

Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 32 • N. 4 • Outubro/Dezembro 2022

Insuficiência Coronária Crônica

Editor Chefe

 Miguel Antonio Moretti

Coeditores

 Luiz Antônio Machado César

 Pedro Silvio Farsky



Baixe o app **SOCESP**
para visualizar a
publicação





O Ergo13 deixa a visualização dos dados muito mais cômoda e organizada!

Além disso, possui 3 exames em um único aparelho:

- ▶ Teste Ergométrico
- ▶ Exame de Estresse Farmacológico
- ▶ Eletrocardiograma

Todas essas funcionalidades são ideais para facilitar a sua rotina.

A HW Sistemas conta com soluções capazes de atender bem você e seus pacientes.



Temos também o ERGOMET, sistema feito para realizar exames completos, levando mais facilidade ao médico.

Saiba mais em www.hw.ind.br

WhatsApp (31) 99711-7226

SAVE THE DATE

43º

CONGRESSO DE CARDIOLOGIA SOCESP

**08 A 10
DE JUNHO
DE 2023**

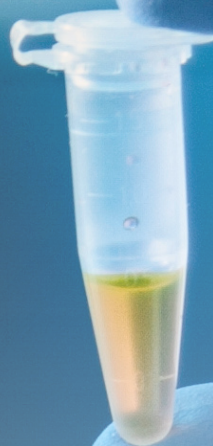
43º

CONGRESSO
DA SOCIEDADE
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE
SÃO PAULO

 **SOCESP**
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TEMA LIVRE

SISTEMA ABERTO PARA SUBMISSÃO



PREMIAÇÕES

PRÊMIO Jovem Investigador

PRÊMIO Melhor Pesquisa Básica

PRÊMIO Melhor Pesquisa Clínica

PRÊMIO Mérito Interdisciplinar

PRAZO FINAL PARA A SUBMISSÃO
DOS TRABALHOS DE TEMA LIVRE

30 DE JANEIRO

TRANSAMERICA EXPO CENTER
DE 08 A 10 DE JUNHO

43^o
CONGRESSO
DA SOCIEDADE
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE
SÃO PAULO

SOCESP

SOCESP ANUIDADE 2023

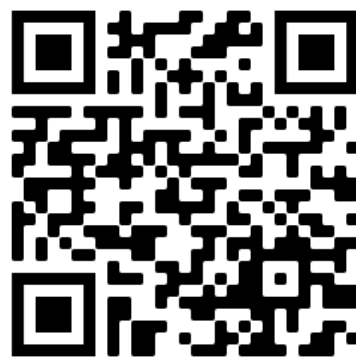
20% DE DESCONTO
20% DE DESCONTO
20% DE DESCONTO
20% DE DESCONTO

A SOCESP TRAZ UMA SIGNIFICATIVA VANTAGEM PARA QUE VOCÊ POSSA CONTINUAR CRESCENDO CONOSCO.

A ANUIDADE DE **2023** TERÁ UM DESCONTO DE 20% SE PAGA AINDA ESTE ANO.

ATÉ
31 DE DEZEMBRO DE 2022.....20%
28 DE FEVEREIRO DE 2023.....15%
31 DE MARÇO DE 2023.....10%

ACESSE
**ESPAÇO
ASSOCIADO
SOCESP**





**XXX CARDIOLOGIA
ATUALIZAÇÃO E RECICLAGEM**

SOCESP 2022

27 A 30 DE JULHO DE 2022



SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

DISPONÍVEIS

AULAS GRAVADAS **ATUALIZAÇÃO E RECICLAGEM**

REVISTA

**ENVIE O SEU
RELATO DE CASO**

**Saiba como ter seu relato
de caso de caso publicado
na Revista digital da SOCESP**



RESUMO

PRIMARY MITRAL

O funcionamento da valva mitral depende da perna, do anel valvar esquerdo, dos folhetos valvulares, do corao tendo a regurgitacao ou insuficiencia valvar. A insuficiencia mitral e quando ocorre a dorcancia que acometem a valva mitral e o anel em mobilidade excessiva dos folhetos, prolapsos valvar mitral ou retracao dos folhetos como na febre reumatica. A causa mais mitral primaria e a febre reumatica seguida do prolapsos da valva se baseia na historia clinica e avaliacao ecocardiografica. O tratamento cirurgico sempre preferindo-se a plástica mitral se anatomicamente ideal da cirurgia basear-se nos sintomas, na gravidade da regurgitacao em casos de pacientes com alto risco cirurgico.

Descritores: Insuficiencia da Valva Mitral; Prolapsos Reumatica

ABSTRACT

The functioning of the mitral valve depends on the leaflets, the mitral valve annulus, the left ventricle and the mitral valve apparatus. Mitral regurgitation or insufficiency occurs when there is excessive mobility of the leaflets, mitral valve prolapse or retraction of the leaflets as in rheumatic fever. The most common primary mitral regurgitation is rheumatic fever followed by mitral prolapse. The treatment is based on the clinical history and echocardiographic evaluation. Mitral valve surgery is always preferred when anatomically ideal, based on symptoms, the severity of the regurgitation in high-risk patients.

ACESSE O LINK E CONHEÇA AS NORMAS PARA SUBMISSÃO

WWW.SOCESP.ORG.BR/REVISTA/INSTRUCAO-AOS-AUTORES/

Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)
Latindex – Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal
(www.latindex.unam.mx)



Editor Chefe: Miguel Antonio Moretti

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Conselho Editorial

Alfredo José Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Álvaro Avezum
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Amanda G. M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Angelo Amato V. de Paula
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Augusto Lopes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Antonio Carlos Pereira-Barretto
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Antonio de Pádua Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Ari Timerman
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Benedito Carlos Maciel
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Bráulio Luna Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

Bruno Caramelli
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Carlos Alberto Buchpiguel
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Vinculação Acadêmica) São Paulo, SP, Brasil

Carlos Costa Magalhães
Cardioclin - Clínica e Emergência Cardiológica São José dos Campos, SP, Brasil

Carlos Eduardo Rochitte
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

Carlos V. Serrano Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Celso Amodeo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Dalmo Antonio R. Moreira
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Daniel Born
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Dirceu Rodrigues Almeida
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edson Stefanini
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Expedito E. Ribeiro
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fabio B. Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fausto Feres
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Felix J. A. Ramires
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernanda Marciano Consolim-Colombo
Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Fernando Bacal
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Nobre
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Flavio Tarasoutchi
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Francisco A. Helfenstein Fonseca
Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Francisco Rafael Martins Laurindo
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Henry Abensur
Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

Ibraim Masciarelli F. Pinto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Ieda Biscegli Jatene
Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

João Fernando Monteiro Ferreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

João Manoel Rossi Neto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

João Nelson R. Branco
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Jorge Eduardo Asséf
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Nicolau
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Pachón Mateos
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

José Francisco Kerr Saraiva
Hospital e Maternidade Celso Piere, São Paulo, SP, Brasil

José Henrique Andrade Vila
Hospital de Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

José L. Andrade
Instituto de Radiologia (InRad) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - USP, São Paulo, SP, Brasil

José Soares Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Katashi Okoshi
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Kleber G. Franchini
Departamento de Clínica Médica UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Leopoldo Soares Piegas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Líliá Nigro Maia
Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

Luiz Aparecido Bortolotto
Instituto do Coração / INCOR. São Paulo, SP, Brasil

Luiz Mastrocola
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Luiz Felipe P. Moreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Franken
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Chiara Bertolami
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Luiz Campos Vieira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcus Vinicius Simões
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Maria Cristina Oliveira Izar
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Teresa Nogueira Bombig
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Virgínia Tavares Santana
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Max Grinberg
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Nelson Kasinsky
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Orlando Campos Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Otavio Rizzi Coelho
Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Paulo Andrade Lotufo
Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo J. F. Tucci
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo M. Pêgo Fernandes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Pedro Silvio Farsky
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Raul Dias Dos Santos Filho
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Azevedo Jr
Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ricardo Ribeiro Dias
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Romeu Sérgio Meneghelo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Rui Póvoa
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ullisses Alexandre Crotti
Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (FUNFARME)/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Valdir Ambrosio Moises
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

Valter C. Lima
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

William Azem Chalela
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Diretor de Publicações

Miguel Antonio Moretti - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
São Paulo, SP, Brasil.

Educação Física e Esporte

Bruno do Nascimento Carvalho - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
São Paulo, SP, Brasil.

Adriano dos Santos - Universidade São Judas Tadeu. São Paulo, SP, Brasil.

Enfermagem

Ana Maria Miranda Martins Wilson - Escola de Enfermagem da USP.
São Paulo, SP, Brasil.
Nathalia Malman Galhardi - Hospital de Clínicas da UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.

Farmacologia

Leiliane Rodrigues Marcatto - Hospital São Camilo. São Paulo, SP, Brasil.
Bruna Silva Fernandes D'Angelo - Hospital Sírio Libanês. São Paulo, SP, Brasil.

Fisioterapia

Valéria Papa - Laboratório de Fisiologia do Exercício-Divisão de Cardiologia-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Renata Trimer - Universidade do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, RS, Brasil.
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Nutrição

Luciene de Oliveira - Hospital São Paulo. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP / EPM). São Paulo, SP, Brasil.
Regina Helena Marques Pereira - Clínica Cardiológica Dr. José Luis Aziz Ltda - Cardioaziz. São Paulo, SP, Brasil.

Odontologia

Paulo Sérgio da Silva Santos - Faculdade de Odontologia de Bauru- FOB/USP. Bauru, SP, Brasil.
Frederico Buhatem Medeiros - Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Psicologia

Suzana García Pacheco Avezum - Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
Priscila Maria Gabos - Hospital do Coração. São Paulo, SP, Brasil.

Serviço Social

Suellen Cristina De Jesus Silva - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.
Monica Pompiani - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.

Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Website: www.socesp.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/
Diretoria de Publicações
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução



Atha Comunicação e Editora

Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2013, **23:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2014, **24:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2015, **25:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2016, **26:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2017, **27:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2018, **28:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2019, **29:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2020, **30:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2021, **31:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2022, **32:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)

ISSN 0103-8559 / 2595-4644
RSCESP 72594

CDD_{i6} 616.105
NLM W1

WG100
CDU 616.1(05)

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2022 -2023

Presidente
Ieda Biscegli Jatene
Vice-Presidente
Alexandre Antonio C. Abizaid
1ª Secretária
Maria Cristina de Oliveira Izar
2ª Secretária
Auristela Isabel de Oliveira Ramos
1º Tesoureiro
Ricardo Pavanello
2ª Tesoureira
Salete Aparecida da Ponte Nacif
Diretor de Publicações
Miguel Antonio Moretti

Diretor de Qualidade Assistencial
Carlos Gun
Diretor Científico
Felix José Alvarez Ramires
Diretor de Comunicação
Marcelo Franken
Diretor de Relações Institucionais e Governamentais
Renato Azevedo Júnior
Diretor de Regionais
Andrei Carvalho Sposito
Diretor de Promoção e Pesquisa
Luciano Ferreira Drager
Diretor do Centro de Treinamento em Emergências
Agnaldo Piscopo

Coordenadores do Centro de Memórias
Alberto Francisco Piccolotto Naccarato
Ronaldo Fernandes Rosa
Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca
Dirceu Rodrigues Almeida
Múcio Tavares de Oliveira Junior
Coordenadores do Projeto Infarto
Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Jorge Zarur Neto
Roberta Saretta
Coordenadora do Projeto SOCESP Mulher
Líliá Nigro Maia

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2022 -2023

ABCDM - Biênio 2022 -2023

Presidente
Kamal Yazbek Junior
Diretor Científico
Roberto Andres Gomes Douglas
Primeiro Secretário
José Alexandre da Silveira
Segundo Secretário
Fabio José Matheus

ARAÇATUBA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Richard Crevelaro
Diretor Científico
Marco Antonio Coelho Goiato
Primeiro Secretário
Paulo Francisco De Mesquita Barros
Segunda Secretária
Helena Cordeiro Barroso

ARARAQUARA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Cecília Meirelles Barros
Diretora Científica
Argenzia Mestria Bonfa
Primeiro Secretário
Edson Akira Kusumoto
Segundo Secretário
Flavio Magnani Lauand

ARARAS - Biênio 2022 -2023

Presidente
José Joaquim Fernandes Raposo
Diretor Científico
José Luiz Ferreira dos Santos
Primeiro Secretário
Valentim Patrício Valério
Segundo Secretário
Fernando Candido Martins

BAURU - Biênio 2022 -2023

Presidente
Alexandre Volney Villa
Diretor Científico
Edmir José Sia Filho
Primeiro Secretário
Roberto Chaim Berber
Segundo Secretário
Gustavo Buchalla

BOTUCATU - Biênio 2022 -2023

Presidente
Flavio de Souza Brito
Diretor Científico
Ricardo Mattos Ferreira
Primeiro Secretário
Renato Teixeira
Segundo Secretário
Marcos Mitsuo Seki

CAMPINAS - Biênio 2022 -2023

Presidente
Sérgio Luiz Polydoro

Diretora Científica
Carla Patricia Da Silva E Prado
Primeiro Secretário
Fernando Mello Porto
Segundo Secretário
Hugo Pazianotto

FRANCA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Hélio Rubens Crialezi
Diretor Científico
Luiz Alfredo Husemann Patti
Primeiro Secretário
Rossini Rodrigues Machado
Segundo Secretário
Ronaldo Américo Mandel

JUNDIAÍ - Biênio 2022 -2023

Presidente
Tarcio Figueiredo Silva
Diretor Científico
João Paulo de Mello Medeiros
Primeiro Secretário
Dennys Marcel Sanches Martins
Segundo Secretário
Marco Antonio Dias

MARÍLIA - Biênio 2022 -2023

Presidente
João Carlos Moron Saes Braga
Diretor Científico
Alexandre Rodrigues
Primeiro Secretário
André dos Santos Moro
Segundo Secretário
Marcelo Tadeu Blumer Peron

OSASCO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Marcos Valério Coimbra de Resende
Diretor Científico
André Dabarian
Primeira Secretária
Ana Maria Rocha Pinto e Silva
Segunda Secretária
Valeria Fontenelle Angelim Pereira

PIRACICABA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Daniel de Araujo Collaco
Diretora Científica
Juliana Barbosa Previtalli
Primeiro Secretário
Dairo Bicudo Plai Junior
Segundo Secretário
Luis Gustavo Ramos

PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2022 -2023

Presidente
Antonio Luiz Oliveira Rosas Junior
Diretor Científico
Nina Azevedo de Medeiros Couto

Primeiro Secretário
Romulo Cesar Arnal Bonini
Segundo Secretário
Luciane Schadeck

RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Divino Luiz Rattis Batista
Diretor Científico
Pedro Velloso Schwartzmann
Primeiro Secretário
Thiago Florentino Lascala
Segundo Secretário
Leonardo Pippa Gadioli

SANTOS - Biênio 2022 -2023

Presidente
Leonardo Martins Barroso
Diretor Científico
Fábio de Freitas Guimarães Guerra
Primeiro Secretário
Marcelo Pilnik
Segundo Secretário
Carlos Eduardo Mendonca Tome

São Carlos - Biênio 2022 -2023

Presidente
Rodrigo Santos Aguiar
Diretora Científica
Ana Candida A. Verzola de Castro
Primeira Secretária
Meliza Goi Roscani
Segundo Secretário
Carlos Alberto Rovina Almeida

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Thiago Baccili Cury Megid
Diretor Científico
Luiz Fernando Dal Col
Primeiro Secretário
Elzo Thiago Brito Mattar
Segunda Secretária
Mariana Facio Jabur de Goes

SOROCABA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Fábio Lourenço Moraes
Diretor Científico
Péricles Sidnei Salmazo
Primeiro Secretário
Juliana Buchmann Pereira
Segundo Secretário
Fernando Côrtes Remisio Figuinha

VALE DO PARAÍBA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Marcelle Sá Machado de Araújo
Diretora Científica
Yuri Gollino
Primeiro Secretário
Luiz Fernando Fagundes de Gouvea Filho
Segunda Secretária
Luana Lorena Moreira



Miguel Antonio Moretti
Diretor de Publicações

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte no Brasil. As doenças isquêmicas representam uma grande parte dessas causas. A Doença Arterial Coronária Aguda e a Doença Coronariana Crônica representam esse grupo de patologias. No número anterior falamos da situação aguda e nesse número falaremos da doença crônica. A principal diferença entre elas está na fisiopatologia e por isso o diagnóstico e a terapêutica também diferem entre si.

Uma boa avaliação clínica, uma boa história, é fundamental para definir as próximas etapas. A avaliação anatômica identifica a presença e o grau das obstruções e junto com investigação da isquemia, complementam as informações para o raciocínio terapêutico. O tratamento deve se pautar na redução dos sintomas (qualidade de vida) e na redução da taxa de mortalidade e de infarto (quantidade de vida). Atualmente o arsenal disponível permite atingir esses objetivos com mais precisão e rapidez.

A intervenção coronária, percutânea ou cirúrgica, complementa o tratamento. Suas indicações dependem principalmente do quadro clínico do paciente. Nas páginas dessa revista encontraremos várias combinações de terapias e abordagem do paciente com doença coronariana crônica. E eu aproveito para agradecer aos Prof. Dr. Luiz Antonio Machado César e o Dr. Pedro Silvio Farsky pela brilhante forma como idealizaram e conduziram essa edição da nossa revista.

Dessa forma, a revista da SOCESP traz um olhar atualizado sobre o diagnóstico e abordagem terapêutica da doença coronariana crônica. Uma leitura indispensável para quem faz consultório e também para quem atende na linha de frente. Além disso, inauguramos nesse número um espaço para a publicação de relato de casos. Mande o seu caso também para ser publicado na revista da SOCESP. Boa leitura a todos.”

Insuficiência Coronária Crônica

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

- MUDANÇAS EPIDEMIOLÓGICAS NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA NO BRASIL 404
EPIDEMIOLOGICAL CHANGES IN CORONARY ARTERY DISEASE IN BRAZIL
Antonio de Padua Mansur
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204404-7>
- INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA CRÔNICA: APRESENTAÇÃO CLÍNICA 408
CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY: CLINICAL PRESENTATION
Vivian Lerner Amato, Pedro Silvio Farsky
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204408-11>
- NOVIDADES EM MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: ECOCARDIOGRAFIA – STRAIN – WORKLOAD – CONTRASTE DE BOLHAS 412
INNOVATIONS IN DIAGNOSTIC METHODS: ECHOCARDIOGRAPHY – STRAIN – WORKLOAD – BUBBLE CONTRAST
Fernanda Gonçalves de Mateo, José Augusto Mantovani Resende, Barbara Ordones Baptista de Oliveira Costa, Felipe Bringel Landim, Marcelo Luiz Campos Vieira, Rafael Bonafim Piveta, Miguel Osman Dias Aguiar, Wilson Mathias Jr.
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204412-20>
- NOVIDADES EM MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: MEDICINA NUCLEAR — PERFUSÃO MIOCÁRDICA, RESERVA DE FLUXO E VIABILIDADE MIOCÁRDICA 421
INNOVATIONS IN DIAGNOSTIC METHODS: NUCLEAR MEDICINE — MYOCARDIAL PERFUSION, FLOW RESERVE AND MYOCARDIAL VIABILITY
José Soares Junior, Marisa Izaki, Maria Clementina Pinto Giorgi, Bruno Gomes Padilha, Daniela Andrade Ferraro
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204421-33>
- INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA: INOVAÇÕES EM TOMOGRAFIA CARDÍACA 434
CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY: INNOVATIONS IN CARDIAC TOMOGRAPHY
Pedro Macedo Esmeraldo Barbosa, Adriano Camargo de Castro Carneiro
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204434-9>
- INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA: INOVAÇÕES EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CORAÇÃO 440
CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY: INNOVATIONS IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE
Pedro Macedo Esmeraldo Barbosa, Adriano Camargo de Castro Carneiro
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204440-4>
- TRATAMENTO CLÍNICO: PARA REDUÇÃO DE EVENTOS E NOVAS OPÇÕES 445
OPTIMAL MEDICAL TREATMENT: FOR REDUCTION OF EVENTS AND NEW OPTIONS
Bruno Mahler Mioto
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204445-53>
- TRATAMENTO CLÍNICO: PARA REDUÇÃO/CONTROLE DE SINTOMAS 454
OPTIMAL MEDICAL THERAPY: FOR SYMPTOMS CONTROL
Nilson Tavares Popp
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204454-9>

TRATAMENTO INVASIVO: BASES PARA A DECISÃO 460
INVASIVE MANAGEMENT: BASIS FOR DECISION-MAKING
Luhanda Leonora Cardoso Monti Sousa, Luís Henrique Wolff Gowdak
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204460-6>

REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: NOVAS ABORDAGENS CIRÚRGICAS 467
CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY: NEW SURGICAL APPROACHES
Luiz Augusto F. Lisboa, Marco Antonio P. Oliveira
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204467-74>

ANGINA ESTÁVEL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: DIABETES 475
STABLE ANGINA IN SPECIAL SITUATIONS: DIABETES
Otávio Rizzi Coelho-Filho, Otávio Rizzi Coelho
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204475-85>

ANGINA ESTÁVEL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: INOCA 486
STABLE ANGINA IN SPECIAL SITUATIONS: INOCA
Luciana Oliveira Cascaes Dourado, Caio Menezes Machado de Mendonça, Renato Maluf Auge
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204486-91>

ANGINA ESTÁVEL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: NA REFRATARIEDADE 492
STABLE ANGINA IN SPECIAL SITUATIONS: IN REFRACTORY CONDITIONS
Luciana Oliveira Cascaes Dourado
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204492-8>

