MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA RUPTURA DA PLACA VULNERÁVEL CORONÁRIA

HECTOR ARMANDO ARCHER GARCIA, JOÃO NÓBREGA DE ALMEIDA FILHO,
LUÍS MIGUEL GASPAR HENRIQUES, SÉRGIO AUGUSTO LATUF

Cardio Centro Sorocaba

Endereço para correspondência: Av. Eugênio Salerno, 157 — CEP 18035-430 — Sorocaba — SP

Nos últimos anos, o conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose coronária evoluiu significativamente. Os mecanismos de progressão da aterosclerose e de instabilidade e ruptura da placa são mais bem compreendidos atualmente.

A placa aterosclerótica consiste de um núcleo rico em lipídeos, envolto pela capa fibrosa, constituída, principalmente, por tecido conectivo.

Objetivamente, placas com tendência à ruptura podem ser caracterizadas como tendo capa fibrótica fina, elevado número de células inflamatórias e relativa escassez de células musculares lisas.

As manifestações clínicas advindas dessa situação caracterizam-se pelas síndromes coronárias agudas.

Posteriormente são discutidos a fisiopatologia e os quadros clínicos advindos da ruptura da placa aterosclerótica.

São descritos, também, detalhes clínicos da morte súbita cardíaca, da angina instável e do infarto agudo do miocárdio, sendo abordados conceitos que possam esclarecer melhor os inúmeros achados clínicos e a diversidade de fatores prognósticos dos pacientes.

Palavras-chave: morte súbita cardíaca, angina instável, infarto do miocárdio, aterosclerose coronária, placa aterosclerótica.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:613-22)

RSCESP (72594)-1251

INTRODUÇÃO

O conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose coronária evoluiu de forma significativa nos últimos anos. Os mecanismos de progressão da aterosclerose e de instabilidade e ruptura da placa são atualmente mais bem compreendidos, sendo possível melhor correlação com os quadros clínicos.

Desde as publicações de Stary[1], em 1992, que classificou as lesões coronárias humanas, e de Fuster e colaboradores[2], no mesmo ano, em que é feita correlação entre a doença coronária e as síndromes coronárias agudas, o entendimento da evolução da doença coronária e de suas formas clínicas ficou mais claro.

A Figura 1 exemplifica, de forma didática, as fases de evolução da placa aterosclerótica em sua fase livre de sintomas para a fase sintomática.[2]

A fase 1, que caracteriza as lesões de tipos I a III, seria a fase inicial do processo aterosclerótico, com duração de décadas e livre de sintomas.

A fase 2 seria caracterizada por placas dos tipos IV e Va da classificação de Stary, com grande quantidade de lípides extracelulares. Na lesão do tipo Va, tais lípides seriam recobertos

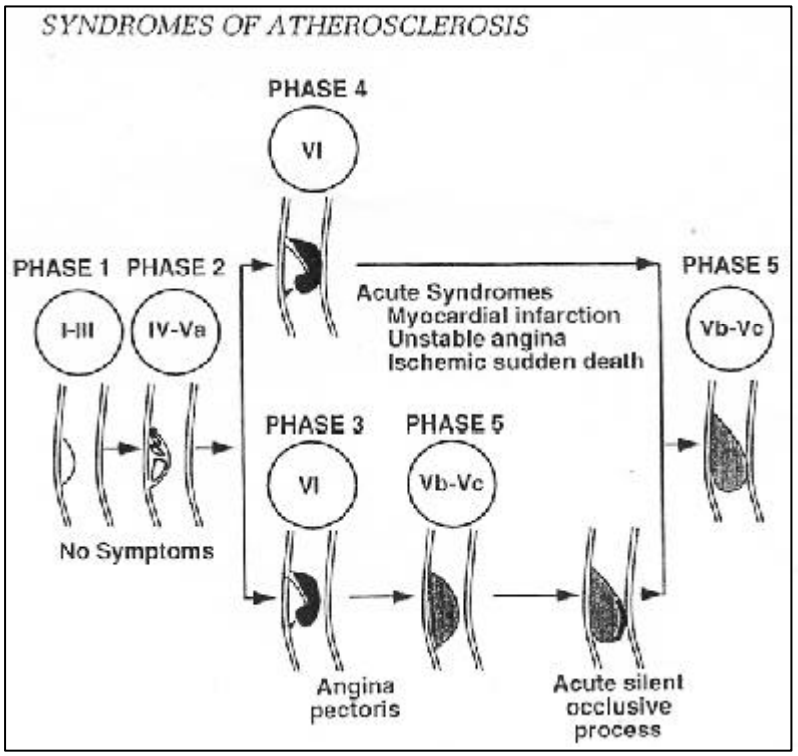

Figura 1. Esquema representativo (com fases evolutivas e morfologia das lesões) da progressão da doença coronária, de acordo com alterações patológicas e achados clínicos. (Modificado, com permissão, de Fuster[3].)

por fina capa fibrosa. A fase 2 pode evoluir de duas formas agudas, que teriam como resultado uma fase final fibrótica.

