de registro na instituição, data da internação na Unidade Coronariana (UCO), duração da internação na UCO, classificação da SCA, pressão arterial sistólica (PAS)

e frequência cardíaca (FC) à admissão, evolução para parada cardiorrespiratória (PCR) na admissão, classificação de Killip²¹⁷, escores de SAPS III^{218,219} e GRACE 2.0²²⁰, doenças de base (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo ativo, infarto prévio, acidente vascular cerebral prévio, cirurgia de revascularização miocárdica prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e insuficiência renal crônica).

O enquadramento de pacientes em condições clínicas de base foi feito conforme estabelecido pelas diretrizes vigentes. Assim, pacientes recebendo terapia anti-hipertensiva ou com pressão arterial acima de 140 mmHg para sistólica e/ou 90 mmHg para diastólica foram considerados hipertensos. O diabetes mellitus foi definido como o uso de antidiabéticos ou glicemia de jejum > 126 mg/dL ou glicemia aleatória > 200 mg/dL.²²¹ Colesterol total > 200 mg/dL, LDL-C > 130 mg/dL, triglicérides > 150 mg/dL e uso de hipolipemiantes foram definidos como dislipidemia.²²² Pacientes que fumaram ou pararam de fumar no último ano foram considerados fumantes. As demais variáveis clínicas foram confirmadas em prontuário médico prévio.

Durante a internação na UCO, também foram coletados dados a respeito das medicações em uso, como aspirina, inibidores P2Y2 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina 2 (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), nitratos, estatinas, digoxina, diuréticos, varfarina, anticoagulantes orais diretos (DOACs, do Inglês, *Direct Oral Anticoagulants*), heparina não fracionada ou convencional (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), inibidores da proteína IIb/IIIa, antiarrítmicos e agentes fibrinolíticos (alteplase ou tenecteplase).

No momento da alta, todos os pacientes e/ou responsáveis receberam orientação verbal, documento com data de agendamento da consulta de seguimento e coleta de novo exame laboratorial aos 60 (sessenta) dias da alta, prescrição médica seguindo as recomendações vigentes^{223,224} (sendo a estatina padronizada neste estudo a atorvastatina de 40-80 mg ao dia conforme protocolo institucional).

4.5.1 Parâmetros laboratoriais

As medidas bioquímicas de colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicérides foram determinadas nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar e sem a necessidade de realização de jejum utilizando-se a *Atellica Solution Immunoassay* (Siemens, Erlangen, Alemanha). A contagem de leucócitos total e monócitos foram realizados por meio do Analisador hematológico Penta XL 80 (Horiba, Kyoto, Japão).

A segunda amostra de sangue foi coletada na primeira consulta após a alta, utilizando-se as mesmas metodologias de análise. Neste momento, uma segunda RMH foi calculada, tendo sendo denominada RMH2. Assim, a variação da RMH (Δ RMH) foi estabelecida para todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, conforme especificado na fórmula abaixo:

$$\Delta\text{RMH} = \text{RMH2} - \text{RMH1}$$

4.5.2 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi obtida por meio de um ecocardiograma com Doppler bidimensional a cores, o qual foi realizado por ecocardiografistas experientes na UCO, durante o período da admissão.

4.5.3 Procedimentos realizados na internação

O HCFMRP-USP é um centro terciário de Cardiologia de alto volume, com instalações para ICP 24 horas por dia, sete dias por semana e equipe experiente em Cardiologia Intervencionista. O tratamento inicial das SCAs foi realizado seguindo as recomendações nacionais e internacionais. A indicação de intervenção coronariana percutânea assim como aspectos técnicos destes procedimentos como tamanho e tipo de cateter diagnóstico ou guia, *stent* direto ou pré-dilatação, seleção de dispositivo, aspiração de trombo e outra farmacoterapia adjuvante (incluindo antagonistas do receptor de glicoproteína IIb/IIIa) foram feitas a critério da equipe de hemodinâmica que assistia o caso. A maioria dos pacientes recebeu *stents* convencionais. A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) foi realizada com técnicas cirúrgicas padrão. A revascularização completa foi realizada quando possível

com condutos arteriais ou enxerto de veia safena. A decisão em casos complexos foi tomada pelo *Heart Team* do HCFMR-USP.

4.6 SEGUIMENTO

Foi realizado um seguimento prospectivo por meio de contato telefônico nos intervalos de 30, 60, 90 e 180 dias após a primeira avaliação ambulatorial ter sido completada. Todos os pacientes foram agendados para acompanhamento cardiológico eletivo de 60, 120 e 180 dias ou a qualquer momento em caso de sintomas. Além do contato telefônico aos pacientes, foi realizada revisão do prontuário eletrônico ou contato telefônico com os médicos assistentes se fosse necessário.

4.7 DESFECHOS

O desfecho primário do estudo foi um desfecho combinado de MACE composto por: mortalidade de origem cardiovascular, novo infarto agudo do miocárdio, novo acidente vascular encefálico isquêmico, nova revascularização coronariana não planejada e hospitalização por insuficiência cardíaca. O desfecho secundário analisado foi a mortalidade geral por todas as causas.

Para definição de cada um destes desfechos, foi considerada a Padronização para Eventos Cardiovasculares e Acidente Vascular Encefálico em Ensaio Clínicos (do Inglês, *Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials*, atualizado em 2017 pela *American Heart Association (AHA)* e pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos EUA²²⁵, bem como, a Quarta Definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio¹¹⁶. Estas publicações trazem critérios para definição dos eventos cardiovasculares.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se a comparação de sobrevida entre duas amostras pelo método de Freedman para estimativa do tamanho amostral. Com base em estudos prévios,^{176,226,227} considerou-se que a elevação da RMH acarretaria um aumento relativo de 50% no MACE ao longo do seguimento longitudinal (*hazard ratio* de 1,5); uma proporção de sujeitos com redução da RMH de 70% (controle), um poder de 80% (1

– β), um nível de significância de 5% (α). Para estes parâmetros, seria necessário incluir um total de 198 pacientes (138 pacientes no grupo com redução da RMH e 60 pacientes com manutenção ou elevação da RMH). Todos os dados foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa Excel[®] (Windows 2010) e, posteriormente, transportados eletronicamente para o programa Stata[®] para análise estatística.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliação do tipo de distribuição das variáveis. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão e aquelas com outro tipo de distribuição foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IQ). Para comparação entre duas variáveis quantitativas, utilizou-se o teste *t* de Student não pareado quando apresentassem uma distribuição normal e o teste não paramétrico de Mann-Whitney quando apresentassem outro tipo de distribuição. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e comparadas pelo teste do Qui-quadrado.

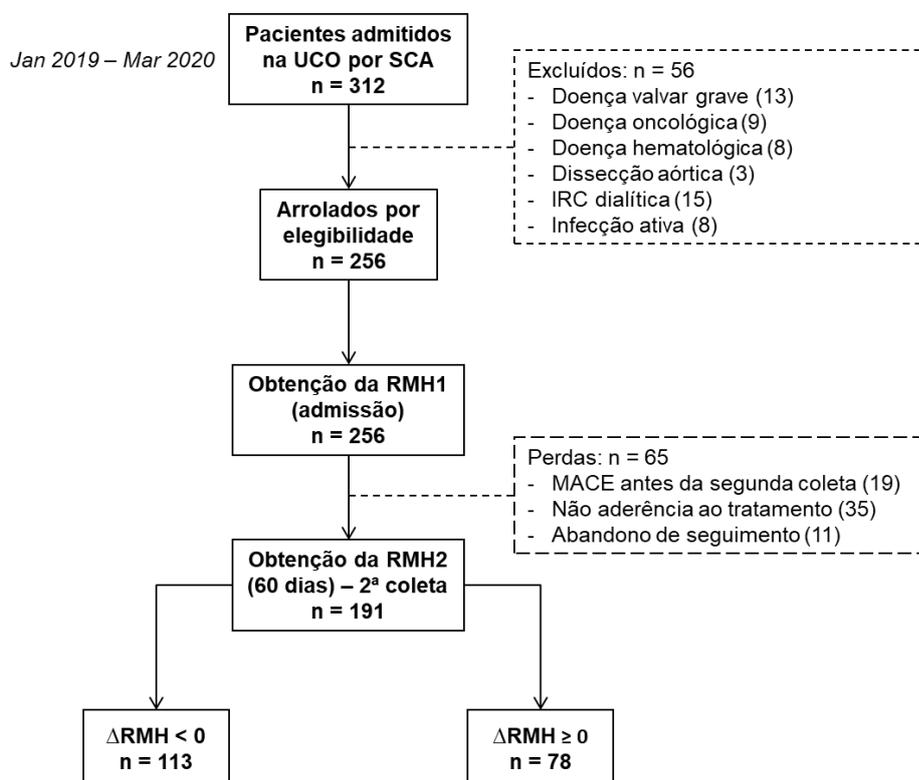
Para avaliação da acurácia da relação RMH em prever a ocorrência de MACE, foi determinada a área sob a curva (ASC) de Característica de Operação do Receptor (ROC) e o seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise de sobrevida foi realizada com a construção das curvas de Kaplan-Meier e da sua comparação pelo cálculo do *hazard ratio* (HR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% e por meio do teste de *log-rank*. Para avaliação da correlação entre duas variáveis quantitativas, foi utilizado o teste não paramétrico de Spearman. A análise multivariada foi realizada por meio da regressão de riscos proporcionais de Cox, na qual o *hazard ratio* para a ocorrência de MACE foi ajustado para o escore de GRACE ≥ 140 e pelo tipo de SCA. Para tais análises e construção dos gráficos, foi utilizado o *software* Stata 13.1 (College Station, Texas, EUA). Considerou-se um p-valor bicaudal menor que 0,05 como estatisticamente significativo em toda a análise.

5 RESULTADOS

5.1 CASUÍSTICA

No período compreendido por este estudo, 312 pacientes foram hospitalizados com diagnóstico de SCA. Durante a hospitalização inicial, 56 pacientes foram excluídos por apresentarem alguma doença inflamatória crônica, doença grave que diminua a expectativa de vida ou doença valvar concomitante. Desta forma, a relação RMH1 foi obtida em 256 pacientes. Na segunda etapa de avaliação ambulatorial, foram excluídos mais 65 pacientes, sendo que 19 apresentaram algum desfecho cardiovascular maior, inclusive mortalidade intra-hospitalar, após a admissão até a avaliação ambulatorial, 35 pacientes não tiveram aderência ao tratamento com estatina de alta potência e 11 pacientes não compareceram à consulta ambulatorial. Desta forma, 191 pacientes tiveram a mensuração da RMH2 (Figura 7).

Figura 7 – Gráfico do fluxo dos pacientes incluídos no estudo.