RELATO DE CASO/CASE REPORT

VASOESPASMO CORONARIANO MULTIARTERIAL COM MORTE SÚBITA ABORTADA E ANGINA REFRATÁRIA:
A EFICÁCIA DO ALFA-BLOQUEADOR E INDICAÇÃO DE CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL 499
*MULTIVESSEL CORONARY VASOSPASM WITH ABORTED SUDDEN DEATH AND REFRACTORY ANGINA: EFFICACY OF ALPHA-BLOCKERS AND
INDICATION OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR*
Luhanda Leonora Cardoso Monti Sousa, Felipe Carvalho Guimãães, Caio Menezes Machado de Mendonça, Luiz Antônio Machado César, Bruno Mahler Mioto
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204499-503>

RELATO DE CASO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO DE PAREDE INFERIOR DECORRENTE DE COMPRESSÃO DE
TERÇO MÉDIO DA CORONÁRIA DIREITA POR ANEURISMA GIGANTE DE PORÇÃO PROXIMAL DA CORONÁRIA DIREITA .. 504
*CASE REPORT OF INFERIOR WALL MYOCARDIAL INFARCTION RESULTING FROM COMPRESSION OF THE MIDPORTION OF THE RIGHT
CORONARY ARTERY BY GIANT ANEURYSM COMMUNICATING PROXIMALLY WITH THE RIGHT CORONARY ARTERY*
Caio Cesar Cardoso, Celso Kiyochi Takimur, Dirceu Oscar Faeli Jr., Luana Vieira Diago, Luccas Alves Moreira Uchoa, Luis Tamayo, Marina Costa Atherinos Pierri,
Vanessa Baudichon Domingues Maintinguer
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20223204504-8>

MUDANÇAS EPIDEMIOLÓGICAS NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA NO BRASIL

EPIDEMIOLOGICAL CHANGES IN CORONARY ARTERY DISEASE IN BRAZIL

Antonio de Padua Mansur^{1,2}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.
2. Serviço de Prevenção, Cardiopatia na Mulher e Reabilitação Cardiovascular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44
CEP: 05468-000, São Paulo, SP, Brasil.
apmansur@yahoo.com

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no Brasil, sendo as principais etiologias as doenças isquêmicas do coração (DIC) e as doenças cerebrovasculares (DCbV). Desde 1984, observamos contínua e significativa redução da mortalidade por essas doenças em homens e mulheres, porém a taxa de morte foi sempre maior nos homens que nas mulheres. A maior prevalência e taxa de morte por DCV predominaram nas regiões Sul e Sudeste e nas principais capitais dos estados dessas regiões na década de 1990. A partir da década de 2000, observamos uma aproximação da mortalidade por DCV nas cinco regiões, consequência da redução mais acentuada da mortalidade nas regiões Sul e Sudeste. A proximidade das tendências de mortalidade por DCbV ocorreu mais precocemente do que as DIC, provavelmente refletindo a maior conscientização do controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) pela população. Entre 2007 e 2012 tivemos um pequeno período de interrupção da tendência de queda da taxa de morte por DIC em mulheres e homens, mas não para as DCV em geral e para as DCbV que continuaram reduzindo. Porém, a partir desse período a tendência de queda se manteve até os dias de hoje e estudos recentes mostram que a mortalidade por todas as causas de câncer vai superar a mortalidade por DCV na população entre 35 a 74 anos. A intensificação da prevenção primária com maior acesso da população a uma vida saudável e controle dos fatores de risco podem impactar ainda mais na redução da mortalidade pelas DCV.

Descritores: Doença Cardiovascular; Doença Isquêmica do Coração; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral; Mortalidade.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in Brazil. The main etiologies are ischemic heart disease (IHD) and stroke. Since 1984, we have observed a continuous and significant reduction in mortality from these diseases in men and women, but the death rate was consistently higher in men than in women. The prevalence and death rate from CVD predominated in the South and Southeast and capitals in the 1990s. In the 2000s, we observed the proximity of CVD mortality in the five regions due to the more significant reduction in mortality in the South and Southeast. The proximity of stroke mortality trends occurred earlier than those due to IHD, reflecting the population's greater awareness of hypertension control. Between 2007 and 2012, we had a short interruption in the downward trend in the IHD death rate in women and men, but not for all CVD and stroke, which continued to decline. However, from that period, the downward trend continued. Recent studies showed that mortality from all causes of cancer would exceed mortality from CVD in the population aged between 35 to 74. The intensification of primary prevention with greater access to a healthy life and control of risk factors can have an even more significant impact on reducing mortality from CVD.

Keywords: Cardiovascular Disease; Ischemic Heart Disease; Myocardial Infarction; Stroke, Mortality.

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no Brasil. Os principais grupos de doenças que integram as DCV são as doenças isquêmicas do coração (DIC) e as doenças cerebrovasculares (DCbV). O infarto do miocárdio é a causa de morte mais prevalente das DIC e o acidente vascular cerebral isquêmico das DCbV. Desde 1984, observamos uma contínua e significativa redução da mortalidade por essas doenças em homens e mulheres, porém a taxa de morte foi sempre maior nos homens do que nas mulheres.¹ A taxa de morte para DCV nos homens com idade ≥ 30 anos reduziu significativamente de 620 para 506 mortes/100 mil habitantes e nas mulheres de 483 para 383 mortes/100 mil habitantes, respectivamente, para os anos de 1979 e 1996. Nos homens, o coeficiente médio para o período de 1979-1996 foi de 586,25 mortes, declínio de 8,25 mortes/100.000 habitantes/ano. Nas mulheres, foi de 439,58 mortes, com declínio de 7,53 mortes/100.000 habitantes/ano. A taxa de morte para DIC nos homens com idade ≥ 30 anos reduziu de 194 para 164 mortes/100 mil habitantes e nas mulheres de 119 para 105 mortes/100 mil habitantes, respectivamente, para 1979 e 1996. Nos homens, o coeficiente médio para o período de 1979-1996 foi de 187,78 mortes, declínio de 2,94 mortes/100.000 habitantes/ano. Nas mulheres, foi de 115,83 mortes, com declínio de 1,67 mortes/100.000 habitantes/ano. A taxa de morte para DCbV nos homens com idade ≥ 30 anos reduziu de 200 para 164 mortes/100 mil habitantes e nas mulheres de 168 para 130 mortes/100 mil habitantes, respectivamente, para 1979 e 1996. Nos homens, o coeficiente médio para o período de 1979-1996 foi de 195,10 mortes, declínio de 2,50 mortes/100.000 habitantes/ano. Nas mulheres, foi de 155,48 mortes, com declínio de 2,78 mortes/100.000 habitantes/ano. Esses resultados mostraram a predominância da mortalidade por DCbV sobre as DIC, assim como uma maior redução anual da taxa de morte por DCbV comparada à DIC, em especial entre as mulheres. A partir de 1996, observamos uma transição epidemiológica na mortalidade por DIC e DCbV.² A DCbV foi a principal causa de morte no Brasil até 1996, quando passou a predominar a DIC e observou-se maior razão entre as DCbV/DIC nas mulheres mais jovens e de 2,53 em 1980 para 2,04 em 2005 na faixa etária de 35 a 39 anos. A razão DCbV/DIC foi diminuindo nas mulheres com o aumento da faixa etária decenal sendo de 1,3 em 1980 e 1,5 em 2005 para faixa etária ≥ 80 anos. Nos homens, a razão manteve-se próximo ou menor de 1 para todas as faixas etárias. Esses resultados são reflexos da melhor conscientização e controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) observado na população brasileira pelo estímulo de programas governamentais, em especial nas mulheres. Porém, quando se faz a razão homem/mulher para as DIC e DCbV no Brasil e na região metropolitana de São Paulo, observamos uma tendência de aumento na razão de morte por ambas doenças em homens em comparação com as mulheres.³ De 2005 a 2009, a tendência de redução da mortalidade por DCV, DIC e DCbV se manteve nos homens e mulheres no Brasil e na região metropolitana de São Paulo.⁴ De 1990 a 2009, observou-se redução da mortalidade, respectivamente em mulheres e homens, por DIC no Brasil de 23% e 29% e na RMSP de 36% e 45%, e por DCbV no Brasil de 35% e 36% e na RMSP de 42% e 43%. Foi verificada também uma maior redução da mortalidade por DIC nos homens na RMSP que no Brasil,

respectivamente de 36% e 23% e nas mulheres na RMSP de 45% e 29%. Observou-se maior redução da mortalidade por DCbV nos homens na RMSP que no Brasil, respectivamente de 42% e 35% e igual redução nas mulheres na RMSP e no Brasil de 43% e 36%.

Entre 2007 e 2012 tivemos um pequeno período de interrupção da tendência de queda da taxa de morte por DIC em mulheres e homens, mas não para as DCV em geral e para as DCbV que continuaram reduzindo.⁵ Entre 2007 e 2012, a mortalidade por 100.000 habitantes para faixa etária ≥ 30 anos foi, respectivamente de 151 para 152 nos homens e de 88 a 86 nas mulheres.

A partir de 2012, estamos observando uma tendência contínua de redução da mortalidade por DCV, DIC e DCbV, em especial na população entre 35 e 74 anos, e com a tendência de maior redução na taxa de morte por DCbV (Figura 1). Devido a isso, de 1996 a 2017, o percentual de óbitos por DIC do total de óbitos por DCV aumentou e das DCbV diminuiu em homens e mulheres. A DIC e DCbV foram responsáveis, respectivamente, 55% e 51% das mortes por DCV na população geral, 59% e 58% nos homens e para 51% e 46% em mulheres, respectivamente para os anos de 1996 e 2017. Da mesma forma, devido a redução da taxa de óbito por DCV, a mortalidade por DCV correspondeu, em média, a 31% de todas as causas de morte nesse período, caindo de 33% em 1996 para 28% em 2017; DIC (média de 35% das mortes por DCV), aumentou de 33% em 1996 para 37% em 2017, seguido de acidente vascular cerebral (média de 22% das mortes por DCV), passando de 18% em 1997 para 25% em 2017. DIC e AVC corresponderam em média a 57% da mortalidade por DCV no período de 1996 a 2017.

A maior incidência e taxa de morte por DCV predominaram nas regiões Sul e Sudeste,⁶ nos estados⁷ e nas principais capitais⁸ dos estados dessas regiões na década de 1990. A partir da década de 2000, observamos uma proximidade da mortalidade por DCV nas cinco regiões, consequência da redução mais acentuada da mortalidade nas regiões Sul e Sudeste. A proximidade das tendências de mortalidade por DCbV ocorreu mais precocemente do que as por DIC, provavelmente refletindo a maior conscientização do controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) pela população.