A fase 3 é dependente de uma complicação aguda de lesão do tipo VI, resultante de ruptura ou fissura da lesão, levando à formação de um trombo mural de tamanho variável, dependendo da extensão e da profundidade da exposição do subendotélio assim como de fatores intrínsecos pró e antitrombóticos, podendo não ocluir a artéria completamente. Como resultado das alterações da geometria da placa rota e da organização do trombo por tecido conectivo, pode haver progressão da lesão para uma forma mais estenótica e fibrótica, caracterizando lesões dos tipos Vb e Vc, ou seja, lesões na fase 5.

A manifestação clínica, nesses casos, poderia ser angina do peito ou mesmo lesão oclusiva, que, pela presença de lesão estenótica significativa precedente, com aparecimento de colaterais protetoras, pode ser silenciosa ou inaparente clinicamente.

Em contraste, na fase 4, que seria a lesão aguda complicada do tipo VI, o trombo é oclusivo, com o desenvolvimento clínico de uma síndrome coronária aguda, com suas diferentes apresentações clínicas.

Ambrose e Fuster[4] e Goldstein e colaboradores[5] demonstraram que cerca de dois terços dos infartos do miocárdio ocorrem em placas ateroscleróticas classificadas apenas como estenoses modestas. Essas considerações reforçam a concepção de que os angiogramas fornecem boa visão do lúmen da artéria, porém não revelam o processo de remodelamento[6] que ocorre durante a aterogênese.

Essas considerações podem explicar por que muitas placas de ateromas, não detectadas pelo angiograma, são freqüentemente a causa de síndromes coronárias agudas. Em contrapartida, estenoses severas, freqüentemente, não precipitam infarto agudo do miocárdio.[7]

O tamanho da matriz lipídica no interior da placa aterosclerótica e a espessura da capa fibrosa são importantes para determinar a estabilidade das placas. Placas vulneráveis são caracterizadas por grande quantidade de matriz lipídica, com fina capa de fibrose[8]. A margem da placa que limita a parede vascular normal é um local de alta tensão e, portanto, mais predisposto à ruptura[9,10]. O acúmulo de células inflamatórias e a secreção de enzimas causam a

degradação da capa fibrosa. Assim, uma placa de ateroma torna-se vulnerável quando vários processos são ativados por diversos desencadeantes.

Células inflamatórias, como os macrófagos, produzem várias enzimas e fatores pró-coagulantes. Fissuras na placa vulnerável expõem material trombogênico, levando à formação do trombo intraluminal. Esse processo é a causa mais freqüente das síndromes coronárias agudas.[2, 8]

CONSIDERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

A ruptura da placa aterosclerótica induz processo dinâmico de formação de um trombo e sua dissolução, que pode se resolver em minutos ou dias, período durante o qual o fluxo coronário pode ser comprometido de forma intermitente ou persistente.

As erosões e rupturas de placa comumente ocorrem em lesões sem limitação de fluxo prévio; no caso de um trombo mínimo ser superposto, o mesmo pode não comprometer o fluxo coronário de forma suficiente a induzir isquemia. Tais erosões são inicialmente silenciosas, mas induzem crescimento da placa.

No final de tal raciocínio estão as rupturas de placa, que resultam em oclusão trombótica aguda; no caso de não existirem colaterais preexistentes, haverá manifestação de infarto agudo do miocárdio.

Entre esses dois pólos encontram-se as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis, com alterações do fluxo coronário suficientes para provocar sintomas clínicos e, às vezes, inclusive alterações eletrocardiográficas. Essas duas condições intermediárias são diferenciadas clinicamente na evidência bioquímica de necrose miocárdica, que depende de diversos fatores, como presença de colaterais, severidade de comprometimento do fluxo, duração da isquemia, microembolização distal e demanda de oxigênio pelo miocárdio.