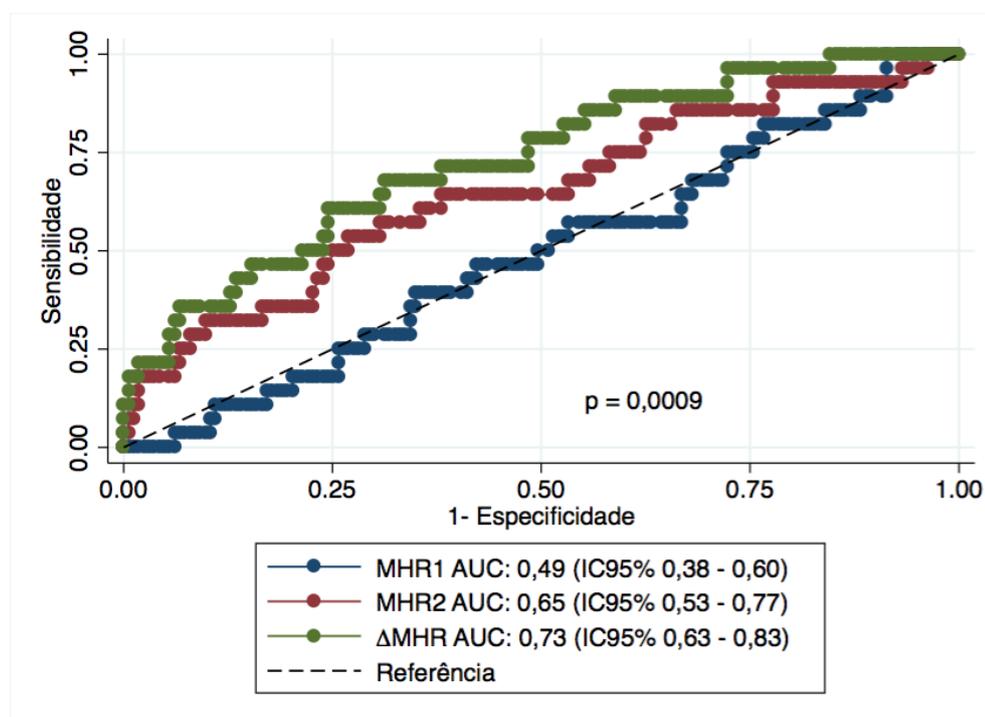
Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

UCO: unidade coronariana; SCA: síndrome coronariana aguda; IRC: insuficiência renal crônica; RMH1: relação monócitos/HDL-C da admissão; RMH2: relação monócitos/HDL-C após 60 dias. MACE: eventos cardiovasculares maiores. Δ RMH: variação da RMH.

5.2 DEFINIÇÃO DO MELHOR PONTO DE CORTE (*CUT-OFF*)

A análise da curva Característica de Operação do Receptor (ROC) mostrou que o Δ RMH apresentou uma acurácia prognóstica para predição de MACE com uma ASC de 0,73 (IC95% 0,63 – 0,83). Utilizando-se do Índice de Youden, foi definido como o melhor ponto de corte o valor de 0,36; com uma sensibilidade de 68% e uma especificidade de 69% (Figura 8). Por motivos práticos para facilitação da utilização deste marcador, foi optado por fazer uma aproximação deste valor de corte para 0,0 (zero), com uma acurácia de 0,68 (IC95% 0,59 – 0,77), sensibilidade de 71,4% (IC95% 51,3 – 86,8), especificidade de 64,4% (IC95% 56,6 – 71,7), valor preditivo positivo de 57,2% (IC95% 49,5 – 64,6), valor preditivo negativo 77,2% (IC95% 65,1 – 86,0). Desta forma, dividiu-se esta amostra de pacientes em dois grupos: um no qual a relação Δ RMH diminuiu e outro no qual esta relação aumentou durante a primeira avaliação ambulatorial após o evento agudo.

Figura 8 – Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) avaliando a acurácia prognóstica de cada índice (RMH1, RMH2 e Δ RMH) para determinação da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE).



Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

RMH1: relação monócitos/HDL-C 1; RMH2: relação monócitos HDL-C 2; Δ RMH: variação da relação monócitos/HDL-C; AUC: área sob a curva (do Inglês, *Area Under Curve*); IC: intervalo de confiança.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS DOIS GRUPOS DE PACIENTES

A amostra foi composta por um total de 191 indivíduos, sendo 113 no grupo Δ RMH < 0 (diminuição da RMH ao longo do seguimento) e 78 no grupo Δ RMH \geq 0 (aumento da RMH ao longo do seguimento), sendo que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos acerca das características demográficas e clínicas (gênero, idade, fatores de risco, tempo de internação e escores de gravidade), como poder ser observado na Tabela 2.

Os pacientes apresentaram uma idade média de 62 anos, sendo a maioria do sexo masculino (64% no grupo Δ RMH < 0 vs. 60% no grupo Δ RMH \geq 0). Acerca dos fatores de risco tradicionais, boa parcela dos participantes era previamente hipertensa (74% no grupo Δ RMH < 0 vs. 78% no grupo Δ RMH \geq 0), diabéticos (45% no grupo Δ RMH < 0 vs. 32% no grupo Δ RMH \geq 0), dislipidêmicos (31% no grupo Δ RMH < 0 vs. 28% no grupo Δ RMH \geq 0) e tabagistas ativos (38% no grupo Δ RMH < 0 vs. 43% no

grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$). Em relação aos antecedentes especificamente cardiovasculares, cerca de um terço já havia sofrido ao menos um IAM prévio (29% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 33% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), ao menos 5% um AVE prévio (6% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 5% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), alguns já haviam passado por CRVM (6% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 8% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), ACTP prévia (17% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 21% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), e pelo menos 15% já eram portadores de IC (15% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 21% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$). A mediana de pontuação para o escore de GRACE 2.0 foi 113 (IQ 93 – 130) no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ e 121 (IQ 100 – 140) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,100$. O escore de GRACE 2.0 foi ≥ 140 pontos (alto risco) em 20 pacientes (18%) no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. em 21 pacientes (27%) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,127$.

Tabela 2 – Caracterização basal dos grupos.

Características	$\Delta\text{RMH} < 0$	$\Delta\text{RMH} \geq 0$	<i>p</i>
	(n = 113)	(n = 78)	
Gênero masculino; n (%)	73 (64)	47 (60)	0,541
Idade (anos); média \pm DP	62 \pm 11	62 \pm 13	0,966
Fatores de Risco; n (%)			
Hipertensão arterial	84 (74)	61 (78)	0,539
Diabetes mellitus	45 (39)	32 (41)	0,868
Dislipidemia	36 (31)	22 (28)	0,589
Tabagismo ativo	44 (38)	34 (43)	0,520
IAM prévio	33 (29)	26 (33)	0,544
AVE prévio	7 (6)	4 (5)	0,756
CRVM prévia	7 (6)	7 (8)	0,469
ACTP prévia	20 (17)	17 (21)	0,481
DPOC	4 (3)	2 (2)	0,704
Insuficiência cardíaca	17 (15)	17 (21)	0,231
Fibrilação atrial	9 (7)	6 (7)	0,945
IRC não dialítica	21 (18)	14 (17)	0,911

continua

Características	conclusão		
	$\Delta\text{RMH} < 0$ (n = 113)	$\Delta\text{RMH} \geq 0$ (n = 78)	p
Tempo de internação (dias); mediana (IQ)	4 (3 - 7)	5 (4 - 9)	0,216
Escores de risco			
GRACE 2.0, mediana (IQ)	113 (93 - 130)	121 (100 - 140)	0,100
SAPS III, mediana (IQ)	35 (32 - 39)	36 (32 - 42)	0,143
GRACE 2.0 \geq 140 pontos, n (%)	20 (18)	21 (27)	0,127

Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

DP: desvio-padrão; IQ: intervalo interquartil; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência renal crônica; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

5.4 CARACTERIZAÇÃO CARDIOVASCULAR E BIOQUÍMICA À ADMISSÃO

Na análise dos parâmetros cardiovasculares, bem como nos exames de admissão, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, à exceção dos monócitos que apresentou uma contagem maior no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ ($p < 0,05$), conforme pode ser observado na Tabela 3.

A maioria das admissões foi por IAM com supradesnível do seguimento ST (IAMCSST), sendo 56% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 65% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,269$. Quanto à classificação de Killip, a maior parte dos pacientes foi classificado como I, sendo 81% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 71% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$, com poucos Killip IV (5% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 7% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$); $p = 0,368$. Menos de 10% apresentou PCR à admissão (3% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 8% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$); $p = 0,368$. A mediana de pressão arterial foi 123 mmHg (IQ 107 – 133) no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 120 mmHg (IQ 108 – 140) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$, $p = 0,996$. A FC à admissão foi de 78 bpm (IQ 69 – 87) no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 78 bpm (IQ 69 – 87) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,887$.

A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi similar entre os dois grupos (52% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 53% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$); $p = 0,6$. Na angiografia coronariana, não houve diferença em relação ao padrão de comprometimento coronariano entre os dois grupos. Uniarteriais foram 29% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 34% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$, biarteriais 30% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 32%

no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ e triarteriais 36% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 33% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,256$.

Em relação aos exames bioquímicos, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as medianas de creatinina, hemoglobina, glicemia, LDL-C, HDL-C e triglicérides. No entanto, a contagem de monócitos foi superior no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$, com 500 células/mm³ (IQ 400 – 700), vs. 400 células/mm³ (IQ 300 – 500) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p < 0,001$.

Tabela 3 – Caracterização cardiovascular e bioquímica dos grupos na admissão.

			continua
Características	$\Delta\text{RMH} < 0$ (n = 113)	$\Delta\text{RMH} \geq 0$ (n = 78)	<i>p</i>
Classificação da SCA; n (%)			0,269
Angina instável	19 (16)	14 (17)	
IAMSSST	30 (26)	13 (16)	
IAMCSST	64 (56)	51 (65)	
Classificação Killip; n (%)			0,368
I	92 (81)	56 (71)	
II	13 (11)	12 (15)	
III	2 (1)	4 (5)	
IV	6 (5)	6 (7)	
PCR na admissão; n (%)	4 (3)	7 (8)	0,368
PAS (mmHg); mediana (IQ)	123 (107 - 133)	120 (108 - 140)	0,996
FC (bpm); mediana (IQ)	78 (69 - 90)	78 (69 - 87)	0,887
FEVE (%); mediana (IQ)	52 (43 - 58)	53 (42 - 57)	0,600
Angiografia; n (%)			0,256
Sem lesões coronarianas	5 (4)	0 (0)	
Uniarterial	33 (29)	27 (34)	
Biarterial	34 (30)	25 (32)	
Triarterial	41 (36)	26 (33)	

Características	conclusão		
	$\Delta\text{RMH} < 0$ (n = 113)	$\Delta\text{RMH} \geq 0$ (n = 78)	p
Exames laboratoriais; mediana (IQ)			
Creatinina (mg/dL)	1,08 (0,92-1,30)	1,08 (0,85-1,24)	0,694
Hemoglobina (g/dL)	13,7 (12,4-15,5)	13,8 (12,0-15,3)	0,608
Glicemia (mg/dL)	115 (102-160)	123 (99-177)	0,956
LDL-colesterol (mg/dL)	103 (76-128)	96 (73-126)	0,646
HDL-colesterol (mg/dL)	34 (30-39)	37 (30-41)	0,078
Triglicérides (mg/dL)	124 (93-179)	126 (94-170)	0,819
Monócitos (contagem x mm ³)	500 (400-700)	400 (300-500)	0,000

Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

IQ: intervalo interquartil; SCA: síndrome coronariana aguda; PCR: parada cardiorrespiratória; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LDL: lipoproteína de baixa densidade (do Inglês, *Low-density Lipoprotein*); HDL: lipoproteína de alta densidade (do Inglês, *High-density Lipoprotein*).

5.5 TRATAMENTO RECEBIDO DURANTE A INTERNAÇÃO POR SCA

Acerca do tratamento recebido durante a internação, seja ele medicamentoso seja intervencionista, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 4).

Todos os pacientes receberam aspirina, 97% receberam inibidores P2Y12, mais de 80% utilizaram betabloqueadores, a maioria recebeu IECA (72% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 74% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$). Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) foi dado a 20% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 24% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) foram ministrados a 16% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 21% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$, cerca de um terço recebeu nitratos (31% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 34% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), 10% utilizaram varfarina e uma minoria recebeu DOACs (4% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 3% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$). A quase totalidade recebeu estatina de alta potência (99% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 97% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$).

Quanto ao tratamento intervencionista, mais de 60% foram submetidos à angioplastia coronária (64% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 74% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), menos de 10% utilizaram trombolíticos (6% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 8% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$) e uma minoria foi submetida à cirurgia de revascularização miocárdica (1% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 6% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$).