Entre 2007 e 2012 tivemos um pequeno período de interrupção da tendência de queda da taxa de morte por DIC em mulheres e homens, mas não para as DCV em geral e para

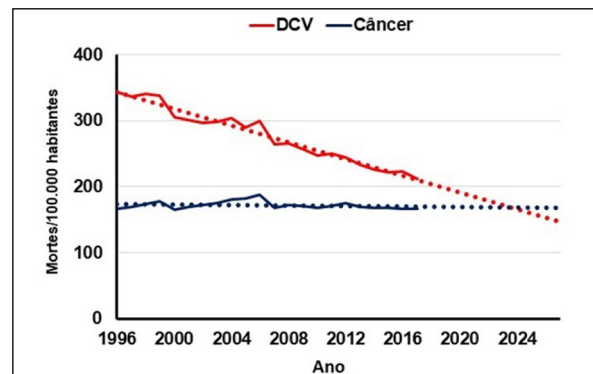


Figura 1. Mortalidade ajustada para idade de 35-74 anos por 100.000 habitantes para a doença cardiovascular (DCV) e câncer no Brasil de 1996 a 2017. coronária crônica.

as DCbV que continuaram reduzindo. Porém, a partir desse período, a tendência de queda se manteve até os dias de hoje e estudo recente mostrou inclusive que a mortalidade por todas as causas de câncer vai superar a mortalidade por DCV na população entre 35 a 74 anos em torno do ano de 2024 (Figura 2),⁹ a mesma tendência já está sendo observada nos países mais desenvolvidos.¹⁰⁻¹² A taxa de morte ajustada por idade (35-74 anos) por DCV e câncer, por 100.000 habitantes, correspondeu a 51% da taxa de mortalidade por todas as causas em 2017. A DCV e o câncer foram responsáveis, respectivamente, por aproximadamente 28% e 22% da mortalidade por todas as causas. A mortalidade na população total por DCV diminuiu 38% de 1996 a 2017

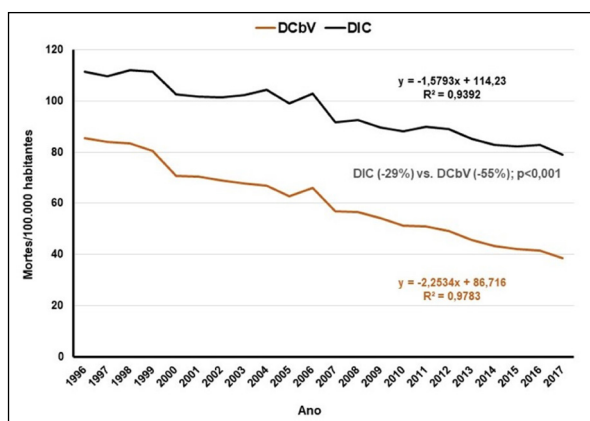


Figura 2. Mortalidade ajustada para idade de 35-74 anos por 100.000 habitantes para as doenças cerebrovasculares (DCbV) e doença isquêmica do coração (DIC) no Brasil de 1996 a 2017.

e a de câncer permaneceu inalterada, principalmente as custas do discreto aumento das neoplasias nas mulheres, pois os homens tiveram uma discreta redução. Em 1996, a mortalidade por câncer foi 52% menor do que a mortalidade por DCV, mas em 2017 de apenas 22% (Tabela 1).

De 2017 a 2019, a análise preliminar dos dados de mortalidade no Brasil mostrou redução significativa das taxas de morte por todas as causas (-30%), DCV (-41%), DIC (-31%) e DCbV (-63%) para as mulheres e homens, e observou-se também uma maior participação das DIC e das DCbV nos homens comparadas às mulheres (Figura 3). Isso porque, a redução da taxa de morte por DCbV foi mais acentuada que a redução por DIC (-31% vs. -63%).¹¹

A partir de 2020 tivemos a pandemia por Covid-19 e com isso a adequada análise da mortalidade por DCV ficou comprometida. Estudo retrospectivo e observacional em seis capitais do Brasil mostrou um aumento da mortalidade por DCV no início do ano de 2020 sendo maior nas capitais menos favorecidas nos aspectos socioeconômicos e ao acesso à saúde.¹² Os autores mostraram que o aumento da mortalidade por DCV deveu-se por um aumento de mortes atribuído às causas cardiovasculares inespecíficas ocorridas no domicílio. Outros estudos mostraram, que apesar da redução dos números absolutos de óbitos hospitalares, um aumento na taxa de letalidade intra-hospitalar nas internações por DCV entre março e maio de 2020 em comparação ao mesmo período de 2019.^{13,14} Porém, os dados são ainda escassos em relação à mortalidade por DCV no período da pandemia por Covid-19, em especial no ano de 2020, assim como quais fatores podem ter impactado a taxa de morte por DCV. Estudo retrospectivo recente analisou as tendências de

Tabela 1. Mortalidade ajustada para idade de 35-74 anos por 100.000 habitantes para a doença cardiovascular (DCV), câncer, doença isquêmica do coração (DIC) e cerebrovascular (DCbV) na população total, homens e mulheres no Brasil de 1996 a 2017.

Ano	DCV	Câncer	DIC	DCbV	DCV homem	Câncer homem	DIC homem	DCbV homem	DCV mulher	Câncer mulher	DIC mulher	DCbV mulher
1996	342,85	166,13	111,46	85,5	421,96	194,36	150,23	102,9	270,84	141,23	76,25	69,81
1997	336,54	169,75	109,87	84,16	416,15	198,18	148,29	102,83	264,84	144,87	75,14	67,57
1998	340,8	173,17	112,04	83,57	421,77	201,38	150,8	102,72	267,61	148,49	76,95	66,45
1999	338,15	178,01	111,55	80,52	417,99	207,17	150,42	98,51	266,37	152,49	76,44	64,59
2000	304,83	165,33	102,65	70,86	381,97	193,58	141,03	87,18	237,14	141,28	68,77	56,77
2001	300,42	168,97	101,76	70,39	377,87	197,52	139,39	87,56	232,43	144,7	68,55	55,59
2002	296,12	171,86	101,36	68,98	371,39	202,2	138,31	85,83	230,21	146,12	68,78	54,5
2003	298,21	175,11	102,3	67,83	375,6	204,88	139,95	84,71	230,38	149,8	69,12	53,27
2004	304,2	180,85	104,36	66,86	382,64	211,25	142,83	82,63	235,43	155	70,43	53,32
2005	290,12	181,9	99,17	62,69	365,33	212,88	135,8	77,43	224,2	155,59	66,88	50,01
2006	298,98	187,67	103,12	66,17	331,6	192,1	124,42	71,96	231,23	161,58	69,23	53,03
2007	264,75	168,64	91,73	56,98	328,61	192,86	124,07	69,33	202,59	144,32	60,94	45,01
2008	265,75	171,71	92,73	56,55	327,63	194,05	124,64	68,9	203,74	148,08	61,71	44,26
2009	256,64	170,08	89,55	54,17	309,94	187,26	118,07	64,31	195,01	146,58	58,87	42,29
2010	246,91	167,96	88,19	51,29	315,68	195,15	122,54	64,58	187,24	145,11	58,21	39,99
2011	249,76	170,74	90,02	50,85	318,32	196,81	124,94	64,2	190,24	148,92	59,56	39,48
2012	244,67	175,38	89,12	49,25	312,68	201,87	123,91	61,98	185,56	153,23	58,74	38,38
2013	233,68	169,99	85,29	45,56	299,96	195,69	119,23	57,79	176,3	148,96	55,62	35,27
2014	225,28	168,38	82,78	43,21	290,33	193,27	116	55,02	168,78	148,03	53,71	33,21
2015	221,47	168,4	82,38	42,23	283,69	191,71	114,94	53,24	167,33	149,39	53,85	32,92
2016	223,27	167,2	82,86	41,42	287,62	190,25	115,72	52,73	167,33	148,41	54,06	31,82
2017	211,94	166,37	79,19	38,6	272,35	187,29	110,52	49,13	159,26	149,38	51,63	29,66

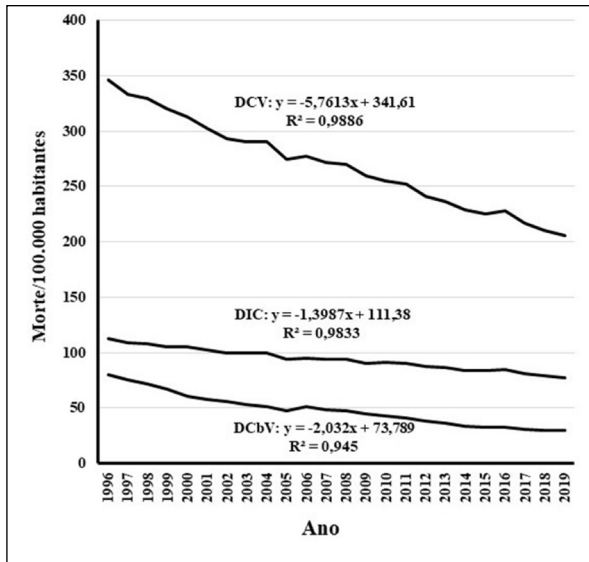


Figura 3. Mortalidade ajustada para idade de 35-74 anos por 100.000 habitantes para as doenças cardiovasculares (DCV), doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV) no Brasil de 1996 a 2019.

internações e óbitos por DCV, DIC e DCbV e sua correlação com o isolamento social, de 28 de fevereiro de 2020 a 31 de dezembro de 2020, e mostrou que isolamento social, mais significativo no ano de 2020, associou-se com redução da mortalidade por DCV na região metropolitana de São Paulo.¹⁵

As principais hipóteses sugeridas pelos autores para justificar esses resultados foram: os portadores de DCV foram um grupo de risco para casos mais graves de COVID-19, e a causa básica da morte foi registrada como infecção por COVID-19, e não por sua doença cardiovascular; melhoria na qualidade da alimentação; e redução estresse associado ao deslocamento de casa para o trabalho. Porém, estudos adicionais são necessários para análise da mortalidade por DCV e dos fatores associados a suas oscilações no período da pandemia, em especial nos anos de 2020 e 2021.