Em recente editorial, Goldstein[11] comentou a publicação dos dados de levantamento retrospectivo dos pacientes incluídos na estratégia invasiva do estudo VANQWISH[12], com infarto não-Q, em que um terço dos pacientes não teve a lesão culpada identificada. Isso, segundo Goldstein, não deixa de ser surpreendente, pois tais pacientes teriam mais gravidade que os pacientes com angina instável, além de, em estudos anteriores, a lesão culpada ser rotineiramente identificada. Não deixando de fazer menção às limitações do estudo (angiografia do terceiro ao sétimo dia, falta de correlação com eletrocardiograma, efeito da terapia antiplaquetária), esse mesmo autor comenta que tais achados são semelhantes aos observados em sua casuística.

Esses dados levantam a possibilidade de mudança no conceito de placa instável, que, em muitos pacientes, pode refletir um processo inflamatório não localizado ou doença inflamatória pancoronária, com múltiplas placas instáveis. Pacientes com essas características têm maior probabilidade de manifestar eventos clínicos mais graves e de pior prognóstico.

Portanto, com base em tais conhecimentos, a pesquisa clínica hoje concentra-se na procura de biomarcadores viáveis para uso clínico, que possam delinear os processos inflamatórios sistêmico e coronário, facilitando a detecção de placas instáveis e vulneráveis antes do evento final.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DEPENDENTES DA RUPTURA DA PLACA VULNERÁVEL CORONÁRIA

Morte súbita

A morte súbita cardíaca descreve a morte natural não esperada de causa cardíaca, precedida por perda de consciência, dentro de um período geralmente inferior a uma hora do início dos sintomas. Doença cardíaca prévia pode estar presente ou não, mas o tempo e o modo de morte são inesperados.[13]

Tal definição incorpora os elementos-chave, que seriam: “natural”, “rápida” e “inesperada”. Quatro elementos devem ser considerados na construção da definição de morte cardíaca súbita, para satisfazer considerações médicas, científicas, legais e sociais: 1) pródromos, 2) início do evento terminal, 3) parada cardíaca e 4) morte biológica (Fig. 2).

A morte súbita cardíaca é a forma mais comum e freqüentemente a primeira manifestação de doença coronária, sendo responsável por cerca de 50% da mortalidade de causa cardiovascular nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos.[14]

A Figura 3 representa o problema em perspectiva, expressando a incidência de morte súbita cardíaca em diferentes subgrupos com ris-