Tabela 4 – Tratamento recebido durante a internação por SCA.

Tratamento recebido	$\Delta\text{RMH} < 0$ (n = 113)	$\Delta\text{RMH} \geq 0$ (n = 78)	p
Medicamentos; n (%)			
Aspirina	113 (100)	78 (100)	1,000
Inibidores P2Y12	110 (97)	76 (97)	0,969
Betabloqueador	99 (87)	64 (82)	0,286
Inibidores da ECA	82 (72)	50 (64)	0,213
BRA	23 (20)	19 (24)	0,511
BCC	19 (16)	17 (21)	0,387
Nitrato	36 (31)	27 (34)	0,690
Estatina	112 (99)	76 (97)	0,359
Varfarina	12 (10)	8 (10)	0,936
DOACs	5 (4)	3 (3)	0,844
Intervenções; n (%)			
Angioplastia coronária	73 (64)	58 (74)	0,153
Trombolítico	7 (6)	7 (8)	0,469
CRVM	2 (1)	5 (6)	0,093

Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

SCA: síndrome coronariana aguda; ECA: enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor AT_1 da angiotensina II; BCC: bloqueador do canal de cálcio; DOAC: anticoagulantes orais diretos (do Inglês, *direct oral anticoagulants*); CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

5.6 TRATAMENTO AMBULATORIAL E RELAÇÃO MONÓCITOS/HDL-C

Na análise do tratamento recebido em nível ambulatorial, bem como no tempo entre as coletas de sangue, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que 100% utilizaram aspirina, betabloqueadores e estatinas de alta potência. Mais de 90% dos pacientes utilizaram IECA ou BRA (93% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 91% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$), a quase totalidade utilizou inibidores P2Y12 (100% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 98% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$) e uma minoria utilizou anticoagulantes (10% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 12% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$). A mediana do tempo entre as coletas de sangue após a alta hospitalar foi de 71 dias (IQ 50 – 93) no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ e de 66 dias (IQ 39 – 93) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 1$; $p = 0,226$ (Tabela 5).

No entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre a RMH1 e a RMH2, como pode ser observado na Tabela 5. A mediana da RMH1 no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ foi de 15 (IQ 12 – 21) vs. 11 (IQ 8 – 15) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,0001$. Já a mediana da RMH2 foi de 11 (IQ 8 – 15) no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 13 (IQ 9 – 19) no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p = 0,0008$.

Tabela 5 – Tratamento ambulatorial e relação monócitos/HDL-C.

Características	$\Delta\text{RMH} < 0$ (n = 113)	$\Delta\text{RMH} \geq 0$ (n = 78)	p
Tratamento ambulatorial; n (%)			
Aspirina	113 (100)	78 (100)	1,000
IECA / BRA	106 (93)	71 (91)	0,469
Betabloqueador	113 (100)	78 (100)	1,000
Inibidor P2Y12	113 (100)	77 (98)	0,228
Estatina de alta potência	113 (100)	78 (100)	1,000
Anticoagulantes	12 (10)	10 (12)	0,640
Tempo entre coletas; mediana (IQ)	71 (50 - 93)	66 (39 - 93)	0,226
Variações da RMH; mediana (IQ)			
RMH 1 (admissão)	15 (12 - 21)	11 (8 - 15)	0,0001
RMH 2 (seguimento)	11 (8 - 15)	13 (9 - 19)	0,0008

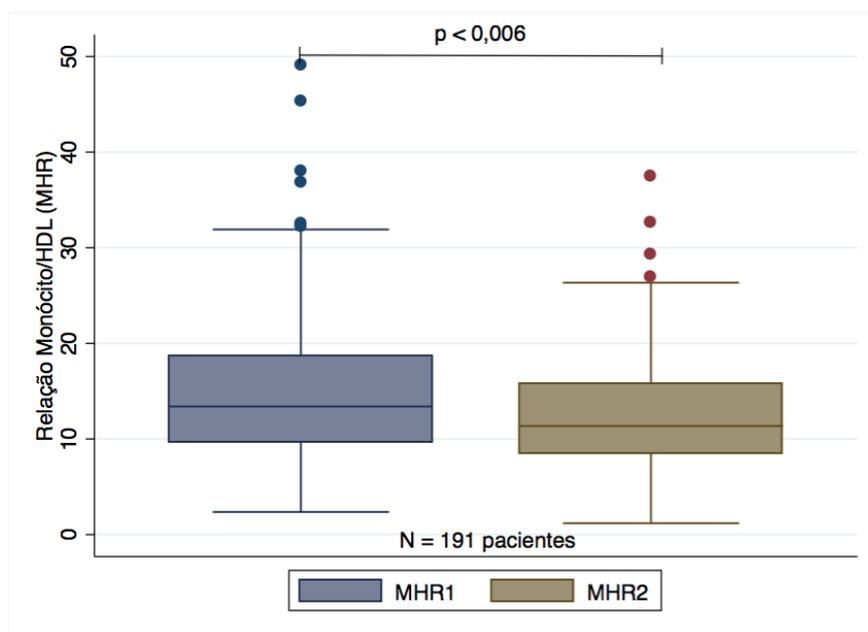
Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

IQ: intervalo interquartil; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II; RMH: relação monócitos/HDL-colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidade (do Inglês, *high-density lipoprotein*).

Na Figura 9, levando em conta todos os 191 pacientes, é possível observar que a RMH apresentou um decréscimo geral durante o seguimento ambulatorial, sendo tal diminuição estatisticamente significativa entre a RMH1 [13; (IQ 10 – 19)] vs. a RMH2 [11; (IQ 9 – 16)]; $p < 0,006$.

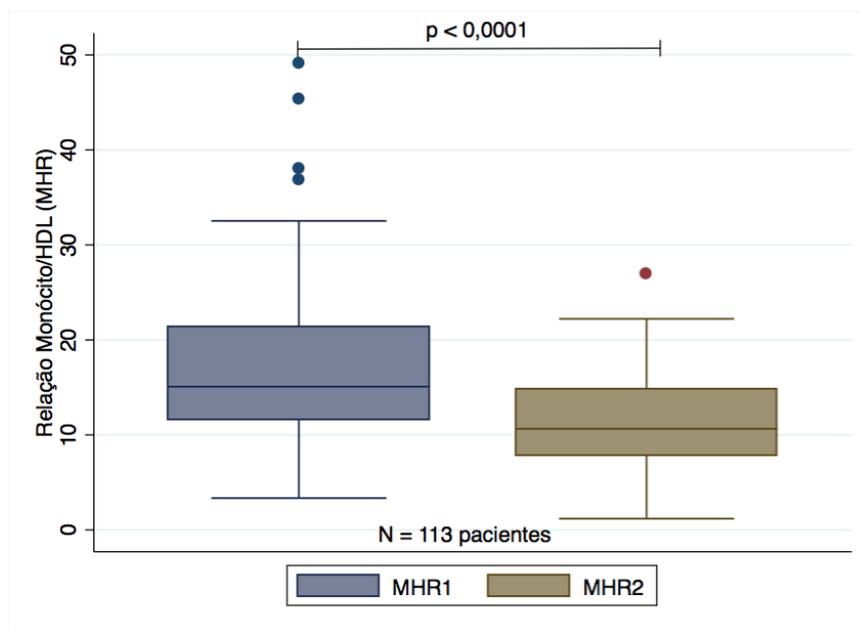
Quando observado separadamente, ocorre uma queda da RMH1 para RMH2 no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$, com mediana de 15 (IQ 12 – 21) para 11 (IQ 8 – 15); $p < 0,0001$, demonstrado na Figura 10. Já no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ (Figura 11), podemos observar um aumento da RMH1 para a RMH2, com mediana de 11 (IQ 8 – 15) para 13 (IQ 9 – 19); $p < 0,0001$.

Figura 9 – Gráfico do tipo box-plot comparando a RMH1 e RMH2 entre todos os pacientes incluídos no estudo.



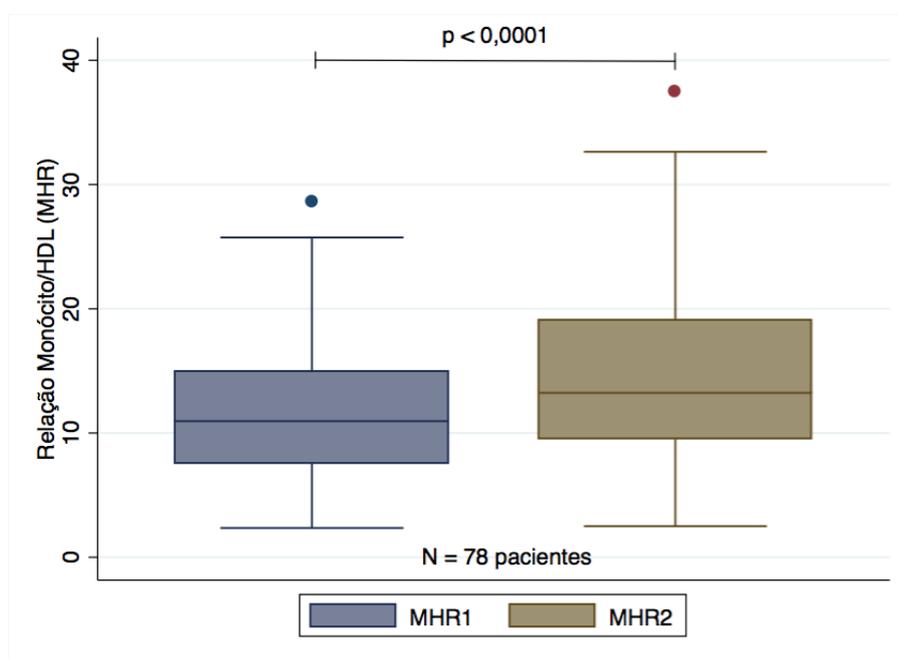
Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

Figura 10 – Gráfico do tipo box-plot comparando a relação RMH1 e RMH2 no grupo de pacientes com redução desta relação durante o seguimento ($\Delta RMH < 0$).



Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

Figura 11 – Gráfico do tipo box-plot comparando a relação RMH1 e RMH2 no grupo de pacientes com aumento desta relação durante seguimento ($\Delta\text{RMH} \geq 0$).