Em conclusão, podemos afirmar que estamos observando uma constante e persistente redução da mortalidade por DCV, DIC e DCbV no Brasil, em homens e mulheres. A intensificação da prevenção primária e secundária das DCV deve ser priorizada nas mulheres e nos homens pelo controle dos fatores de risco tradicionais, assim como os fatores de risco sexo-específicos. Da mesma forma, deve-se facilitar o acesso da população aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento adequados e estimular a aderência da população a uma vida saudável e às medicações preconizadas pelas diretrizes atuais para a prevenção e tratamento das DCV.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, et al. Tendência do Risco de Morte por Doenças Circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(6):497-503.
- Mansur AP, Lopes AI, Favarato D, Avakian SD, César LA, Ramires JA. Epidemiologic transition in mortality rate from circulatory diseases in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):506-10.
- Mansur AP, Favarato D, Avakian SD, Ramires JA. Trends in ischemic heart disease and stroke death ratios in brazilian women and men. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(11):1143-7.
- Mansur AP, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
- Mansur AP, Favarato D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):20-5.
- Mansur AP, Favarato D. Mortality due to Cardiovascular Diseases in Women and Men in the Five Brazilian Regions, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2):137-46.
- Mansur Ade P, de Souza MF, Timerman A, Avakian SD, Aldrighi JM, Ramires JA. Trends in the risk of death from cardiovascular, cerebrovascular and ischemic diseases in thirteen States of Brazil from 1980 to 1998. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):641-8.
- Mansur AP, Souza MFM, Timerman A, Ramires JAF. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmicas do coração em 11 capitais do Brasil de 1980 a 1998. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(3):269-76.
- Mansur AP, Favarato D. Taxas de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares e Câncer na População Brasileira com Idade entre 35 e 74 Anos, 1996-2017. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):329-40.
- Wilson L, Bhatnagar P, Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983-2013: joinpoint regression analysis. *Popul Health Metr.* 2017;15(1):23.
- Mansur AP, Favarato D, Strunz CMC, Avakian SD, Pereira-Barreto AC, Bocchi EA, et al. The death rate from cardio-vascular diseases in women and men with 35 to 74 years in Brazil, 1996-2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2022.
- Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in Brazilian capital cities. *Heart.* 2020;106(24):1898-905.
- Normando PG, Araujo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Reduction in Hospitalization and Increase in Mortality Due to Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic in Brazil. *Redução na Hospitalização e Aumento na Mortalidade por Doenças Cardiovasculares durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil.* *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):371-80.
- Armstrong ADC, Santos LG, Leal TC, Paiva TC, Silva JPS, Santana LF, et al. In-Hospital Mortality from Cardiovascular Diseases in Brazil during the First Year of The COVID-19 Pandemic. Excesso de Mortalidade Hospitalar por Doenças Cardiovasculares no Brasil Durante o Primeiro Ano da Pandemia de COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):37-45.
- Lima LR, Ponte PFAD, Dias LN, Silvestre MHL, Suen PJC, Mansur AP. Social Isolation, Hospitalization, and Deaths from Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Epidemic in São Paulo Metropolitan Area in 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(17):11002.

INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA CRÔNICA: APRESENTAÇÃO CLÍNICA

CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY: CLINICAL PRESENTATION



Clique para acessar
o Podcast

Vivian Lerner Amato¹ 
Pedro Silvio Farsky¹ 

1. Instituto Dante Pazzanese de
cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: vlerner@cardiol.br

RESUMO

Angina pectoris clássica é a principal manifestação clínica da doença arterial coronariana, embora outros sintomas possam ser observados, como a dispnéia (equivalente anginoso). Outros quadros também podem ocorrer como forma de apresentação, isoladamente ou em associação com a angina clássica, como a isquemia silenciosa, angina vasoespástica, disfunção microvascular, insuficiência cardíaca e arritmias. Além do quadro clínico, a avaliação dos fatores de risco, assim como de vasculopatia em outros territórios, aumentam a probabilidade pré-teste desta patologia. Deve-se sempre estar atento aos possíveis diagnósticos diferenciais.

Descritores: Coronariopatia; Diagnóstico; Angina Estável.

ABSTRACT

Classical angina pectoris is the main clinical manifestation of coronary artery disease, although other symptoms may be observed, such as dyspnea (anginal equivalent). Other conditions may also occur as a form of presentation, either alone or in association with classic angina, such as silent ischemia, vasospastic angina, microvascular dysfunction, heart failure and arrhythmias. In addition to the clinical picture, the assessment of risk factors as well as vasculopathy in other territories increase pre-test probability of this pathology. Attention should always be paid to possible differential diagnoses.

Keywords: Coronary artery disease; Diagnosis; Angina, Stable.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Angina pectoris

A principal apresentação clínica da insuficiência coronariana crônica é a angina pectoris, caracterizada por desconforto no tórax ou áreas adjacentes causadas por isquemia miocárdica. Geralmente é precipitada pelo esforço podendo estar associada a alterações na função miocárdica.

O episódio típico de angina pectoris geralmente começa gradualmente e atinge sua intensidade máxima em um período de minutos antes de se dissipar. É incomum que a angina pectoris atinja sua gravidade máxima em segundos, e é característico que os pacientes com angina geralmente prefiram descansar, sentar-se ou interromper a deambulação durante os episódios. Desconforto no peito ao caminhar no frio ou em subidas é sugestivo de angina. A angina pode ser descrita como uma sensação de peso ou opressão retroesternal, ou ainda em queimação.

A localização mais característica do desconforto é a retroesternal, podendo ser também na região precordial. A dor pode ainda apresentar irradiação para mandíbula, região interescapular, epigástrico e face interna dos braços e é aliviada em poucos minutos com o uso de nitrato sublingual.

As características clássicas da dor torácica anginosa estão descritas na Tabela 1.¹

Tabela 1. Classificação da dor torácica (angina pectoris).

Angina Típica	Presença dos seguintes critérios:
	Desconforto retroesternal, com características e duração compatíveis
	Provocada pelo exercício ou estresse emocional
Angina Atípica	Aliviada pelo repouso ou uso de nitratos
Dor não anginosa	Apenas dois dos critérios acima descritos
	Apenas um ou nenhum dos critérios acima descritos

A angina pectoris é graduada de acordo com a intensidade dos sintomas, e a classificação mais utilizada é de acordo com a Sociedade Canadense de Cardiologia.²

Classe I: atividades habituais não causam angina, como andar ou subir escadas. Sintomas podem aparecer em atividades intensas ou muito prolongadas.

Classe II: leve limitação das atividades habituais. Sintomas presentes ao caminhar ou subir escadas rapidamente. Atividades mais leves podem causar sintomas no frio, após as refeições ou durante momentos de estresse. Os sintomas também podem estar presentes em caminhadas maiores do que 100 a 200 metros.

Classe III: grande limitação das atividades habituais. Sintomas presentes durante caminhadas no plano, ainda que curtas – menores que 100 a 200 metros. Sintomas ao subir um lance de escadas em condições normais.

Classe IV: limitação de todas as atividades. Sintomas presentes até mesmo em repouso.

Características atípicas ou equivalentes isquêmicos

Muitas vezes, o principal sintoma é a dispneia relacionada a doença arterial coronária, muitas vezes desproporcional ao esforço físico realizado. Pode ser confundida com a insuficiência cardíaca ou mesmo com doenças pulmonares. A presença de tosse, sibilos ou relato de exacerbações são característicos de doença pulmonar. A dispneia como equivalente isquêmico deve ser principalmente lembrada em pacientes mais idosos ou com limitação ao esforço físico, onde a angina desencadeada pelo esforço não é possível.

Em decorrência do fenômeno de pré-condicionamento isquêmico a angina pode apresentar-se com uma característica diversa, ocorrendo no início do esforço e desaparecendo no decorrer do exercício, algumas vezes até com esforços maiores. Postula-se que essa atenuação do sintoma ocorra em decorrência de isquemia miocárdica repetitiva prévia.³

Características clínicas da ausência de angina pectoris

As características que sugerem a ausência de angina pectoris são as dores muito localizadas, como identificada pela ponta de um dedo, dores com características de pontada ou facada, não relacionadas ao esforço. Adicionalmente, dores pleuríticas, dores reproduzidas pelo movimento ou palpação da parede torácica ou dos braços, dores constantes com duração de muitas horas também não são características de angina pectoris. Outras características atípicas são episódios muito breves de dor, com duração de segundos, e irradiação para as extremidades inferiores.

Fatores de risco para doença arterial coronariana

A presença de fatores de risco, que aumentam a probabilidade de insuficiência coronariana crônica são fundamentais na sua apresentação clínica. Fatores como idade, diabetes melito, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, tabagismo e histórico familiar aumentam a probabilidade de formação de placa aterosclerótica obstrutiva nas artérias coronárias.

Probabilidade pré- teste

A Sociedade Europeia de Cardiologia propõe uma atualização para avaliação da probabilidade pré-teste (PPT) para doença obstrutiva coronariana, utilizando dados contemporâneos publicados em 2019 por Juarez-Orosco LE et al⁴ avaliando 15.815 pacientes sintomáticos em relação a idade, dor torácica ou dispneia (Tabela 2).⁵ Na Figura 1 podemos observar os fatores que modificam a probabilidade pré-teste.

Diagnósticos diferenciais⁶

Alguns diagnósticos diferenciais devem ser considerados, sempre lembrando que estes podem coexistir com a doença coronária.

- Patologias do esôfago: refluxo gastroesofágico, alterações da motilidade do esôfago como por exemplo espasmo.
- Cólica biliar

Tabela 2. Probabilidade pré-teste (PPT) . Modificada da Diretriz Europeia de Cardiologia- Doença coronariana estável (2019).⁵

Idade	Angina típica		Angina atípica		Dor não anginosa		Dispneia	
	H	M	H	M	H	M	H	M
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

H- Homens M- Mulheres; Grupos em verde escuro- PPT > 15% - testes não invasivos benéficos; Grupos em verde claro – PPT entre 5%-15%. testes diagnósticos poderão ser considerados após avaliação clínica baseada em fatores que modificam a PPT. *

Fatores que modificam a probabilidade pré-teste (PPT)

Diminuem a probabilidade de doença obstrutiva coronária:

- Teste ergométrico negativo
- Ausência de cálcio coronariano na tomografia computadorizada (Escore de cálcio=zero)

Elevam a probabilidade de doença obstrutiva coronária:

- Fatores de risco para doença cardiovascular (dislipidemia, diabetes, hipertensão, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular)
- Alterações no ECG de repouso (ondas Q, segmento ST, ondas T)
- Disfunção ventricular sugestiva de doença coronariana
- Teste ergométrico anormal
- Presença de cálcio coronariano na tomografia computadorizada

História ou queixas de vasculopatia em outro território, como antecedente de acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica aumentam também de forma significativa a possibilidade de doença coronariana.

Figura 1. Fatores que modificam a probabilidade pré – teste. Modificada da Diretriz Europeia de Cardiologia- Doença coronariana estável (2019).⁵

- Patologias gástricas, intestinais, pancreáticas
- Síndrome costosternal (síndrome de Tietze): dor na parede anterior do tórax, localizada, associada a edema de cartilagem costal.
- Outras doenças osteomusculares
- Neuralgia intercostal
- Dor pleurítica
- Pericardite

OUTRAS MANIFESTAÇÕES DE DOENÇA CORONÁRIA

Isquemia silenciosa

Isquemia silenciosa é definida como evidência objetiva de presença de isquemia miocárdica na ausência de qualquer tipo de dor ou desconforto torácico ou mesmo equivalente anginoso (dispnéia, náuseas, diaforese ou outros).

Evidência de isquemia pode ser obtida por:

- Teste ergométrico ou Holter mostrando alterações transitórias do segmento ST.
- Alterações reversíveis de perfusão em exames de imagem: cintilografia miocárdica ou ressonância magnética.
- Alterações segmentares de contratilidade obtidas no ecocardiograma stress ou ecocardiograma com exercício.

Muitas vezes diagnóstico o é realizado pelo achado de infarto do miocárdio antigo (pelo eletrocardiograma associado ou não a outros métodos) em paciente que nunca apresentou sintoma compatível com este quadro.