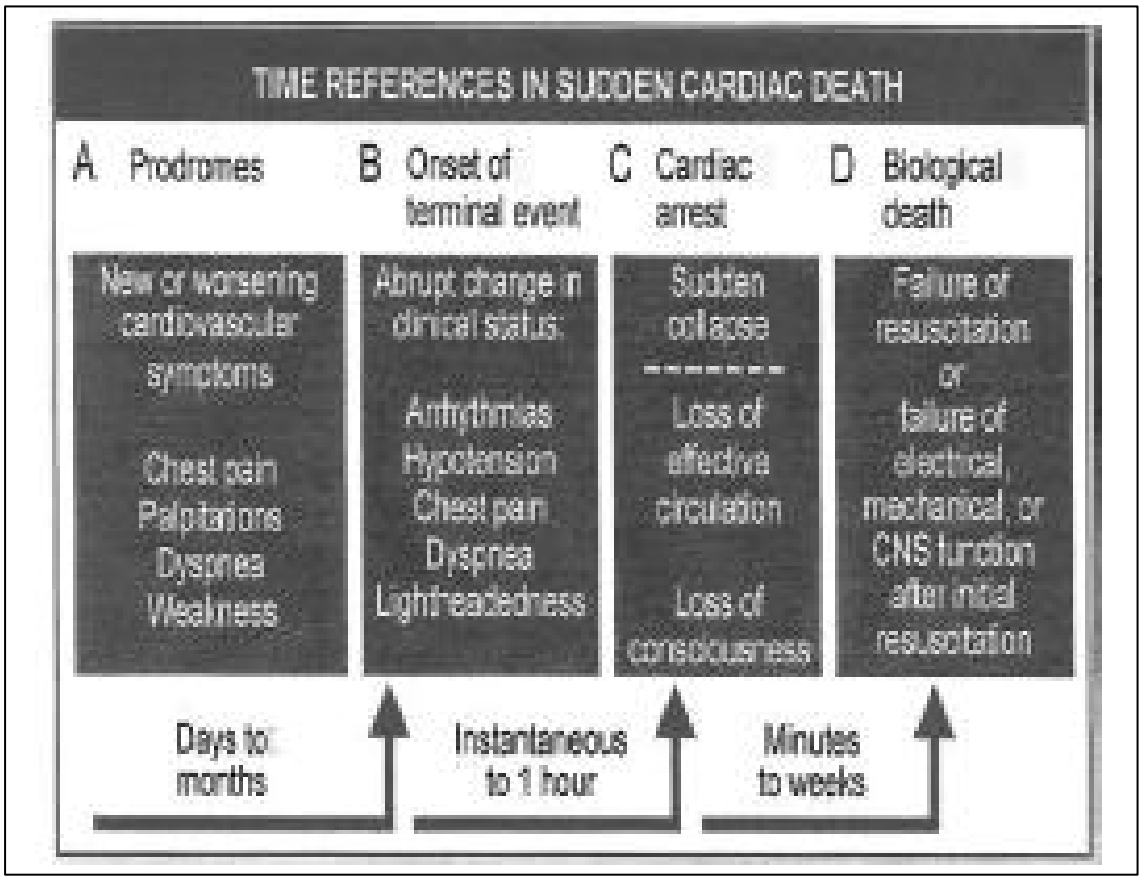

Figura 2. Morte súbita cardíaca observada sob quatro perspectivas temporais: A) pródromos, B) início do evento terminal, C) parada cardíaca e (D) progressão para morte biológica. A variabilidade individual dos componentes influencia a expressão clínica. Algumas vítimas não evidenciam pródromos, com o início caracterizando-se por parada cardíaca instantânea, enquanto outros podem viver semanas após a parada, antes da progressão para a morte natural, caso tenha havido dano cerebral irreversível e caso tenham sido utilizados sistemas de suporte de vida.[13]

co variável de morte. Pode-se, assim, ter idéia tanto da incidência populacional como da incidência em grupos de risco de mais elevados.

Existem vários fatores de risco relacionados à morte súbita cardíaca; porém, como cerca de 80% dos indivíduos que sofrem morte súbita têm doença coronária, a epidemiologia em grande extensão é similar à da doença coronária[14], que é o objeto deste trabalho.

Os dados do Estudo de Framingham, utilizando uma série de variáveis de risco, definiram a incidência de mortalidade em 26 anos de seguimento, como exposto na Figura 4.

Brugada e colaboradores[15], em 1989, definiram quatro variáveis que podem identificar indivíduos de alto risco para morte súbita cardíaca após infarto agudo do miocárdio: 1) síncope presente no primeiro episódio de arritmia; 2) classes funcionais III e IV da classificação da New York Heart Association; 3) episódios de taquicardia ventricular e/ou fibrilação ventricular, que ocorrem precocemente no pós-infarto do miocárdio (três dias a dois meses); e 4) história prévia de infarto do miocárdio.

A disfunção ventricular esquerda é o maior preditor de risco independente para morte súbita cardíaca em indivíduos com cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica[16].

Outro dado interessante da literatura médica é que somente cerca de 20% dos indivíduos que sobrevivem à parada cardíaca desenvolvem infarto agudo do miocárdio do tipo transmural,