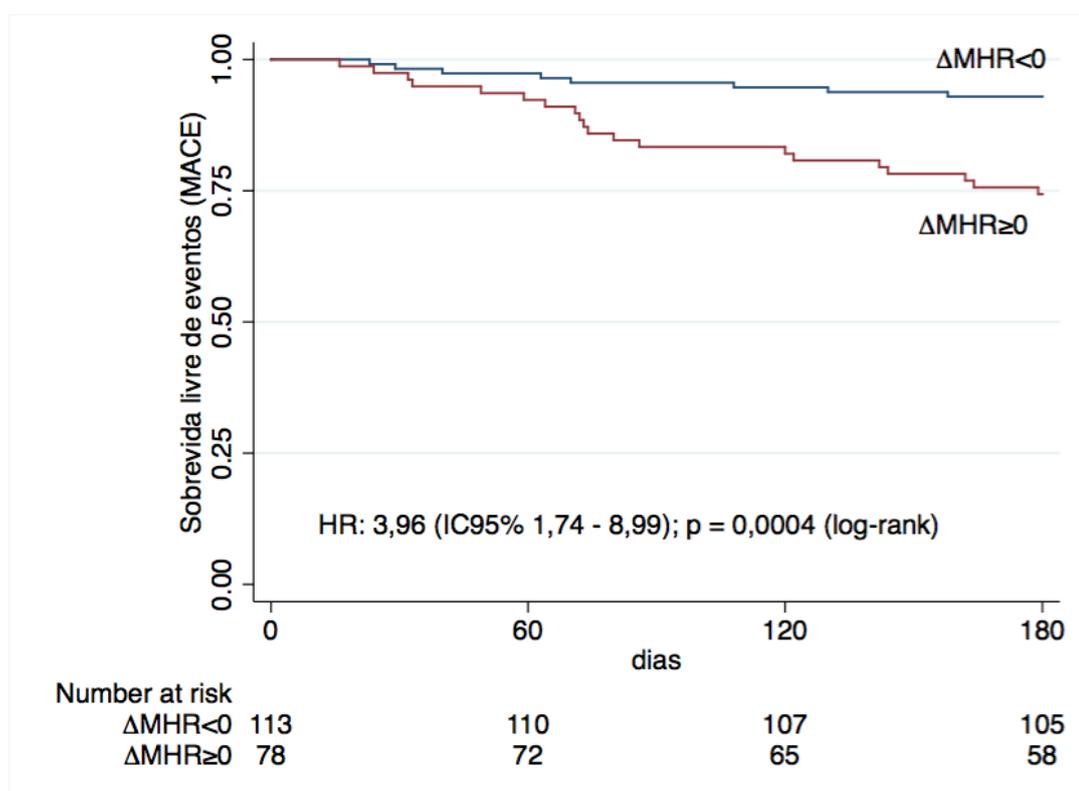
Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

5.7 DESFECHOS E ANÁLISE DE SOBREVIDA

Durante o acompanhamento de 180 dias, na análise do desfecho composto, a prevalência de MACE ocorreu com mais frequência no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$, com 22% dos integrantes sofrendo um evento ao longo do tempo em relação a 7% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$; $p = 0,003$. Na análise dos desfechos individuais, 0% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 6% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ para mortalidade cardiovascular; $p < 0,011$, 3% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 2% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ para nova SCA; $p = 1,000$, 0% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 0% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ para AVE; $p = 1,000$, 2% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 8% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ para insuficiência cardíaca; $p = 0,094$ e 0% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 3% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ para nova revascularização; $p = 0,066$. Em relação ao desfecho secundário, a mortalidade geral foi 0% no grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ vs. 10% no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$; $p < 0,001$. Estes achados podem ser observados na Tabela 6.

Em relação à análise de sobrevida, utilizando-se das curvas de Kaplan-Meier, observou-se um aumento estatisticamente significativo de MACE no grupo $\Delta\text{RMH} \geq 0$ em relação ao grupo $\Delta\text{RMH} < 0$ [HR: 3,96; (IC95% 1,74 – 8,99)]; $p = 0,0004$ (Figura 12).

Figura 12 – Curvas de Kaplan-Meier avaliando a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores (MACE) de acordo com o Δ RMH.



Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

Δ RMH: variação da relação monócitos/HDL-C. HR: razão de risco (do Inglês, *hazard ratio*); IC: intervalo de confiança.

Análise comparativa das diferentes curvas de Característica de Operação do Receptor (ROC), Figura 8, mostrou que a Δ RMH apresentou a melhor acurácia prognóstica para predição de eventos cardiovasculares maiores em relação à RMH2 e RMH1 isoladamente com ASC, respectivamente, de 0,73 (IC95% 0,63 – 0,83); 0,65 (IC95% 0,53 – 0,77) e 0,49 (IC95% 0,38 – 0,60); p = 0,0009. Quanto utilizada somente a RMH1 para predição de eventos cardiovasculares maiores durante a hospitalização (n = 256 pacientes), observa-se um incremento de sua acurácia com ASC de 0,63 (IC95% 0,44 – 0,81); contudo, ainda inferior à acurácia da Δ RMH.

Tabela 6 – Desfechos apresentados no seguimento prospectivo.

Eventos	$\Delta\text{RMH} < 0$ (n = 113)	$\Delta\text{RMH} \geq 0$ (n = 78)	p
Desfecho primário; n (%)			
MACE (composto)	8 (7)	17 (22)	0,003
Mortalidade cardiovascular	0 (0)	5 (6)	0,011
Nova SCA	4 (3)	2 (2)	1,000
AVE	1 (0)	0 (0)	1,000
Insuficiência cardíaca	3 (2)	7 (8)	0,094
Nova revascularização	0 (0)	3 (3)	0,066
Desfecho secundário, n (%)			
Mortalidade geral	0(0)	8(10)	0,0006

Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

MACE: eventos adversos cardiovasculares maiores (do Inglês, *major adverse cardiovascular events*); SCA: síndrome coronariana aguda; AVE: acidente vascular encefálico.

A população do estudo foi dividida em percentis (P) com base nos valores da ΔRMH (P1: $\leq -5,93$; P2: $-5,94$ a $-1,58$; P3: $-1,59$ a $2,11$; P4: $> 2,11$). O teste geral de comparação múltipla entre os percentis pode ser observado na Tabela 7. Na análise de sobrevida por meio das curvas de Kaplan-Meier, é possível observar que não há diferença na sobrevida quando comparados os grupos P1 e P2; $p = 0,615$ e os grupos P3 e P4; $p = 0,573$ (Figura 13). No entanto, quando comparados P1 e P3; $p = 0,027$; P1 e P4; $p = 0,005$; P2 e P3; $p = 0,047$ e P2 e P4; $p = 0,007$; há diferença estatisticamente significativa, refletindo que a análise dicotômica foi de fato a melhor maneira para análise do ΔRMH .

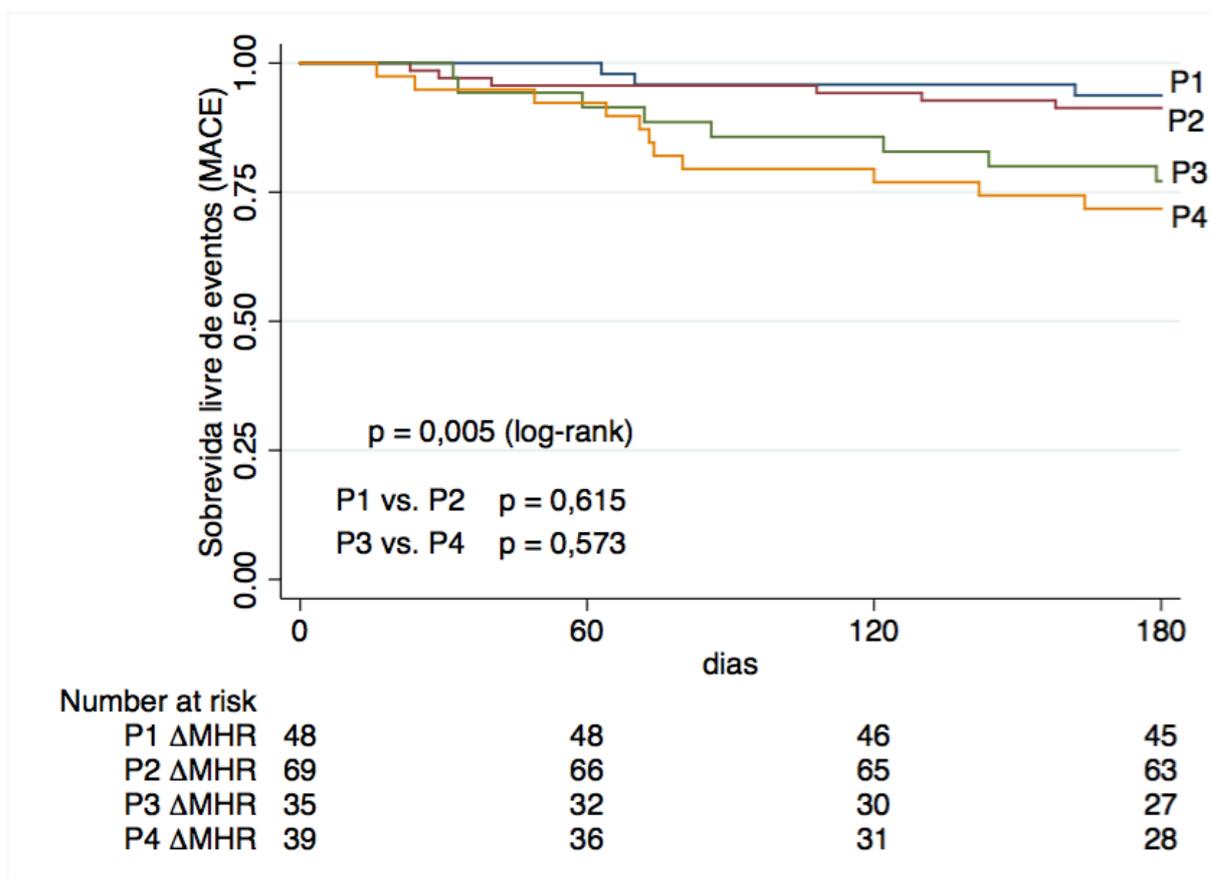
Tabela 7 – Teste geral de comparação múltiplas entre os percentis para análise de sobrevida livre de eventos por meio da análise de sobrevida.

Comparações	p = 0,005 (comparação múltipla)
P1 vs. P2	p = 0,615
P3 vs. P4	p = 0,573
P1 vs. P3	p = 0,027
P1 vs. P4	p = 0,005
P2 vs. P3	p = 0,047
P2 vs. P4	p = 0,007

Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

P1: Percentil 1 ($\leq -5,93$); P2: Percentil 2 ($-5,94$ a $-1,58$); P3: Percentil 3 ($-1,59$ a $2,11$); P4: Percentil 4 ($> 2,11$).

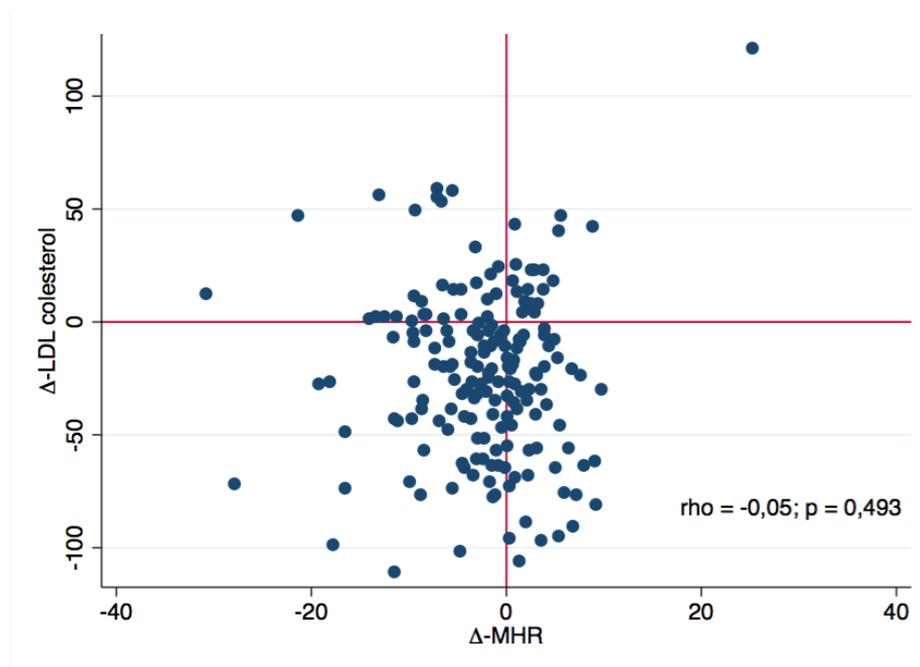
Figura 13 – Curvas de Kaplan-Meier avaliando a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores (MACE) de acordos com os valores dos percentis do Δ RMH.



Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

P1: Percentil 1 ($\leq -5,93$); P2: Percentil 2 ($-5,94$ a $-1,58$); P3: Percentil 3 ($-1,59$ a $2,11$); P4: Percentil 4 ($> 2,11$). Δ RMH: variação da relação monócitos/HDL-C.