Em antiga classificação, Cohn et al dividem em três grupos.⁷

Tipo I – Pacientes totalmente assintomáticos, sem doença coronariana prévia conhecida.

Tipo II – Pacientes com infarto do miocárdio prévio, assintomáticos após.

Tipo III – O mais frequente, pacientes com diagnóstico de doença coronariana que quando monitorizados de alguma forma exibem episódios de isquemia sintomáticos e outros assintomáticos.

Angina Vasoespástica

A possibilidade de angina vasoespástica deve ser aventada em pacientes com angina que ocorre predominantemente em repouso. A possibilidade deste diagnóstico aumenta quando os episódios de dor seguem um padrão circadiano com mais episódios à noite e nas primeiras horas da manhã. São, de modo geral, pacientes mais jovens e com menos fatores de risco quando comparados com aqueles que apresentam angina clássica, com exceção do tabagismo. Ao eletrocardiograma apresentam caracteristicamente elevações transitórias do segmento ST no momento da dor.

Vasoespasmo deve também ser suspeitado em pacientes com stents coronários prévios e angina persistente.⁵

Disfunção microvascular (Reserva vasodilatadora inadequada)

Pacientes com doença microvascular apresentam-se tipicamente com angina relacionada a esforços, evidência de isquemia em testes não invasivos e ausência de estenoses ou estenoses discretas ou moderadas (estas sem relevância

funcional) na angiotomografia ou cinecoronariografia. Alguns pacientes apresentam um padrão misto de angina, com alguns episódios ocorrendo em repouso, particularmente associados com exposição ao frio.

O diagnóstico é realizado após a exclusão de doença coronariana obstrutiva epicárdica na investigação habitual. Alterações regionais de contratilidade durante exercício ou estresse raramente ocorrem na angina microvascular.

Os dois principais mecanismos implicados seriam: 1- comprometimento da condutância microcirculatória, avaliada pela reserva de fluxo coronariano (CFR) e índice de resistência microcirculatória (IMR); 2 - desregulação arteriolar.

O comprometimento da condutância microcirculatória é habitualmente avaliada pelo cálculo do CFR (reserva de fluxo coronariano) por ecocardiografia, ressonância magnética ou PET. A resistência microcirculatória (IMR – índice de resistência microcirculatória e HMR- resistência hiperêmica microvascular) pode ser medida no laboratório de hemodinâmica. Índices de IMR maior ou igual a 25 unidades ou CFR menor que 2 são indicativos de função microcirculatória anormal.

A desregulação arteriolar requer a avaliação de função endotelial na microcirculação com o uso de injeção seletiva de acetilcolina intracoronária com provocação de vasoconstrição arteriolar.⁵

Disfunção ventricular e Insuficiência cardíaca congestiva

A doença coronariana, por sua natureza progressiva, evolui muitas vezes para o quadro de miocardiopatia isquêmica sendo responsável por grande parte dos casos de insuficiência cardíaca congestiva.

No Brasil, em estudo de Freitas HF et al publicado em 2005, a doença arterial coronária foi identificada como a causa da miocardiopatia em 17% dos pacientes com este quadro;⁸ em estudo mais recente publicado em 2019, esta taxa foi de 21%.⁹

Em algumas ocasiões é a primeira manifestação do paciente (como discutido acima nos casos de isquemia silenciosa), podendo justamente ser diagnosticada na investigação etiológica de um quadro de miocardiopatia com insuficiência cardíaca congestiva.

Algumas características, como por exemplo, alterações segmentares da contratilidade ventricular, trazem a possibilidade deste diagnóstico.¹

Arritmias

Na avaliação de arritmias ventriculares, especialmente extrassístolia ventricular frequente ou taquiarritmias ventriculares sustentadas ou não sustentadas deverá ser investigada a doença coronária como agente etiológico.^{6, 10}

Exame físico

O exame físico pode ser totalmente normal, porém podem também ocorrer achados compatíveis com insuficiência cardíaca decorrente de possível disfunção ventricular ou achados correlacionados aos fatores de risco como elevação da pressão arterial, xantelasma relacionados a dislipidemia ou ainda importantes achados relacionados a outras patologias vasculares como alterações de pulsos periféricos ou

sopros carotídeos. A presença de doença arterial periférica eleva de forma significativa a possibilidade de coexistência com doença coronariana, portanto o exame físico deve ser minucioso, mesmo na ausência de dados na história clínica associados a vasculopatia periférica. A Figura 2, sugerida pela Diretriz Européia de Doença Arterial Periférica (2017),¹¹ baseada em inúmeros registros, mostra a possibilidade da concomitância de acometimento multiarterial; por exemplo, em portadores de doença coronariana haveria uma chance de 5% a 9% de doença carotídea maior que 70%, 7% a 16% de doença arterial periférica (ITB -índice tornozelo braquial

<0,90) e 4% a 15% de estenose significativa de artéria renal (>75%). O acometimento multiarterial eleva-se com a idade¹² devendo desta forma ser cuidadosamente verificado no exame físico dos pacientes mais idosos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(2 Pt 1):574-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6826969/>.
2. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol.* 2002;18(4):371-9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11992130>.
3. Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Semin Nucl Med.* 2020;50(3):195-207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284106/>.
4. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(11):1198-1207. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcm/article/20/11/1198/5456837>.
5. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.
6. Bonow RO, Louis S, Mann DL, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2012. Vol. II p. 1210.
7. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation* 2003;108(10):1263-77. Available from: <http://www.circulationaha.org>.
8. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes ÂT, Lima ACP, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982491/>.
9. Gioli-Pereira L, Marcondes-Braga FG, Bernardes-Pereira S, Bacal F, Fernandes F, Mansur AJ, et al. Predictors of one-year outcomes in chronic heart failure: the portrait of a middle income country. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):251. Available from: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/34325>.
10. Massing MW, Simpson RJ, Rautaharju PM, Schreiner PJ, Crow R, Heiss G. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities cohort). *Am J Cardiol.* 2006;98(12):1609-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145219/>.
11. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
12. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1736-43.

NOVIDADES EM MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: ECOCARDIOGRAFIA – STRAIN – WORKLOAD – CONTRASTE DE BOLHAS

INNOVATIONS IN DIAGNOSTIC METHODS: ECHOCARDIOGRAPHY –
STRAIN – WORKLOAD – BUBBLE CONTRAST



Clique para acessar
o Podcast

Marcelo Luiz Campos
Vieira^{1,2}
Rafael Bonafim Piveta^{2,3}
Miguel Osman Dias
Aguiar^{2,3}
Wilson Mathias Jr.^{1,4}

1. Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital São Camilo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondente:
Marcelo Luiz Campos Vieira
Rua Nova York, 970, ap. 11
Brooklin, São Paulo, SP
CEP: 0456002
mluiz766@terra.com.br

RESUMO

A ecocardiografia foi introduzida como método de investigação para as distintas cardiopatias na década de 50. A partir de então, várias novas técnicas ecocardiográficas foram introduzidas à prática clínica com o intuito de ampliar as possibilidades da investigação diagnóstica e possibilitar o entendimento da fisiopatologia das diversas cardiopatias. Neste contexto da evolução das técnicas de investigação cardíaca por ecocardiografia, surge na década de 90 a possibilidade da observação da deformação miocárdica (*strain*) para a análise da função sistólica miocárdica, acrescentando informações diagnósticas e adicionando impacto prognóstico à análise da variação volumétrica ventricular (fração de ejeção). A ecocardiografia realizada com a adição de contraste endovenoso, com sua primeira realização ao término da década de 60, toma novo impulso para a análise das cardiopatias com o emprego de agentes de contraste de novas gerações e com *softwares* de análise ventricular dedicados à física específica dos agentes de contraste. A análise do *strain* miocárdico e a ecocardiografia com agentes de contraste acrescentam informações ao diagnóstico da doença arterial coronariana aguda e crônica.

Descritores: Doença da Artéria Coronariana; Ecocardiografia; Diagnóstico; Avanços.

ABSTRACT

Echocardiography was introduced as a method of investigation for different heart diseases in the 1950s. Since then, several new echocardiographic techniques have been introduced into clinical practice with the aim of expanding the possibilities of diagnostic investigation and making it possible to understand the pathophysiology of various heart diseases. In the context of evolution of cardiac investigation techniques using echocardiography, in the 1990s, the possibility of observing myocardial strain for the analysis of myocardial systolic function, added diagnostic information as well as prognostic impact to the analysis of ventricular volumetric variation (ejection fraction). Echocardiography performed with the addition of intravenous contrast, conducted for the first time at the end of the 1960s, takes on a new status in the analysis of heart diseases using new-generation contrast agents and ventricular analysis software dedicated to the specific physics of contrast agents. Myocardial strain analysis and echocardiography with contrast agents add information to the diagnosis of acute and chronic coronary artery disease.

Keywords: Coronary Artery Disease; Echocardiography; Diagnosis; Advances.

INTRODUÇÃO

A ecocardiografia foi inicialmente introduzida como método de investigação para as distintas cardiopatias a partir das investigações pioneiras de Hellmuth Hertz e Inge Edler na década de 50, a partir do emprego do ultrassom em modo A e modo M.¹ Desde então, várias novas técnicas ecocardiográficas foram introduzidas à prática clínica, como o método Doppler para a observação do movimento das estruturas do coração em 1956, a ecocardiografia bidimensional em 1962, o uso do Doppler com transdutores de repetição de

pulso sônico em fase em 1967, o primeiro uso do contraste ecocardiográfico com visão em modo M em 1968, o advento do Doppler contínuo para a análise de fluxos de maiores velocidades (para análise de estenoses valvares) em 1968, a análise em tempo real do coração em duas dimensões em 1971, o primeiro protótipo de ecocardiografia tridimensional em 1974, a ecocardiografia transesofágica em 1976, a ecocardiografia com Doppler colorido em 1978, ecocardiografia de estresse em 1979, Doppler tecidual na década de 80, a ecocardiografia transtorácica tridimensional em tempo real

em 1991, a ecocardiografia transesofágica tridimensional em tempo real em 2008.¹ Neste contexto da evolução das técnicas de investigação cardíaca por ecocardiografia, surge na década de 90 a possibilidade da observação da deformação (*strain*) e da taxa de deformação das fibras miocárdicas (*strain rate*).¹ Com o desenvolvimento do estudo do *strain* miocárdico, surge a possibilidade da análise da deformação associada a análise da pós carga ventricular com o estudo do trabalho miocárdico (*myocardial work*). Observou-se também grande avanço do uso do contraste ecocardiográfico a partir do desenvolvimento de contrastes de gerações mais avançadas e com maior possibilidade da ampliação da utilidade clínica.

DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA (*STRAIN*)

A avaliação ecocardiográfica da doença arterial coronária (DAC) baseia-se principalmente na detecção de anormalidades regionais de contratilidade da parede, redução do espessamento miocárdico e visualização de cicatriz no tecido. No entanto, esta abordagem é altamente subjetiva, requer considerável experiência do operador, e depende muito da qualidade da imagem. Neste contexto, a análise da deformação miocárdica tem ganhado destaque na avaliação complementar destes pacientes.