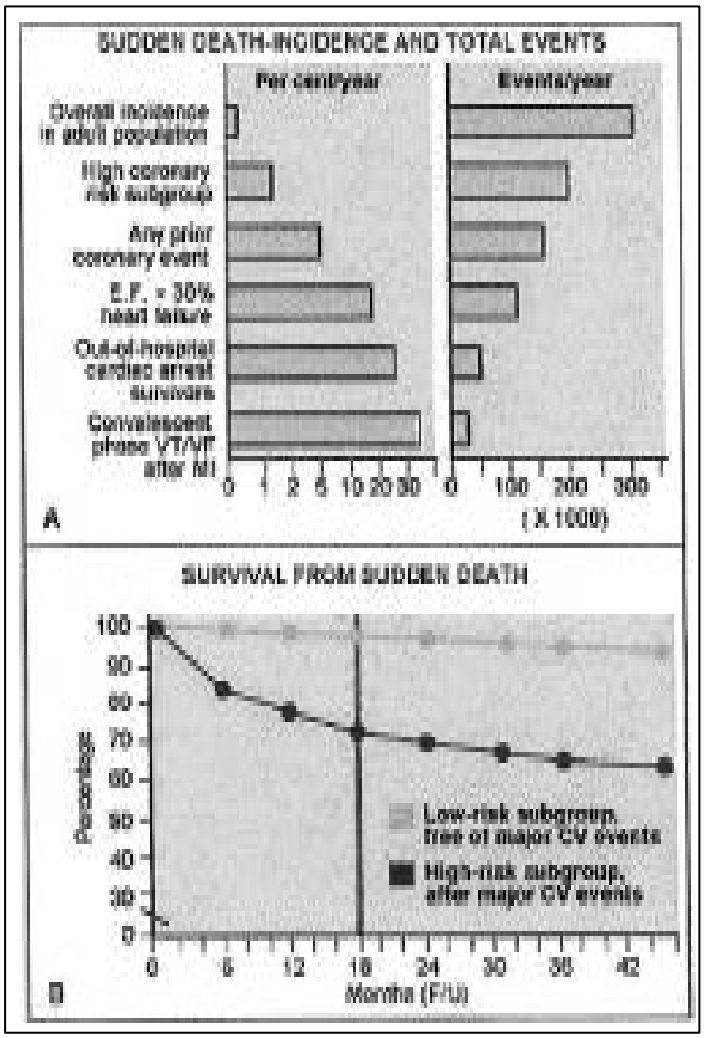

Figura 3. Impacto em subgrupos populacionais e tempo dos eventos na epidemiologia da morte súbita cardíaca. O painel superior (A) compara a incidência e os números totais de morte súbita cardíaca em diferentes subgrupos. O painel inferior (B) mostra a dependência do tempo e do risco de morte súbita cardíaca após eventos cardiovasculares maiores.[13]

sendo, portanto, presumível que a isquemia miocárdica seja a causa mais freqüente, talvez provocada por espasmo ou placa instável e trombo[17].

Síndromes coronárias agudas

Esse termo evoluiu como termo operacional para uma constelação de sintomas clínicos compatíveis com isquemia miocárdica aguda, englobando o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, a angina instável e o infarto agudo sem supradesnivelamento do segmento ST ou infarto não-Q[18]. A Figura 5 exemplifica e define os termos envolvidos.

Como explicado claramente na figura, os pacientes que desenvolvem desconforto torácico isquêmico com elevação do segmento ST no eletrocardiograma desenvolverão, finalmente, infarto agudo do miocárdio, com supradesnivelamento do segmento ST, também chamado infarto-Q. A presença de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica ou sua ausência, sem supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma, definirão os pacientes com infarto não-Q e pacientes com angina instável.

Infarto agudo do miocárdio

A história clínica permanece com substancial valor no diagnóstico. Sintomas prodrômicos podem ser observados em 20% a 60 % dos pacientes.

Os pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio apresentam manifestações clíni-

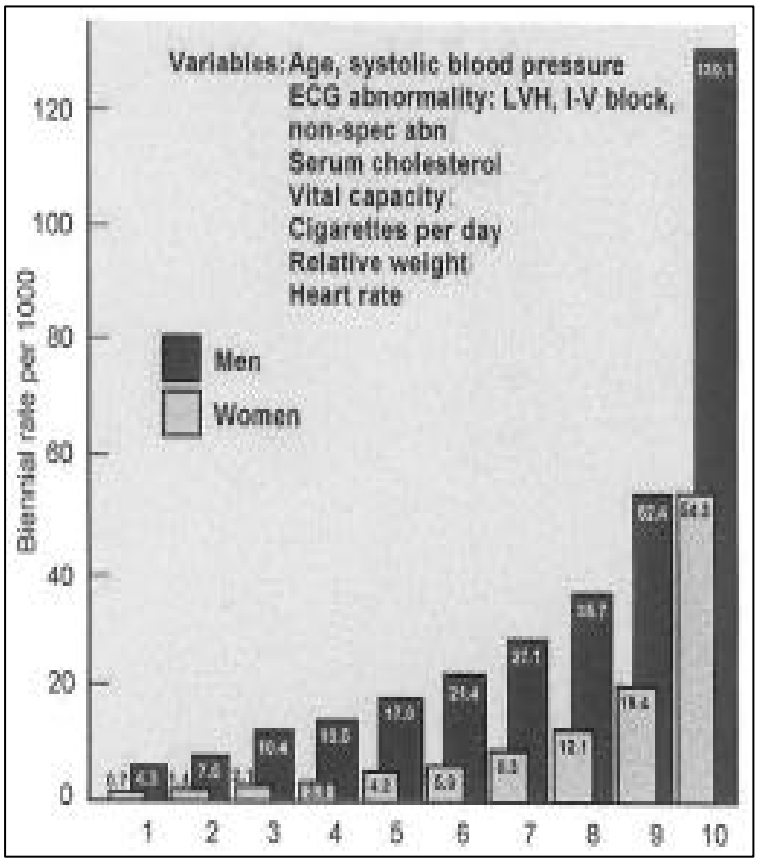

Figura 4. Risco de morte súbita em análise de risco multivariada em 26 anos de seguimento do Estudo de Framingham. ECG = eletrocardiograma; LVH = hipertrofia ventricular esquerda; I-V block = bloqueio intraventricular; non-spec abn = anormalidades não-específicas.[13]