Não foi observada correlação entre a Δ RMH e a variação do LDL-colesterol (Δ LDL-C) analisado também nestes mesmos dois momentos ($\rho = -0,05$; $p = 0,493$).

Figura 14 – Gráfico de dispersão avaliando a correlação entre Δ LDL-C e Δ RMH.

Fonte: Dados coletados pelo autor (2019-2020).

Δ RMH: variação da relação monócitos/HDL-C. Δ LDL-C: variação da lipoproteína de baixa densidade.

Na análise multivariada ajustada para um escore de GRACE 2.0 \geq 140 pontos e para o tipo de síndrome coronariana aguda, o Δ RMH \geq 0 continuou sendo um preditor independente de eventos cardiovasculares maiores [HR: 3,80; (IC95% 1,66 – 8,67); $p = 0,002$].

Análise prognóstica para definição da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) mostrou que a Δ RMH \geq 0 apresentou uma maior acurácia [ASC 0,68; (IC95% 0,59 – 0,77)] comparado com o escore de GRACE \geq 140 pontos [ASC 0,56; (IC95% 0,47 – 0,66)], $p = 0,07$. Contudo, o uso combinado da Δ RMH \geq 0 associado ao GRACE \geq 140 pontos [ASC 0,66; (IC95% 0,57 – 0,74)] não mostrou efeito incremental em relação à análise do Δ RMH \geq 0 isoladamente, $p = 0,481$.

6 DISCUSSÃO

O modelo inicial para a previsão de doenças coronárias e regressão aterosclerótica usando a avaliação do nível de HDL-C e a contagem de monócitos do sangue periférico foi derivado de um estudo mostrando que a regressão significativa no volume da placa após a terapia com pravastatina foi associada a uma elevação simultânea do HDL-colesterol sérico ($\beta = -0,56$) e uma diminuição na contagem de monócitos sanguíneos ($\beta = 0,23$). A variação do HDL-C e a variação na contagem de monócitos foram preditores independentes da mudança do volume da placa coronária sem afetar um ao outro.²⁰⁰

A RMH também é preditor independente de mortalidade em 30 dias no contexto do AVE, com valor de corte ideal de 17,52 (IC95% 0,95 – 0,98); $p < 0,001$, confirmando, mais uma vez, o papel desta relação na predição de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco.²¹¹

Valores mais elevados da RMH foram encontrados em pacientes hipertensos não tratados recém-diagnosticados quando em comparação com indivíduos saudáveis, enquanto que níveis da RMH foram correlacionados positivamente com o índice de rigidez aórtica ($r = 0,294$) e negativamente com o índice de distensibilidade aórtica ($r = -0,281$). Embora essas correlações não fossem fortes devido ao tamanho relativamente pequeno do estudo, os autores sugeriram que, em pacientes com hipertensão essencial, a RMH pode atuar como um preditor independente do índice de rigidez aórtica e distensibilidade.²²⁸

Os valores da RMH pré-operatórios e os níveis de PCRas foram significativamente maiores em pacientes que desenvolveram fibrilação atrial durante os primeiros sete dias após a cirurgia de revascularização do miocárdio em comparação com aqueles que permaneceram em ritmo sinusal normal. A ocorrência de FA no pós-operatório [OR 11,5; (IC95% 1,25 – 106,7)], bem como a mortalidade [OR, 1,87, (IC95% 1,33 – 2,63)] no período pós-operatório foram associados a um alto valor pré-operatório da RMH, e, assim, foi sugerido que esta relação poderia prever eventos adversos após CRVM.²²⁹

Esta investigação mostrou que o Δ RMH foi um preditor de eventos cardiovasculares maiores após um episódio de síndrome coronariana aguda. Este é o primeiro estudo a propor e avaliar a Δ RMH na predição de eventos cardiovasculares maiores após uma SCA; visto que os estudos anteriores avaliaram somente a relação

RMH isolada durante a internação. Pelo nosso conhecimento, este também é o primeiro estudo a avaliar a RMH no contexto de todos os tipos de SCAs e não somente para o IAMCSST.

Ao avaliar todos os pacientes que concluíram a pesquisa, a RMH sofre um decréscimo geral durante o seguimento ambulatorial. Este seria o comportamento esperado para esta relação; visto que, na fase aguda da SCA, espera-se observar uma maior atividade inflamatória,²⁰¹⁻²⁰³ que, posteriormente, se reduz com a aderência ao tratamento medicamentoso, especialmente no que diz respeito ao uso de estatinas de alta potência (requisito para permanência no estudo), reforçando seus efeitos pleiotrópicos.^{26,176} Contudo, como observado em nosso estudo, em um subgrupo importante de pacientes (41% em nossa casuística), a redução desta relação não foi observada, e isto acabou conferindo um maior risco de eventos cardiovasculares maiores a este subgrupo.

Ao separar os indivíduos em dois grupos, ainda que todos tenham recebido o mesmo tratamento e haja boa homogeneidade acerca das características demográficas, fatores de risco, tipo de SCA e intervenções adotadas, um subgrupo ainda apresenta aumento desta relação ao longo do seguimento ($\Delta\text{RMH} \geq 0$), fortalecendo a hipótese de que exista um risco residual^{162,164} responsável por conferir maiores taxas MACE neste subgrupo de pacientes.

A RMH obtida na admissão de pacientes com IAMCSST vem sendo reportada como um bom preditor de desfechos cardiovasculares. Contudo, pelo nosso conhecimento, os estudos avaliaram somente a RMH isolada obtida durante a admissão de pacientes com IAMCSST. Nenhum estudo avaliou se a variação desta relação (ΔRMH) seria um melhor preditor destes eventos. No entanto, a tendência temporal deste marcador, expressa pela ΔRMH , teve uma acurácia maior do que uma medida isolada em nosso estudo com uma ASC de 0,73 (IC95% 0,63 – 0,83) comparado com a RMH isolada obtida durante a hospitalização (RMH1) com uma ASC de 0,63; (IC95% 0,44 – 0,81) ou com a RMH isolada obtida durante o seguimento ambulatorial (RMH2) com uma ASC de 0,65; (IC 95% 0,53 – 0,77).

Karataş et al. avaliaram a RMH em pacientes admitidos por IAMCSST e submetidos à angioplastia primária como tendo uma sensibilidade de 88,5% e uma especificidade de 49,5% (ASC de 0,756; $p < 0,01$), para predição de MACE em longo prazo e sensibilidade de 60,5% com especificidade de 65,6% (ASC de 0,639; $p < 0,01$) para MACE intra-hospitalar.²³⁰ De modo semelhante, Açıkgöz et al. se propuseram a

avaliar a RMH como preditora de eventos cardiovasculares em pacientes acometidos por IAMCSST. A RMH também foi um preditor independente de mortalidade em longo prazo [HR de 2,048; (IC95% 1,225 – 4,091)]; $p = 0,014$. Por meio das curvas de Kaplan-Meier, observou-se uma maior ocorrência de MACE no intra-hospitalar e no seguimento de 5 anos com os valores mais elevados da RMH.¹⁴⁵

Como método de simplificação, a Δ RMH pode ser avaliada como uma variável dicotômica, separando os pacientes em dois grupos distintos: os que evoluem com redução deste índice daqueles que apresentam um aumento desse. A tendência de aumento (Δ RMH ≥ 0), a despeito da terapia medicamentosa otimizada após uma SCA, conferiu um risco quase 4 (quatro) vezes maior da ocorrência de MACE durante um seguimento prospectivo de 180 dias [HR de 3,96; (IC95% 1,74 – 8,99)]; $p = 0,0004$ em nosso estudo clínico.

Quando avaliado o desfecho composto (MACE), a ocorrência de eventos foi substancialmente maior no grupo Δ RMH ≥ 0 do que no grupo Δ RMH < 0 (22% vs. 7%; $p = 0,003$). Ao analisarmos os desfechos individuais, a taxa de eventos estatisticamente significativa se mantém para mortalidade geral (10% vs. 0%; $p = 0,0006$) e mortalidade cardiovascular (6% vs. 0%; $p = 0,01$), mas não para ocorrência de nova SCA ($p = 1,0$), AVE ($p = 1,0$), desenvolvimento de IC ($p = 0,09$) ou necessidade de nova revascularização ($p = 0,06$), achado provavelmente atribuído ao tamanho amostral insuficiente para avaliação destes desfechos isolados. Outro aspecto importante é que a Δ RMH ≥ 0 também se reflete na mortalidade por todas as causas, corroborando o papel da inflamação avaliada por este marcador em outras patologias, como já demonstrado em diversas pesquisas.^{208,211,212}

Embora a maioria dos trabalhos tenha dividido a RMH em tercis ou quartis, em nosso estudo, a análise de sobrevida por meio das curvas de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores de acordo com os quartis da Δ RMH mostrou que a análise agrupada de forma dicotômica foi a melhor forma de utilizar esta relação.

Em pacientes com SCA que tinham valores elevados da RMH, a ocorrência de MACE intra-hospitalar e de longo prazo foi 1,4 vezes maior em comparação com pacientes com SCA com um valor da RMH mais baixo. Nesses sujeitos, a associação entre altos valores da RMH e MACE hospitalar mostrou um HR de 1,41 (IC 95%, 1,14 – 1,73) e um HR de 1,44 com MACE de longo prazo (IC95% 1,23 – 1,68).¹⁷⁶

Çiçek et al. avaliaram a relação entre a RMH na admissão com mortalidade em curto e longo prazo entre pacientes com IAMCSST tratados com ICP primária bem-sucedida. Uma alta RMH foi associada de forma independente a um aumento da mortalidade intra-hospitalar e de longo prazo, e a uma permanência hospitalar mais longa. Um alto RMH foi um dos mais fortes preditores independentes para uma menor sobrevida.²³¹

No cenário de pacientes com IAMCSST, a RMH se mostrou como preditor independente de trombose definitiva de *stent* após intervenção coronária percutânea (ICP). Na análise de regressão de Cox, ajustada para outros fatores, ter uma RMH no terceiro tercil conferiu um risco 2,2 vezes maior de trombose de *stent* ($p < 0,001$).²⁰²

A RMH foi correlacionada positivamente com a dosagem de PCRas ($r = 0,394$) e com a pontuação pelo SYNTAX *escore* ($r = 0,333$), sendo que acompanhamento intra-hospitalar e de longo prazo para ocorrência de MACE (com análise de sobrevida de Kaplan-Meier) mostrou que estes eventos tendem a ocorrer com mais frequência no tercil que contém os maiores valores de RMH, sendo este um preditor independente de mortalidade cardiovascular após SCAs (após ajuste para outros fatores).¹⁷⁶ Além disso, cada elevação de unidade da RMH foi associada com um incremento de 8,3% no risco de alta pontuação SYNTAX [OR 1,08; (IC95% 1,06 – 1,11)].²³²

No entanto, metanálise publicada em 2020, avaliando a associação entre RMH e MACE entre pacientes com IAMCSST submetidos à intervenção coronária percutânea primária, identificou 3 estudos envolvendo 2793 pacientes. Ficou demonstrado que, em pacientes com IAMCSST submetidos à ICP primária, uma alta RMH na admissão esteve associada a uma mortalidade hospitalar significativamente maior [RR 4,71; (IC95% 2,36 – 9,39)]; $p < 0,00001$ e à ocorrência de MACE intra-hospitalar [RR 1,90; (IC95% 1,44 – 2,50)]; $p < 0,00001$. No entanto, esta associação não foi observada na mortalidade em longo prazo.²³³

Em nossa investigação, a segunda relação (RMH2) foi obtida no primeiro retorno ambulatorial, aproximadamente entre 66-71 dias após a admissão hospitalar. Contudo, não existe uma definição de qual seria o tempo mais adequado para esta segunda mensuração.