O estudo do *strain* miocárdico é realizado por técnica direcionada à avaliação da mecânica cardíaca e foi introduzida com o emprego da ressonância magnética cardíaca, com análise por meio da sonomicrometria. Atualmente, também é analisada pela ecocardiografia, especialmente pela técnica de rastreamento dos “pontos brilhantes” (*speckle tracking*) no miocárdio ventricular. O *strain* ou deformação miocárdica é definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio e é expresso em porcentagem (%). Pode ser explicado pelo fato de que, quando dois pontos do miocárdio, próximos entre si, se movimentam com velocidades diferentes, o miocárdio muda de forma (deformação). É calculado para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos, ao longo das direções circunferencial, longitudinal e radial, principalmente. O *strain* global representa a média do *strain* nos 17 segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo.²

A análise do *strain* tem surgido como um marcador sensível e reproduzível de avaliação da função sistólica e da contratilidade do ventrículo esquerdo, validado em modelos *in vitro* e *in vivo*.³ O seu valor na detecção subclínica de disfunção ventricular, bem como o seu papel prognóstico, têm sido demonstrados em diferentes cenários clínicos, como na cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, valvopatias, miocardiopatias, doenças infiltrativas, e também, no cenário da doença arterial coronária (DAC).⁴

No contexto da miocardiopatia isquêmica, a avaliação da função ventricular esquerda pôr parâmetros derivados do *speckle tracking* bidimensional (ST2D) tem demonstrado maior acurácia e reprodutibilidade em relação ao cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).⁵ Além disto, esta ferramenta tem demonstrado potencial valor complementar na detecção de estenose coronária, na avaliação de alterações isquêmicas miocárdicas e, principalmente, no impacto prognóstico.⁶

A análise do *strain* pode avaliar a deformação das fibras miocárdicas em seus diferentes sentidos, como radial, circunferencial e longitudinal. O *strain* longitudinal global (SLG)

tem se demonstrado o mais promissor e mede a deformação longitudinal das fibras miocárdicas ao longo do ciclo cardíaco, sendo um marcador do encurtamento subendocárdico. As fibras subendocárdicas são mais suscetíveis ao dano isquêmico e se alteram precocemente durante eventos isquêmicos agudos, característica que torna muito útil a avaliação do SLG no cenário das síndromes coronarianas agudas (SCA). No infarto agudo do miocárdio (IAM) os valores do *strain* longitudinal segmentar se correlacionam à extensão do miocárdio infartado e tem correspondência com a artéria coronária acometida (Figura 1). Além disto, um SLG inferior a 15% se demonstrou mais acurado que FEVE reduzida na identificação de infartos extensos (>20%), com sensibilidade de 90% e uma especificidade de 86%, em comparação com a ressonância magnética cardíaca.⁷

O valor prognóstico do *strain* derivado do ST2D no cenário da DAC e miocardiopatia isquêmica foi descrito em diversos estudos e observados principalmente com o SLG. Em ensaio realizado em 50 pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), envolvendo a artéria descendente anterior (ADA) e tratados com intervenção coronária percutânea (ICP) primária, o *strain* longitudinal dos segmentos miocárdicos relacionados ao território suprido pela ADA mostrou-se um fator preditor independente de morte e insuficiência cardíaca (IC).⁸ Em outro estudo, avaliando pacientes com IAM, a presença de SLG reduzido foi preditora do desenvolvimento de IC durante a hospitalização, mesmo na presença de FEVE preservada.⁹ Além disto, o SLG tem apresentado um valor incremental aos parâmetros ecocardiográficos usuais na estratificação de risco dos pacientes após o IAM. Em estudo com 576 pacientes com IAMCSST, tratados com ICP primária, o SLG se correlacionou de forma independente ao desfecho combinado de morte por todas as causas, reinfarto, reinternação, IC e acidente vascular cerebral no primeiro ano de seguimento. Em particular, os pacientes com SLG < 10% apresentaram mais eventos adversos do que aqueles que apresentavam valores de SLG > 15%.¹⁰ Em outra interessante análise na qual foram incluídos 659 pacientes pós infarto, o *strain* foi preditor independente de mortalidade por todas as causas, reinfarto, revascularização e hospitalização por insuficiência cardíaca em 3 anos de seguimento.¹¹

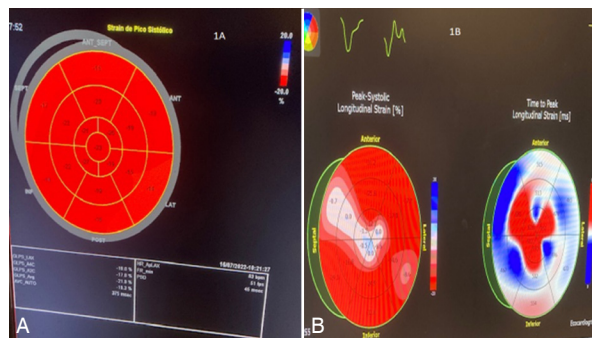


Figura 1. A. Strain longitudinal bidimensional ventricular esquerdo normal. B. Train longitudinal bidimensional ventricular esquerdo em paciente portador de doença arterial coronariana crônica. Lesão obstrutiva em artéria interventricular anterior em seu terço proximal: 100%. Imagem em bull's eye. Demonstração de alteração importante do strain longitudinal nos segmentos apical, médio e basal do septo ventricular. Strain global: -10,3%. FEVE: 37%. Imagem em bull's eye. Strain global: -19,3%.

Adicionalmente, em diferentes estudos, o SLG tem demonstrado valor preditor de remodelamento ventricular na doença miocárdica isquêmica. Em revisão sistemática envolvendo 23 estudos prospectivos, com um total de 3066 pacientes, o SLG teve um valor incremental significativo sobre as variáveis clínicas e ecocardiográficas usuais, como preditor de remodelamento ventricular. O valor de corte para determinar remodelamento ventricular variou de 10,0% a 12,8%.¹²

O SLG também demonstrou valor preditor de recuperação funcional do ventrículo esquerdo após evento isquêmico. Em estudo envolvendo 176 pacientes, um valor de SLG maior que 13,7% pós IAM, esteve relacionado a melhor padrão de viabilidade miocárdica e recuperação funcional do ventrículo esquerdo no seguimento de 1 ano de acompanhamento, com sensibilidade de 86% e uma especificidade de 74%.¹³

Em pacientes com angina estável a análise do SLG também pode agregar valor no diagnóstico de estenose coronária. Em estudo envolvendo 296 pacientes com quadro de angina estável, o SLG foi preditor independente de DAC significativa, sendo que a alteração regional do *strain* agregou valor na identificação da artéria estenótica.¹⁴ Uma redução no *strain* não está apenas presente no miocárdio isquêmico agudo e/ou cicatrizado, mas curiosamente também se encontra em pacientes com DAC grave (três vasos ou tronco de coronária esquerda) em repouso e na ausência de isquemia manifesta ou alteração regional de contratilidade de parede (sensibilidade e especificidade do *strain* derivado do ST2D foram, ambos, de 79%.¹⁵ Em análise interessante, um valor de corte de SLG de 17,4% identificou DAC obstrutiva com alta sensibilidade e especificidade (83% e 77%, respectivamente),¹⁶ e outro estudo observou que pacientes com DAC obstrutiva demonstraram uma diminuição no SLG absoluto, com o aumento do número de coronárias doentes.¹⁷ Estes achados sugerem que a análise do *strain* é mais sensível do que a análise subjetiva da contratilidade segmentar e que, caso estes achados sejam confirmados por estudos mais robustos, o ST2D pode ser utilizado para o *screening* subclínico de DAC significativa.

Ressaltamos que não está totalmente claro se o ST2D é igualmente confiável na análise do *strain* em todos os segmentos, com alguns autores sugerindo que a técnica é mais acurada nos territórios irrigados pelas artérias coronárias descendente anterior e ramo circunflexo, do que nos territórios irrigados pela artéria coronária direita. Estudos mais consistentes são necessários para normalizar de forma fidedigna os valores do *strain* para cada segmento miocárdico.¹⁸

As alterações miocárdicas induzidas por isquemia comecem na camada subendocárdica, sendo que o primeiro componente da cascata isquêmica é a heterogeneidade de fluxo. Dado que a função longitudinal é, em grande parte determinada por fibras subendocárdicas, parâmetros do *strain* neste sentido se alteram mais precocemente que a alteração da contratilidade segmentar, observada ao ecocardiograma convencional. Além disso, dado que a isquemia não só diminui a amplitude de contração, mas também retarda seu início e velocidade, bem como retarda o início do relaxamento, a análise do *strain* fornece a vantagem adicional de poder avaliar parâmetros temporais do encurtamento sistólico. Neste contexto, o encurtamento pós sistólico (EPS), que representa o encurtamento da fibra que ocorre após o fechamento

da valva aórtica, em particular, é um marcador extremamente sensível e muito precoce de isquemia e acredita-se que reflita diretamente o fluxo sanguíneo subendocárdico reduzido. Além disso, a magnitude do EPS é proporcional à gravidade e tempo da isquemia. Durante uma isquemia aguda há diminuição gradual do componente sistólico e aumento do componente pós-sistólico de deformação. Durante a reperfusão, a deformação volta ao normal. Em contraste, a miocardiopatia isquêmica crônica é caracterizada por uma redução no pico do *strain* longitudinal, entretanto, com apenas discreto espessamento pós-sistólico.¹⁸

A ecocardiografia sob estresse farmacológico com dobutamina pode ter a avaliação do *strain* integrada à sua análise. O número de estudos clínicos que investigam a precisão diagnóstica dessas técnicas para detecção de isquemia, isoladamente ou em combinação com o *wall motion score* é significativo. Em um interessante estudo de Voigt *et al*, demonstrou-se o valor dos índices de deformação miocárdica para diferenciar segmentos agudamente isquêmicos de normais. Em 44 pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse com dobutamina para a investigação de DAC conhecida ou suspeita, usando cintilografia de perfusão miocárdica simultânea, a viabilidade e acurácia do *strain rate* (derivado do Doppler tecidual) foram avaliados. O *strain* se apresentou reduzido nos segmentos isquêmicos. O EPS esteve presente em 100% dos segmentos isquêmicos contra 47% dos segmentos não isquêmicos no pico de estresse, sendo que um índice de encurtamento pós-sistólico (uma relação entre o pico do EPS e o pico do *strain* máximo encontrado) foi o melhor parâmetro para identificar isquemia induzida por estresse (sensibilidade 82% e especificidade 85%, área sob a curva de 0,90).¹⁹ Em outro estudo, envolvendo 197 pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse com dobutamina, a análise da deformação miocárdica derivada do ST2D foi considerada viável e precisa, aumentando a sensibilidade para o diagnóstico de DAC. Especificamente, a sensibilidade do SLG (84% vs 75%, $p=0,03$) e do EPS (88% vs 75%, $p=0,02$) foram superiores ao *wall motion score* na detecção de DAC em 136 pacientes que foram submetidos à cineangiocoronariografia.²⁰ Em estudo multicêntrico foi comparada a acurácia dos 3 componentes do *strain* para a detecção de DAC em pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse com dobutamina. Nos 102 pacientes que foram submetidos à cineangiocoronariografia e que tiveram o diagnóstico de DAC significativa, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do SLG foram superiores quando comparadas aos componentes radial e circunferencial de deformação miocárdica. Além disto, a associação do SLG ao *wall motion score* valor incremental para o diagnóstico de estenose coronária significativa.²¹ Entretanto, é importante destacar as expressivas limitações relacionadas à análise do *strain* durante a ecocardiografia com estresse na prática clínica, como a dificuldade de manter um *frame rate* ideal diante de variações e elevações da frequência cardíaca, dependência de excelente qualidade de imagem durante todo o protocolo e impossibilidade de se avaliar o *speckle tracking* com o uso contraste ecocardiográfico concomitante.