cas geralmente caracterizadas por precordialgia de início súbito, que pode ser desencadeada por estresse físico ou emocional de intensidade variável, de duração prolongada (superior a trinta minutos), caracterizada como aperto, opressão, compressão ou peso, localizada na região retroesternal, com predomínio à esquerda, podendo-se irradiar para ombro, membro superior esquerdo, pescoço, mandíbula, região interescapular e epigástrio, sem apresentar melhora com repouso e vasodilatadores.[20]

Até 60% dos pacientes acometidos podem não associar os sintomas apresentados com infarto agudo do miocárdio[20], o que ocorre com mais freqüência nos pacientes diabéticos e hipertensos. Nos indivíduos oligossintomáticos, pode-se encontrar como única manifestação clínica a falência ventricular esquerda.

Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis

Esse é o termo utilizado pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia[21] para se referir a essas duas entidades, que, pela sua diversidade clínica e potencialidade evolutiva, receberam diretrizes, como mencionado, além de serem motivo de normativa da Sociedade Americana de Cardiologia, recentemente revisada e com atualização em 2002[18].

Tanto a revisão americana como as diretrizes nacionais utilizam a classificação de Braunwald[22], por seu valor prognóstico e terapêutico já ter sido validado em numerosos estudos clínicos prospectivos, alcançando, por isso, alto grau de aceitação, uma vez que levam em conta a gravidade dos sintomas anginosos, as circunstâncias clínicas de sua ocorrência e a intensidade do tratamento utilizado (Tab. 1).

Braunwald também propõe uma classificação baseada em critérios clínicos, em que os pacientes são divididos em subgrupos de alto, intermediário e baixo risco para óbito ou infarto não-fatal[23] (Tab. 2).

A história inicial deve rotineiramente verificar a presença, entre outros, de cinco fatores considerados mais importantes, segundo nor-