A fim de conhecer os potenciais efeitos do tratamento com estatinas em dose alta na expressão proteica de monócitos circulantes em pacientes com SCA, um grupo de pesquisadores realizou uma análise proteômica dessas células em 25 pacientes

com SCA sem supradesnível do segmento ST que foram randomizados no quarto dia após a admissão, para receber atorvastatina 80 mg/dia (n = 14) ou tratamento convencional (n = 11) por dois meses. A expressão de 20 proteínas foi modificada no grupo atorvastatina, destacando-se a normalização da expressão de proteínas que modulam a inflamação e trombose.²³⁴ Estudo com a rosuvastatina na dose de 40 mg/dia resultou em efeitos semelhantes.²³⁵

Estudo utilizando a colchicina em pacientes admitidos por SCA, dentro das primeiras 8 horas de sintomas, reduziu significativamente os níveis IL-1 β (tanto dentro de monócitos quanto secretado por estes), em comparação com níveis pré-tratamento, bem como reduziu significativamente os níveis de mRNA da pró-caspase-1 em 57,7% e proteína caspase-1 secretada em 30,2% em comparação com pacientes que receberam placebo, levantando a hipótese de que os monócitos de pacientes com SCA estão “preparados” para secretar citocinas inflamatórias e a colchicina suprime, de forma aguda e marcante, a atividade da caspase-1 dos monócitos, reduzindo, assim, a secreção de IL-1 β .²³⁶ A colchicina também inibe a expressão de quimiocinas e, portanto, a migração de monócitos.²³⁷

Estudo sobre a atividade de monócitos demonstrou que os monócitos presentes nos tecidos têm vida curta. No entanto, no contexto das SCAs, há uma liberação sustentada de novos monócitos do baço, produzida pela monocitopoiese extramedular, proporcionando a permanência de monócitos durante dias após o início da inflamação. O baço foi atribuído como a principal fonte de monócitos na SCA.²³⁸

Além disso, também ficou demonstrado que a inibição da ECA impede a liberação de monócitos de seu reservatório esplênico em camundongos com infarto do miocárdio, sugerindo que os benefícios do uso precoce de IECA no contexto do IAM podem ser parcialmente atribuídos ao seu potente impacto anti-inflamatório no reservatório de monócitos esplênicos.²³⁹

Pesquisa feita com portadores de hipercolesterolemia familiar (HF) que já estavam em uso de estatinas de alta potência e ezetimiba, mas ainda mantinham um LDL-C fora do alvo, demonstrou que, após seis meses de terapia adicional com inibidores de PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9), a diminuição dos níveis de LDL-C está relacionada também com a diminuição da RMH, concluindo que esta terapia melhora os perfis lipídico e inflamatório.²⁴⁰

Uma pesquisa recente observou que a RMH é maior em pacientes com DM do tipo 2 do que em indivíduos não diabéticos (p < 0,001). Após o ajuste para fatores de

confusão, a RMH permaneceu significativamente correlacionada com a espessura médio-intimal (EMI) em indivíduos diabéticos ($r = 0,172$; $p = 0,001$), mas não em não diabéticos ($r = 0,006$; $p = 0,813$). A RMH na linha de base foi positivamente correlacionada com a mudança na EMI ($r = 0,313$; $p = 0,001$), tendo sido também independentemente associada à mudança na EMI [$\beta = 0,059$; (IC95% 0,012 – 0,105); $p = 0,014$] na análise de regressão linear multivariada, sugere que a RMH é uma medida conveniente e eficaz na predição da presença e progressão da aterosclerose carotídea subclínica em pacientes com DM tipo 2.²¹³

Existe uma correlação positiva significativa entre a RMH e o escore TIMI ($r = 0,479$, $p < 0,001$). O valor de corte da RMH para identificação dos pacientes com alto escore TIMI foi de 2,409, com sensibilidade de 43,06% e especificidade de 87,18% [área sob a curva (ASC) de 0,669; (IC95% 0,569 – 0,8769)]; $p = 0,003$ na análise ROC.²⁰⁴

Em um grande estudo, níveis continuamente mais baixos de HDL-C foram independentemente associados a taxas aumentadas de morte cardiovascular e morte por todas as causas. No entanto, não foi detectada uma associação entre os níveis basais de HDL-C e a frequência de eventos cardiovasculares maiores (MACE).¹⁵⁰. Além disso, pacientes com DAC estável e com níveis baixos de HDL-C mostraram ter uma maior carga de fatores de risco cardiovascular e DAC mais grave na angiografia.²⁴¹

Estudos adicionais mostraram que níveis mais baixos de HDL-C estão associados a risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos maiores e morte em pacientes recebendo revascularização baseada em diretrizes e naqueles recebendo terapia com estatinas.²⁴² Embora alguns dados sugiram que o valor prognóstico dos níveis de HDL-C em relação aos resultados seja mitigado entre os pacientes que recebem tratamento com estatinas que atingem níveis alvo de LDL-C,²⁴³ uma análise *post-hoc* recente em pacientes com DAC estável demonstrou que a importância prognóstica dos níveis de HDL-C $< 30\text{mg/dL}$ na previsão de taxas mais altas de morte ou IAM durante o acompanhamento de longo prazo persistiu entre o subconjunto de pacientes que alcançaram e mantiveram um nível de LDL-C durante o tratamento $< 70\text{mg/dL}$ em terapia com estatina, mesmo após o ajuste para variáveis relevantes.¹⁵¹

Em uma análise *post-hoc* do ensaio COURAGE, utilizando o nível de HDL-C durante seis meses como uma variável contínua, o risco de morte ou IAM foi calculado

para cada aumento de 10 mg/dL no HDL-C. Após o ajuste para outras variáveis, um aumento de 10 mg/dL no HDL-C foi associado a uma redução de risco potencial de 9,9% (IC95% 9,8 – 10,0); com uma forte tendência de significância estatística ($p = 0,08$) para óbito ou IAM. De modo particular, entre os indivíduos na categoria de LDL-C < 70 mg/dL, um incremento de 10 mg/dL no HDL-C foi associado a uma redução, desta vez estatisticamente significativa, de 9,8% no MACE em análise ajustada para idade, sexo, diabetes, hipertensão, tabagismo atual, LDL-C e triglicérides após 6 meses (IC95% 9,5 – 10,0); $p = 0,03$.¹⁵¹

Desta forma, a utilização da relação monócitos/HDL-C vem sendo descrita na literatura como um importante marcador para mensuração da atividade inflamatória sistêmica observada nas doenças aterosclerótica e cardiovascular. Importante ressaltar que a RMH foi um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar [HR de 3,74; (IC95% 1,31 – 5,95)], mortalidade em longo prazo (durante 60 meses de seguimento), [HR de 2,05; (IC95% 1,23 – 4,09)], ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) no intra-hospitalar [HR: 1,50; (95%CI 1,02 – 1,99)] e MACE no seguimento em longo prazo [HR de 1,29; (IC95% 1,06 – 1,55)] em pacientes com IAMCSST. Contudo, nenhum destes parâmetros isoladamente (contagem de monócitos e HDL-colesterol) foram associados com a ocorrência destes eventos.¹⁴⁵

A RMH também parece ter papel importante na ocorrência de fluxo coronário lento (SCF, do inglês, *slow coronary flow*), tendo sido considerada variável independente associada positivamente à presença da SCF em estudo retrospectivo publicado em 2014 (OR de 1,24, $p < 0,001$).²⁰⁵

A taxa de recorrência de FA em um período de 90 dias após ablação foi maior naqueles pacientes com a RMH mais elevada, sendo esta relação capaz de prever tal desfecho com sensibilidade de 85% e uma especificidade de 74%, com ASC ROC superior à duração prévia da FA e ao diâmetro do átrio esquerdo.²⁰³

Os sobreviventes de síndromes coronárias agudas apresentam um alto risco de eventos recorrentes ainda não totalmente esclarecidos. Por exemplo, um estudo feito por Dutta et al. mostrou que, após um IAM, camundongos desenvolveram lesões ateroscleróticas maiores e com uma morfologia mais avançada. A aceleração da doença persistiu por várias semanas e foi associada ao recrutamento aumentado de monócitos. Buscando a fonte de monócitos excedentes nas placas, descobriu-se que

o IAM causa a liberação de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras da medula óssea por meio de sinalização do sistema nervoso simpático.²⁴⁴

Ainda que existam outros índices hematológicos que tenham sido sugeridos como preditores de desfechos cardiovasculares em pacientes seguidos após SCAs, em especial a relação neutrófilos/linfócitos (RNL), estudo recente do tipo cabeça a cabeça (do Inglês, *head-to-head*) investigou seus valores preditivos em uma grande coorte de acometidos por IAMCSST. Ficou demonstrado que, embora a RNL e a idade tenham sido preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar, na análise de regressão multivariada por meio de regressão de Cox, revelou que idade, fração de ejeção e RMH foram independentemente associadas à mortalidade em longo prazo.²⁴⁵

Vislumbra-se uma aplicação prática desta relação, que poderia ser utilizada, por exemplo, para selecionar um subgrupo de pacientes com importante ativação inflamatória sistêmica após um evento de síndrome coronariana aguda, mesmo após otimização do tratamento medicamentoso e da terapia hipolipemiante, os quais poderiam se beneficiar de intervenções farmacológicas com o uso de drogas anti-inflamatórias, como, por exemplo, o anticorpo monoclonal anti-interleucina-1 β (IL-1 β). Contudo, esta aplicação precisa ser validada em estudos clínicos conduzidos com este propósito.

Este estudo apresenta limitações descritas a seguir. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo de centro único e com pequeno número de pacientes, e estes resultados precisam ser reproduzidos em coortes prospectivas com maior número de pacientes em outros centros. Um segundo aspecto é o fato de que a Δ RMH não permitiu identificar eventos precoces (ocorridos entre a admissão hospitalar e primeira avaliação ambulatorial em 60 dias). Não foi realizada a dosagem de outros marcadores inflamatórios (PCRas, IL-1 e IL-6) e também marcadores anti-inflamatórios (Apo A1 e Apo E) para correlacionar os seus níveis circulantes com a Δ RMH.

Futuramente, é necessário avaliar se o Δ RMH apresenta um valor incremental em relação a marcadores inflamatórios já utilizados na prática clínica como a proteína C reativa ultrasensível. Outro aspecto importante é que tanto os monócitos quando as partículas de HDL-C não são homogêneos e podem apresentar comportamentos diferentes em cada um de seus variados subgrupos, embora ainda não haja uma padronização amplamente aceita.

7 CONCLUSÃO

Este estudo nos permitiu concluir que:

- a) a ΔRMH é de fácil cálculo, a partir de exames bioquímicos que já fazem parte da rotina de pacientes acometidos por SCAs, não trazendo custos adicionais ao seguimento;
- b) uma $\Delta\text{RMH} \geq 0$ está relacionada com significativo aumento nas taxas de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes acometidos por SCAs;
- c) ΔRMH é um índice que poderia ser incorporado no seguimento de pacientes vítimas de SCAs, como um possível balizador das metas de tratamento com vistas à redução do risco cardiovascular residual;
- d) a acurácia prognóstica da ΔRMH precisa ser comparada com outros marcadores prognósticos após síndrome coronariana aguda em grandes estudos de coorte prospectiva.