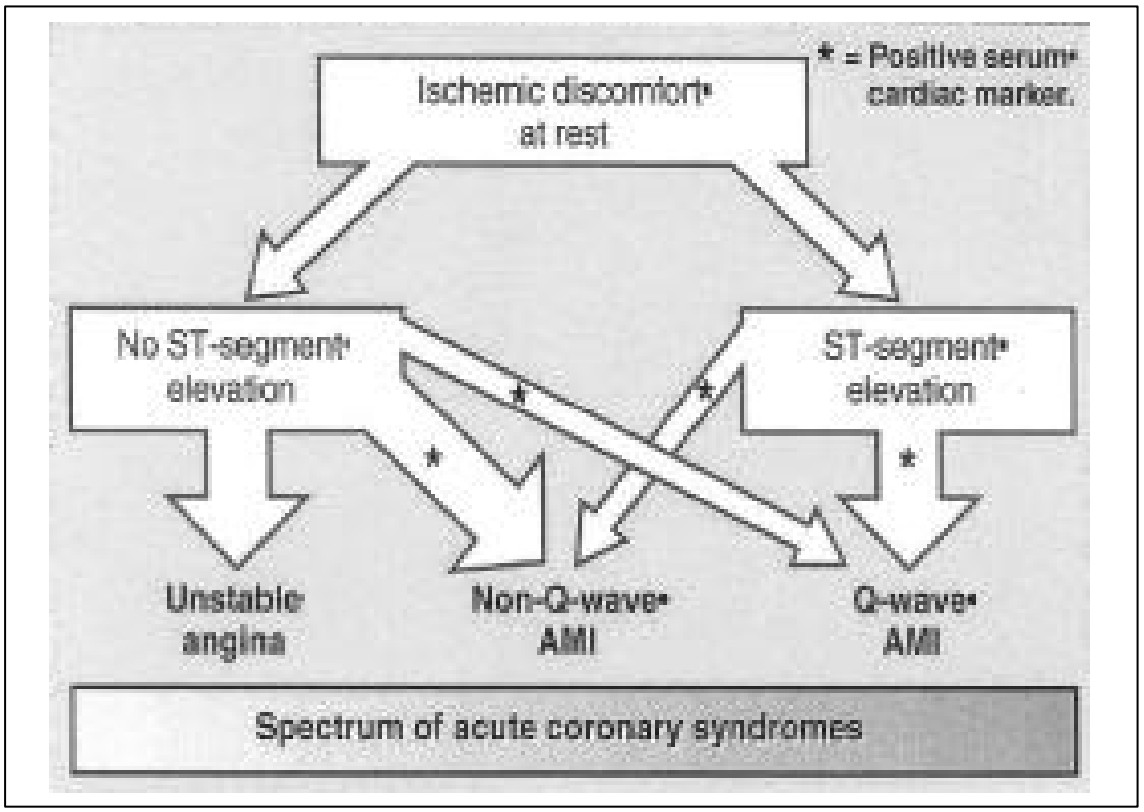

Figura 5. Síndromes coronárias agudas: pacientes com desconforto isquêmico podem se apresentar com ou sem elevação do segmento ST ao eletrocardiograma. A maioria dos pacientes com elevação do segmento ST (seta larga) desenvolve infarto Q, enquanto a minoria (seta fina) desenvolve infarto não-Q. Dos pacientes que se apresentam sem supradesnivelamento do segmento ST, a maioria desenvolve angina instável ou infarto não-Q (setas largas), dependendo da presença ou da ausência de marcadores cardíacos, como a CKMB. A minoria desses pacientes desenvolve infarto Q. Esse espectro de doenças é referido como síndromes coronárias agudas. AMI = infarto agudo do miocárdio.[19]

mativa atualizada da ACC/AHA[18], para diagnóstico de isquemia secundária à doença arterial coronária. São eles, em ordem de importância: natureza dos sintomas anginosos, história prévia de doença arterial coronária, sexo, idade, e número de fatores de risco tradicionais presentes.

Os sintomas anginosos clássicos são definidos clinicamente como desconforto precordial em membros superiores ou epigástrio, profundos e mal localizados, reproduzidos, nos quadros estáveis, ao esforço físico ou ao estresse emocional, que cedem rapidamente com repouso e/ou nitroglicerina sublingual. Nos quadros instáveis, os episódios são mais severos e prolongados e podem ocorrer em repouso ou com exercício menos intenso, além de surgirem em novos locais, como mandíbula e pescoço, podendo ser considerados como equivalentes anginosos. Essas manifestações, por vezes, tornam o diagnóstico mais difícil.

Outras apresentações pouco usuais no paciente com angina instável incluem quadros de dispnéia inexplicável (especialmente idosos), náuseas, vômitos, sudorese e fadiga.

São diagnósticos diferenciais: dor pleurítica, dor abdominal não-epigástrica, dor torácica bem localizada, dor relacionada aos movimentos dos membros superiores e tórax, dor constante não intensa com horas de duração, dor de curta duração (poucos segundos) e dor com irradiação para extremidades inferiores. Mesmo em tais situações, a possibilidade de síndrome isquêmica aguda deve ser sempre afastada.

Tabela 1. Angina instável, segundo a classificação de Braunwald.[21]

1) Gravidade dos sintomas

Classe I — Angina de início recente (menos de 2 meses), freqüente ou de grande intensidade (3 vezes ou mais ao dia), acelerada (evolutivamente mais freqüente ou desencadeada por esforços progressivamente menores).

Classe II — Angina de repouso subaguda (1 ou mais episódios em repouso nos últimos 30 dias, o último episódio ocorrido há mais de 48 horas).

Classe III — Angina de repouso aguda (um ou mais episódios em repouso nas últimas 48 horas).

2) Circunstâncias das manifestações clínicas

Classe A — Angina instável secundária (anemia, febre, hipotensão, hipertensão não controlada, emoções não rotineiras, estenose aórtica, arritmias, tireotoxicoses, hipoxemia, etc.).

Classe B — Angina instável primária.

Classe C — Angina pós-infarto do miocárdio (mais de 24 horas e menos de 2 semanas).

3) Intensidade do tratamento

Classe 1 — Sem tratamento ou com tratamento mínimo.

Classe 2 — Terapia antianginosa usual.

Classe 3 — Terapia máxima

Tabela 2. Estratificação de risco na angina instável.[21]

Risco alto	Risco intermediário	Risco baixo
Deve estar presente pelo menos um dos seguintes achados:	Nenhum achado de alto risco, mas deve ter qualquer dos seguintes:	Nenhum achado de risco alto ou intermediário, mas deve ter qualquer um dos seguintes:
Dor em repouso prolongada (> 20 minutos) e contínua	Angina em repouso ausente no momento da avaliação, mas não probabilidade baixa de doença arterial coronária	Angina aumentada em freqüência, gravidade ou duração
Edema pulmonar	Angina de repouso (> 20 minutos ou melhorada com repouso ou nitroglicerina)	Angina desencadeada com limiar baixo de esforço
Angina com sopro de insuficiência mitral	Angina noturna	Angina de início recente no intervalo de 2 semanas a 2 meses
Angina com 3ª bulha à ausculta cardíaca ou estertores	Angina de início recente grau III ou IV (CCS) nas últimas duas semanas, mas baixa probabilidade de doença arterial coronária	Eletrocardiograma normal ou não alterado
Angina com hipotensão	Ondas Q ou depressão de ST $\geq$ 1 mm em várias derivações Idade > 65 anos	
Angina em repouso com alterações dinâmicas ST > 1 mm	Angina com alterações dinâmicas da onda T	

CCS = Canadian Cardiovascular Society.

Em estudo multicêntrico de dor torácica[24], isquemia aguda foi diagnosticada em 22% dos pacientes que apresentavam dor em pontada, em 13% dos pacientes que tinham dor com características pleuríticas, e em 7% dos que apresentavam dor à palpação.

Apesar dos recentes avanços na detecção laboratorial das síndromes coronárias agudas, a história clínica permanece com substancial importância para estabelecer o diagnóstico, que continua sendo o maior problema de saúde pública no mundo industrializado.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF VULNERABLE PLAQUE RUPTURE

HECTOR ARMANDO ARCHER GARCIA, JOÃO NÓBREGA DE ALMEIDA FILHO, LUÍS MIGUEL GASPAR HENRIQUES, SÉRGIO AUGUSTO LATUF

In the last years the knowledge of human atherosclerosis had dramatically evolution. The atherosclerotic progression mechanisms and instability and rupture of the unstable plaque are better understood.

The atherosclerotic plaque is composed by a rich lipid pool recovered by the fibrous cap, mainly constituted of connective tissue. Plaques prone to rupture have thin fibrous cap, high number of inflammatory cells and few smooth muscle cells. The clinical manifestations of plaque rupture are characterized by the acute coronary syndromes (unstable angina, acute myocardial infarction and sudden cardiac death).

Afterwards the pathophysiology and the clinical setting of the acute coronary syndromes are discussed.

Key words: sudden cardiac death, unstable angina, myocardial infarction, coronary atherosclerosis, atherosclerotic plaque.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:613-22)

RSCESP (72594)-1251

REFERÊNCIAS

1. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. Virch Arch Pathol Anat 1992;421:277-90.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-50;310-8.
3. Fuster V, ed. Syndromes of Atherosclerosis: Correlations of Clinical Image and Pathology. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1996. p.1-15.
4. Ambrose JA, Fuster V. The risk of coronary occlusion is not proportional to the prior severity of coronary stenoses. Heart 1998;79:3-4.
5. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute coronary infarction. N Engl J Med 2000;343:915-22.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-5.
7. Saito T, Date H, Taniguichi I, et al. Angiographic evaluation of culprit lesions in acute coronary syndromes: relation to the original site on previous coronary angiography. Jap Circ

J 1998;62:359-63.
8. Libby P. Molecular basis of acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.
9. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution of fissuring on coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989;2:941-4.
10. Loree HM, Kamm RD, Stringffelow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. Circ Res 1992;71:850-8.
11. Goldstein JA. Angiographic plaque complexity: the tip of the unstable plaque iceberg. J Am Coll Cardiol 2002;39:1464-7.
12. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, for the VANQWISH trial investigators. Revisiting the culprit lesion in non Q wave myocardial infarction: results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. J Am Coll Cardiol 2002;39:1456-63.
13. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997. p.742-79.
14. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998;21:2334-51.
15. Brugada P, Talajic M, Smeets J, et al. The value of the clinical history to assess prognosis of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation after myocardial infarction. Eur Heart J 1989;10:747-52.
16. Stevenson WG, Stevenson LW, Midlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993;88:2953-61.
17. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998;97:1195-206.
18. Braunwald E, Antmann EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines, 2002.
19. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997. p.1184-288.
20. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001. p. 1114-231.
21. Nicolau JC, Cesar LAM, Timerman A, Piegas LS, Marin Neto JA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol 2001;77(supl II).
22. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989;80:410-4.
23. Braunwald E. Diagnosing and managing unstable angina. Circulation 1994;90:613-22.
24. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. Arch Intern Med 1985;145:65-9.