REFERÊNCIAS*

1. Malachias M, Souza W, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*; 107. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.5935/abc.2013S010.
2. Moreira M da CV, Montenegro ST, Paola AA V (eds). Predição do Risco Cardiovascular. In: *Livro-Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Barueri, SP: Manole, 2015, pp. 2–5.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–315.
4. Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia*. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
5. Oeppen J, Vaupel JW. Broken limits to life Expectancy. *Scienc'e S Compass* 2002; 296: 1029.
6. O'Keefe JH, Cordain L. Cardiovascular Disease Resulting from a Diet and Lifestyle at Odds with Our Paleolithic Genome: How to Become a 21st-Century Hunter-Gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 101–108.
7. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: The Horus study of four ancient populations. *Lancet* 2013; 381: 1211–1222.
8. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, et al. Atherosclerosis research from past to present - On the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch* 2006; 449: 96–103.
9. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. (eds). *Braunwald: Tratado de Doenças Cardiovasculares*. 10th ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda., 2017.
10. Anitschkow NN, Chalator S. Ueber experimentelle Choleserinsteatose und ihre Bedeutung fur die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl Allg Pathol* 1913; 24: 1–9.
11. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy: Part I. *J Lipid Res* 2004; 45: 1583–1593.
12. Anitschkow NN. Ueber die Veranderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Pathol Anat* 1913; 56: 379–404.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.

* De acordo com Estilo Vancouver.

14. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 50 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
15. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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: 1670–1681.
16. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2012; 32: 2045–2051.
18. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1506–1516.
19. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2292–2301.
20. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–3488.
21. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1370–1380.
22. Bentzon JF, Sondergaard CS, Kassem M, et al. Smooth muscle cells healing atherosclerotic plaque disruptions are of local, not blood, origin in apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2007; 116: 2053–2061.
23. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
24. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.
25. Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003; 107: 2068–2071.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
27. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
28. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 2497–2505.

29. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161–172.
30. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2979–2991.
31. Benditt EP. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques and some implications. *Circulation* 1974; 50: 650–652.
32. Benditt EP. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1977; 86: 693–702.
33. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. 2016; 176: 100–106.
34. Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131–138.
35. Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3893–3897.
36. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*; 72. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
37. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 969–979.
38. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, et al. Targeting B cells in atherosclerosis: Closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 296–302.
39. Hilgendorf I, Theurl I, Gerhardt LMS, et al. Innate response activator b cells aggravate atherosclerosis by stimulating t helper-1 adaptive immunity. *Circulation* 2014; 129: 1677–1687.
40. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 2017; 31: 1273–1288.
41. Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *Am J Pathol* 2017; 187: 1211–1221.
42. Collins SD. Excess Mortality from Causes Other than Influenza and Pneumonia during Influenza Epidemics. *Public Health Rep* 1930; 45: 3041–3063.
43. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 380: 171–176.
44. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: Does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391–1392.

45. Fabricant C, Fabricant J, Litrenta M, et al. Virus-Induced Atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 212: 457–467.
46. Beck J, Garcia R, Heiss G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123–1137.
47. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–436.
48. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1161–1164.
49. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095–4103.
50. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of Antibiotic Therapy on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease. *Am Med Assoc* 2005; 293: 2641–2647.
51. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345–353.
52. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: A histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1585–1593.
53. Kotaka M, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Experimental Influenza A Virus Myocarditis in Mice. *Am J Pathol* 1990; 136: 2–7.
54. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 2013; 310: 1711–1720.
55. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales: A CALIBER Self-Controlled Case Series Study. *J Infectious Dis*; 206. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1093/infdis/jis597.
56. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–2618.
57. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, et al. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Circulation*; 142. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1161/circ.142.suppl_3.13640.
58. Sessa R. Infectious burden and atherosclerosis: A clinical issue. *World J Clin Cases* 2014; 2: 240.

59. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Apical periodontitis and atherosclerosis: Is there a link? Review of the literature and potential mechanism of linkage. *Quintessence Int (Berl)*; 48. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3290/j.qi.a38162.
60. Feldman C, Anderson R. Community-acquired pneumonia: Pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies. *Chest* 2015; 148: 523–532.
61. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res* 2017; 120: 1183–1196.
62. Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1391–1400.
63. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 2019; 5: 1–18.
64. Tardif JC, McMurray JJ, Klug E, et al. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1761–1768.
65. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43: 61–8.
66. Ruiz JL, Hutcheson JD, Aikawa E. Cardiovascular calcification: Current controversies and novel concepts. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 207–212.
67. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, et al. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol* 2016; 594: 2915–2927.
68. Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, et al. Identifying active vascular microcalcification by 18F-sodium fluoride positron emission tomography. *Nat Commun*; 6. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1038/ncomms8495.
69. Gräbner R, Lötzer K, Döpping S, et al. Lymphotoxin β receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE^{-/-} mice. *J Exp Med* 2009; 206: 233–248.
70. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res* 1994; 75: 181–189.
71. Alexander MR, Moehle CW, Johnson JL, et al. Genetic inactivation of IL-1 signaling enhances atherosclerotic plaque instability and reduces outward vessel remodeling in advanced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 70–79.
72. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114: 1852–1866.
73. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the ‘vulnerable plaque’. *Eur Heart J* 2015; 36: 2984–2987.
74. Pasterkamp G, Den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation

- and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 14: 21–29.
75. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991; 11: 1223–1230.
 76. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493–2503.
 77. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhöfer R, et al. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 402–406.
 78. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: 620–636.
 79. Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone MA, et al. Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin 1. *J Clin Invest* 1986; 78: 587–591.
 80. Quillard T, Franck G, Mawson T, et al. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28: 434–441.
 81. Quillard T, Araújo HA, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: Implications for superficial erosion. *Eur Heart J* 2015; 36: 1394–1404.
 82. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet (London, England)* 2006; 367: 1747–1757.
 83. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006; 295: 1912–1920.
 84. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.
 85. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
 86. Bradley EH, Curry LA, Spatz ES, et al. Hospital strategies for reducing risk-standardized mortality rates in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2012; 156: 618–626.
 87. Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J* 2010; 159: 757–763.

88. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882.
89. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746–2753.
90. Critchley J, Liu J, Zhao D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110: 1236–1244.
91. 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 (London, England)* 2004; 364: 937–952.
92. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; 00: 1–33.
93. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017; 136: 1155–1166.
94. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137–1140.
95. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
96. Finn A V, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1282–1292.
97. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 337–346.
98. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424.
99. Schönbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997; 81: 448–454.
100. Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, et al. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1494–1504.

101. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation* 2011; 123: 621–630.
102. Shiomi M, Ishida T, Kobayashi T, et al. Vasospasm of atherosclerotic coronary arteries precipitates acute ischemic myocardial damage in myocardial infarction-prone strain of the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2518–2523.
103. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded ‘Cardiovascular Continuum’. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1091–1103.
104. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; 281: 921–926.
105. Lüscher TF. Substrates of acute coronary syndromes: new insights into plaque rupture and erosion. *European heart journal* 2015; 36: 1347–1349.
106. Ferrante G, Nakano M, Prati F, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation* 2010; 122: 2505–2513.
107. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, et al. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol* 1994; 14: 230–234.
108. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016; 80: 289–298.
109. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 147–152.
110. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000227.
111. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982; 65: 1299–1306.
112. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1102–1108.
113. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830–840.

114. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31: 1319–1327.
115. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929–938.
116. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 237–269.
117. Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
118. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
119. deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 49–55.
120. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
121. Hermans MP, Fruchart JC. Reducing vascular events risk in patients with dyslipidaemia: An update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 2: 307–323.
122. Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res* 2017; 120: 617–619.
123. Ridker PM, Mora S, Rose L, et al. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–1379.
124. Shapiro MD, Fazio S. From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. *Circ Res* 2016; 118: 732–749.
125. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016; 37: 1720–1722.
126. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–28.
127. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015; 132: 1224–1233.

128. Lu Y, Zhou S, Dreyer RP, et al. Sex Differences in Inflammatory Markers and Health Status Among Young Adults With Acute Myocardial Infarction: Results From the VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young Acute Myocardial Infarction Patients) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003470.
129. Crea F, Liuzzo G. Anti-inflammatory treatment of acute coronary syndromes: the need for precision medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 2414–2416.
130. Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011; 57: 392–410.
131. Rye KA, Barter PJ. Predictive value of different HDL particles for the protection against or risk of coronary heart disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2012; 1821: 473–480.
132. Harchaoui K El, Arsenault BJ, Franssen R, et al. Article Annals of Internal Medicine High-Density Lipoprotein Particle Size and Concentration and. *Ann Intern Med* 2009; 150: 84–93.
133. Mora S, Otvos JD, Rifai N, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation* 2009; 119: 931–939.
134. Würtz P, Raiko JR, Magnussen CG, et al. High-throughput quantification of circulating metabolites improves prediction of subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J* 2012; 33: 2307–2316.
135. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial. *Circulation* 2006; 113: 1556–1563.
136. Wang P, Wang Y, Ma W, et al. High-density lipoprotein cholesterol and intracoronary thrombosis burden. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 1–5.
137. Silvain J, Kerneis M, Guerin M, et al. Modulation of cholesterol efflux capacity in patients with myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2019; 34: 714–720.
138. Favari E, Chroni A, Tietge UJF, et al. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 224: 181–206.
139. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1987–1994.
140. Murphy AJ, Chin-Dusting JPF, Sviridov D, et al. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins. *Curr Med Chem* 2009; 16: 667–675.
141. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 710–718.
142. Zhang Y, Zanotti I, Reilly MP, et al. Overexpression of apolipoprotein A-I

- promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo. *Circulation* 2003; 108: 661–663.
143. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl: S462-72.
 144. Artl A, Marsche G, Lestavel S, et al. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 763–772.
 145. Açıkgoz SK, Açıkgoz E, Şensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J* 2016; 23: 505–512.
 146. Wang N, Lan D, Chen W, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9774–9779.
 147. Westerterp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 195–206.
 148. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333–1445.
 149. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124 Suppl: S11-20.
 150. Hagström E, Roe MT, Hafley G, et al. Association Between Very Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Long-term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome Treated Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS Trial. *Clin Cardiol* 2016; 39: 329–337.
 151. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1826–1833.
 152. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 150–157.
 153. Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 350–361.
 154. Correia LCL, Rocha MS, Esteves JP. HDL-cholesterol level provides additional prognosis in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2009; 136: 307–314.

155. Al-Zakwani I, Sulaiman K, Al-Rasadi K, et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) as a marker of residual cardiovascular risk among acute coronary syndrome patients from Oman. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 879–885.
156. Ishida M, Itoh T, Nakajima S, et al. A low early high-density lipoprotein cholesterol level is an independent predictor of in-hospital death in patients with acute coronary syndrome. *Intern Med* 2019; 58: 337–343.
157. Salahuddin T, Kittelson J, Tardif JC, et al. Association of high-density lipoprotein particle concentration with cardiovascular risk following acute coronary syndrome: A case-cohort analysis of the dal-Outcomes trial. *Am Heart J* 2020; 221: 60–66.
158. Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, et al. High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk Reduction: Promises and Realities. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2012; 65: 305–308.
159. Ozaki Y, Tanaka A, Komukai K, et al. High-density lipoprotein cholesterol level is associated with fibrous cap thickness in acute coronary syndrome. *Circ J* 2013; 77: 2982–2989.
160. Vonbank A, Saely CH, Rein P, et al. Lipid parameters in patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1092–1097.
161. González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Vazquez-Rangel A, et al. Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol are Associated with Biomarkers of Inflammation in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1651–1657.
162. Koncsos P, Fülöp P, Juhász I, et al. Changes in triglyceride, HDL-C, and non-HDL-C levels in patients with acute coronary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 858–863.
163. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008; 94: 706–714.
164. Ozaki Y, Tanaka A, Nishiguchi T, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target for residual risk in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 2018; 13: 1–11.
165. Honold L, Nahrendorf M. Resident and Monocyte-Derived Macrophages in Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2018; 122: 113–127.
166. Pinto EM, Huppert FA, Morgan K, et al. Neutrophil counts, monocyte counts and cardiovascular disease in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 615–619.
167. Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, et al. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in an asymptomatic population. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 177–187.
168. Hilgendorf I, Swirski FK. Making a difference: monocyte heterogeneity in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14: 450–459.

169. Williams M, Ginhoux F, Jakubzick C, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nature reviews. Immunology* 2014; 14: 571–578.
170. Kim C-J, Khoo JC, Gillotte-Taylor K, et al. Polymerase Chain Reaction–Based Method for Quantifying Recruitment of Monocytes to Mouse Atherosclerotic Lesions In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1976–1982.
171. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: Where are we now? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1541–1551.
172. Mestas J, Ley K. Monocyte-Endothelial Cell Interactions in the Development of Atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 228–232.
173. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: Subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 77–86.
174. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: Studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997; 150: 1687–1699.
175. Palmerini T, Collier BS, Cervi V, et al. Monocyte-derived tissue factor contributes to stent thrombosis in an in vitro system. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1570–1577.
176. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Hear Lung Circ* 2016; 25: 1077–1086.
177. Zha Y, Chen Y, Xu F, et al. Elevated level of ADAMTS4 in plasma and peripheral monocytes from patients with acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 781–786.
178. Montoro-García S, Shantsila E, Tapp LD, et al. Small-size circulating microparticles in acute coronary syndromes: Relevance to fibrinolytic status, reparative markers and outcomes. *Atherosclerosis* 2013; 227: 313–322.
179. Breitenstein A, Wyss CA, Spescha RD, et al. Peripheral Blood Monocyte Sirt1 Expression Is Reduced in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One* 2013; 8: 8–13.
180. Idzkowska E, Eljaszewicz A, Miklasz P, et al. The Role of Different Monocyte Subsets in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Acute Coronary Syndromes. *Scand J Immunol* 2015; 82: 163–173.
181. Zhu L, Yin Y, Zhou R, et al. Changes of monocyte subsets in patients with acute coronary syndrome and correlation with myocardial injury markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7266–7271.
182. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010; 116: e74-80.
183. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, et al. SuperSAGE evidence for CD14++CD16+ monocytes as a third monocyte subset. *Blood* 2011; 118: e50-

- 61.
184. Boyette LB, Macedo C, Hadi K, et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One* 2017; 12: e0176460.
185. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, et al. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 84–92.
186. Marcovecchio PM, Thomas GD, Mikulski Z, et al. Scavenger Receptor CD36 Directs Nonclassical Monocyte Patrolling Along the Endothelium During Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 2043–2052.
187. Visan I. Myocardial infarct inflammation. *Nat Immunol* 2018; 19: 99.
188. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981–2988.
189. Jung K, Kim P, Leuschner F, et al. Endoscopic time-lapse imaging of immune cells in infarcted mouse hearts. *Circ Res* 2013; 112: 891–899.
190. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med* 2007; 204: 3037–3047.
191. Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure. *Circ Res* 2016; 119: 853–864.
192. Ong S-B, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther* 2018; 186: 73–87.
193. ter Horst EN, Hakimzadeh N, van der Laan AM, et al. Modulators of Macrophage Polarization Influence Healing of the Infarcted Myocardium. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 29583–29591.
194. Bath PM, Gladwin AM, Martin JF. Human monocyte characteristics are altered in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1991; 90: 175–181.
195. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 2504–2511.
196. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al. Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2232–2237.
197. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16⁺ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1156–1164.
198. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the

- oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab* 1990; 1044: 275–283.
199. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002; 105: 2107–2111.
 200. Tani S, Matsumoto M, Anazawa T, et al. Development of a model for prediction of coronary atherosclerotic regression: Evaluation of high-density lipoprotein cholesterol level and peripheral blood monocyte count. *Heart Vessels* 2012; 27: 143–150.
 201. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1619–1625.
 202. Cetin EHO, Cetin MS, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med* 2015; 9: 967–977.
 203. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace* 2015; 17: 1807–1815.
 204. Sercelik A, Besnili AF. Increased monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with TIMI risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2018; 37: 217–223.
 205. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb* 2014; 22: 476–482.
 206. Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: Monocyte count - to-HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 1–7.
 207. Koseoglu HI, Pazarli AC, Kanbay A, et al. Monocyte count/HDL Cholesterol ratio and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep Apnea Syndrome: A multicenter study. *Clin Appl Thromb* 2018; 24: 139–144.
 208. Dogan A, Oylumlu M. Increased monocyte-to-HDL cholesterol ratio is related to cardiac syndrome X. *Acta Cardiol* 2017; 72: 516–521.
 209. Ekizler FA, Cay S, Açar B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts adverse cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2019; 13: 1175–1186.
 210. Duran Karaduman B, Ayhan H, Keleş T, et al. Association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and bicuspid aortic valve degeneration. *Turkish J Med Sci* 2020; 50: 1307–1313.

211. Bolayir A, Gokce SF, Cigdem B, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol* 2018; 52: 150–155.
212. Cagli K, Tok D, Turak O, et al. Monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio is associated with abdominal aortic aneurysm size. *Biomark Med* 2016; 10: 1039–1047.
213. Chen JW, Li C, Liu ZH, et al. The role of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in prediction of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 1–11.
214. Avci A, Biricik S, Avci BS, et al. The new prognostic factor for pulmonary embolism: The ratio of monocyte count to HDL cholesterol. *Am J Emerg Med*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.026.
215. Yılmaz M, Kayañççek H. A New Inflammatory Marker: Elevated Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Associated with Smoking. *J Clin Med* 2018; 7: 76.
216. Selcuk M, Yildirim E, Saylik F. Comparison of monocyte with high density lipoprotein cholesterol ratio in dipper and nondipper hypertensive patients. *Biomark Med* 2019; 13: 1289–1296.
217. Killip III T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457–464.
218. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1336–1344.
219. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345–1355.
220. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation , external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014; 4: 1–10.
221. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019; 42: S182–S183.
222. Prêcoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol* 2019; 113: 787–891.
223. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary. *Circulation* 2014; 2354–2394.

224. Ibanez B, James S, Agewal S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Cardiol Rev* 2018; 39: 119–177.
225. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation* 2018; 137: 961–972.
226. Zhang Y, Li S, Guo YL, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann Med* 2016; 48: 305–312.
227. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol* 2018; 233: 9237–9246.
228. Yayla KG, Canpolat U, Yayla Ç, et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 41–49.
229. Saskin H, Serhan Ozcan K, Yilmaz S. High preoperative monocyte count/high-density lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 395–401.
230. Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 240–244.
231. Çiçek G, Kundi H, Bozbay M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coron Artery Dis* 2016; 27: 176–184.
232. Akboga MK, Balci KG, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med* 2016; 10: 375–383.
233. Villanueva DLE, Tiongson MD, Ramos JD, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a predictor of mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 1–8.
234. Barderas MG, Tuñón J, Dardé VM, et al. Atorvastatin modifies the protein profile of circulating human monocytes after an acute coronary syndrome. *Proteomics* 2009; 9: 1982–1993.
235. Sexton TR, Wallace EL, Macaulay TE, et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 186–195.

236. Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci* 2016; 130: 1237–1246.
237. Tucker B, Kurup R, Barraclough J, et al. Colchicine as a Novel Therapy for Suppressing Chemokine Production in Patients With an Acute Coronary Syndrome: A Pilot Study. *Clin Ther* 2019; 41: 2172–2181.
238. Leuschner F, Rauch PJ, Ueno T, et al. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis. *J Exp Med* 2012; 209: 123–137.
239. Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circ Res* 2010; 107: 1364–1373.
240. Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on pulse wave velocity and monocyte-to-HDL-cholesterol ratio in familial hypercholesterolemia subjects: results from a single-lipid-unit real-life setting. *Acta Diabetol*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1007/s00592-021-01703-z.
241. Schaffer A, Verdoia M, Barbieri L, et al. High-density lipoproteins and coronary artery disease: a single-center cohort study. *Angiology* 2014; 65: 696–702.
242. Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, et al. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 711–717.
243. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet (London, England)* 2010; 376: 333–339.
244. Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012; 487: 325–329.
245. Sigirci S, Ser ÖS, Keskin K, et al. Comparing the Prognostic Value of Hematological Indices in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction: “A Head to Head” Analysis. *Angiology*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/0003319720977754.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Pesquisa: “O tratamento odontológico pode reduzir eventos cardiovasculares maiores após internação por evento cardiovascular agudo?”

Prezado paciente ou responsável:

Os avanços da terapia intensiva tornam possível hoje salvar muitas pessoas que antes morriam em decorrência de suas doenças. Entretanto, estes avanços não são isentos de risco. Um dos riscos a que está submetido o paciente internado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é o de adquirir infecções hospitalares. Apesar de todos os esforços preventivos, esta complicação infelizmente pode ocorrer e eventualmente pode agravar o quadro de saúde do paciente acometido.

Por este motivo, são necessárias pesquisas que descubram meios mais eficazes de prevenir este problema. O objetivo deste estudo é o de avaliar o impacto do tratamento odontológico sobre o risco global de óbito e o risco de óbito relacionado às infecções adquiridas no hospital, que ocorrem no trato respiratório inferior (vias aéreas inferiores, que incluem a traqueia e os pulmões) em pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Além disso, este estudo irá avaliar impacto do tratamento odontológico sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores subsequentes, como o infarto do miocárdio e o derrame cerebral. Para alcançar estes objetivos, gostaríamos de convidá-lo(a) a participar desta pesquisa, ou autorizar a pessoa sobre a qual você é responsável a fazê-lo.

Atualmente, os pacientes são submetidos à limpeza da boca e aplicação de um antisséptico (substância que mata micróbios), atividades estas desempenhadas pela equipe de enfermagem. Neste estudo, as UTI serão sorteadas para receber os cuidados básicos de enfermagem ou os cuidados básicos de enfermagem acrescidos pelo atendimento odontológico prestado por um dentista durante toda a internação na UTI. Ao final do estudo, os dois grupos de UTI serão comparados para descobrirmos se a taxa de óbito foi diferente entre eles e será realizado um seguimento prospectivo por meio de contato telefônico ou de retornos ambulatoriais destes pacientes nos intervalos de 1 mês, 3 meses, 6 meses e um ano após a alta hospitalar.

Muito embora o tratamento odontológico a ser realizado seja simples e seguro, eventos indesejáveis como sangramento, desconforto ou irritação local das gengivas podem ocorrer e, caso ocorram, esses problemas receberão atendimento médico e odontológico até sua completa resolução. Se eles se repetirem ou forem intensos, o paciente poderá ser retirado da pesquisa, o que não interferirá com a continuidade de seu tratamento.

Independentemente da participação no estudo, a equipe de profissionais da UTI tratará a todos os pacientes da mesma forma, conforme suas necessidades. Caso você opte por não participar da pesquisa, isso não afetará seu tratamento em nenhum

aspecto. Caso opte por ser incluído e depois resolva deixar o estudo durante sua realização, também isto não afetará a continuidade do seu tratamento. Queremos que você se sinta livre para escolher a opção que melhor lhe convém.

A participação na pesquisa não acarretará qualquer despesa financeira ao paciente ou a seus familiares e a identidade dos pacientes incluídos será preservada em segredo. Os dados da pesquisa serão analisados apenas em conjunto e serão utilizados para fins de estudo e publicação científica, independentemente dos resultados encontrados. Informações adicionais referentes a esta pesquisa que o paciente ou seu responsável familiar deseje obter serão prestadas pela pesquisadora responsável ou pela própria equipe de médicos da UTI antes, durante ou mesmo após o término de sua participação no estudo.

Atenciosamente,


Prof.ª. Dr.ª. Isabella Lima Arrais Ribeiro

Pesquisadora responsável

Telefone: (16) 98108-3506 – E-mail: isabella_arrais@yahoo.com

Nome do paciente/Responsável: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do responsável: _____

Informações: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Telefone: (16) 3602-2228.