Há significativas limitações relacionadas à análise ecocardiográfica do *strain*, que sinalizam cautela no uso indiscriminado da técnica na prática clínica, sendo importante

destacar: a necessidade de treinamento e adequada curva de aprendizado do ecocardiografista para a análise acurada do *speckle tracking* (parâmetros técnicos adequados, como *frame rate ideal*, devem ser respeitados); a dependência de boa qualidade de imagem para análise confiável; a influência de variáveis hemodinâmicas, como frequência cardíaca, volemia, pós carga e pressão arterial, podendo impactar no valor do *strain*; os protocolos técnicos de análise regional do *strain* ainda são pouco robustos; e a variabilidade entre os valores normais de *strain* para cada fabricante/software ainda é relevante. Entretanto, apesar destas limitações, quando utilizado de maneira coerente e individualizada para um contexto clínico específico, pode agregar valor na avaliação do paciente coronariopata.

Portanto, o SLG derivado do ST2D é um importante parâmetro de avaliação da mecânica ventricular, com potencial para estimar de maneira mais direta a função ventricular esquerda. No cenário da DAC tem demonstrado superioridade em relação à FEVE na avaliação da função sistólica ventricular, com papel relevante na correlação do tamanho e extensão transmural do infarto do miocárdico, no auxílio da identificação de estenose coronária significativa, no valor preditor de remodelamento ventricular e, principalmente, na avaliação prognóstica deste grupo de pacientes.

TRABALHO MIOCÁRDICO (MYOCARDIAL WORK)

Trabalho miocárdico é técnica ecocardiográfica desenvolvida com a finalidade de obter a análise da função sistólica do ventrículo esquerdo tomando em conta não somente a deformação miocárdica, mas também a sua relação com a pós carga ventricular.²² Neste sentido pode ser observada como de maior sensibilidade do que somente o *strain* e a fração de ejeção para a análise da função miocárdica porque considera limitações relacionadas a análise por *strain* em relações à diferentes condições de pós carga ventricular.²² Na análise do trabalho miocárdico, informa-se o *strain* longitudinal e a pressão arterial sistêmica e a partir destes parâmetros são aferidos o trabalho miocárdico constructivo, a eficiência miocárdica e a perda do trabalho miocárdico (Figura 2). Estes parâmetros são aferidos a partir da construção de curva de pressão e *strain* longitudinal, considerando o ciclo cardíaco (abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica).²² O trabalho miocárdico apresenta aplicações em diversas situações clínicas, como análise de cardiomiopatia hipertrófica, doenças cardíacas infiltrativas (por exemplo: amiloidose cardíaca), estenose aórtica, hipertensão arterial, em insuficiência cardíaca e terapia de ressincronização cardíaca para a identificação de pacientes respondedores a ressincronização, em doença arterial coronariana.²² Para o diagnóstico de doença arterial coronariana obstrutiva, o emprego da análise do trabalho miocárdico foi superior quando comparada à análise do *strain* ventricular em pacientes com fração de ejeção preservada sem alterações da contratilidade segmentar.²³ Em pacientes portadores de doença arterial coronariana, observou-se que a análise do trabalho miocárdico (diminuição do índice do trabalho constructivo) apresentou maior sensibilidade e especificidade para a observação de oclusão coronariana em pacientes que apresentaram infarto sem elevação do segmento ST,²⁴ assim como em pacientes acometidos por

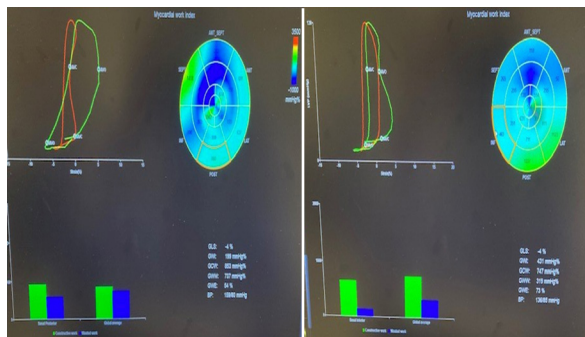


Figura 2. Trabalho miocárdico (myocardial work) em paciente portador de doença arterial coronariana crônica (lesão de 95 % em artéria interventricular anterior) e estenose aórtica grave. Foi realizado o implante de stent em artéria interventricular anterior e endoprótese em valva aórtica (TAVI). Observou-se após o procedimento grande melhora da eficiência do trabalho miocárdico (de 54 %, imagem à esquerda, para 73 %, imagem à direita).

infarto com supradesnivelamento do segmento ST associou-se ao remodelamento precoce do ventrículo esquerdo (pacientes que demonstraram aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo apresentavam valores menores do índice de trabalho miocárdico regional).²⁵

CONTRASTE POR MICROBOLHAS

No estudo ecocardiográfico, nem sempre é possível a obtenção de imagens com boa resolução na escala de cinza, o que é determinante para o diagnóstico correto. Desta forma, os agentes de contraste ultrassonográficos (ACUS) foram desenvolvidos visando superar esta limitação. Estes consistem em pequenas microbolhas de gás que, ao serem introduzidas na corrente sanguínea e associadas ao efeito do ultrassom (US), contrastam o sangue.

A primeira descrição do ACUS foi feita em 1968, baseada no conceito de agitação manual de solução salina, criando uma interface gás-sangue e melhorando o sinal ultrassonográfico dentro do coração. Devido ao grande tamanho das microbolhas, possuindo diâmetro médio de 100 micra, não ultrapassavam a barreira pulmonar, que possui capilares de diâmetro aproximado de 10 micra, seu uso era restrito à contrastação do coração direito, quando administrada por via venosa periférica. Aplicações neste contexto foram utilizadas para a detecção de shunts intracardíacos congênitos ou adquiridos e fístulas arteriovenosas periféricas.

Com a intenção de ultrapassar a barreira pulmonar e contrastar as câmaras cardíacas esquerdas foram desenvolvidas microbolhas menores, com tamanho menor que 4 micra (1/2 do tamanho de uma hemácia) e com maior estabilidade. Desta forma, a segunda geração dos agentes de contraste de microbolhas disponíveis comercialmente na atualidade, são compostas por gases de alto peso molecular da classe dos perfluorocarbonetos, inertes que não se agregam e permanecem dentro do espaço intravascular, com cinética similar à das hemácias e possuem eliminação predominantemente pulmonar. Por estas razões tem sido considerada segura para uso clínico em adultos e crianças.²⁶

A interação entre o ultrassom (US) e as microbolhas é determinante para a contrastação do sangue. A utilização de pulsos de US com energia baixa, faz com que as microbolhas ressonem, produzindo frequências harmônicas, permitindo a

avaliação da opacificação da cavidade ventricular esquerda e o estudo da perfusão miocárdica. A utilização de sequência de pulsos intermitentes de ultrassom de alta energia (geralmente composta de dez quadros) fazem com que as microbolhas de gás se expandam e se retraiam, ocasionando um violento súbito colapso, conhecido por efeito de cavitação, que imediatamente gera sua perda de capacidade refletiva.

No cenário da doença arterial coronária (DAC), a opacificação da cavidade ventricular esquerda pelo contraste permite o melhor delineamento das bordas endocárdicas, tornando mais acuradas a quantificação dos volumes e o cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), além de auxiliar na identificação de trombos intracavitários e na análise adequada da contratilidade global e segmentar do VE²⁷ (Figuras 3, 4 e 5).

Os trombos do VE são mais comumente localizados no ápice do VE.²⁸ A identificação destes pela ecocardiografia sem contraste é desafiadora, entretanto com a ecocardiografia contrastada (EC), após a completa opacificação da cavidade ventricular esquerda o trombo pode ser visualizado como um "defeito de enchimento", visto que o contraste não penetra em seu interior por ser uma estrutura avascular. Em

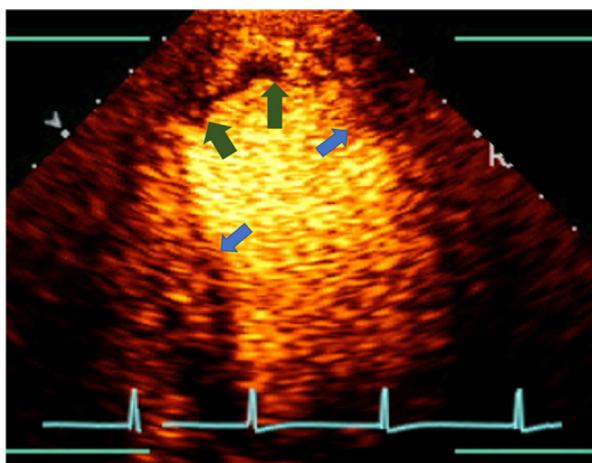


Figura 3. Fina área avascular apontada pelas setas verdes correspondente à área de infarto neste plano apical de 4 câmaras em oposição à extensa área de alteração na motilidade sem alteração na perfusão miocárdica, correspondente à extensa área de atordoamento miocárdico delimitada pelas setas azuis.

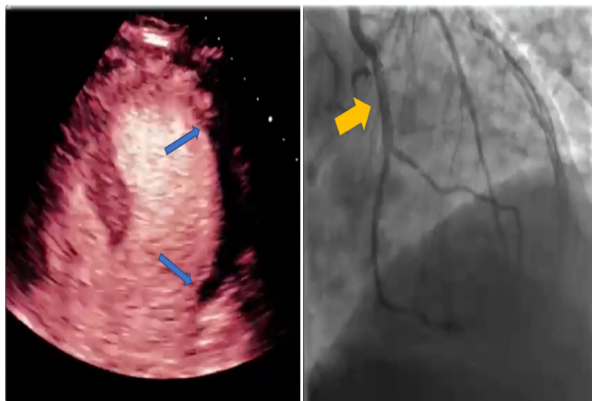


Figura 4. Extensa área de "no-reflow" delimitada pelas setas azuis mesmo após a recanalização da artéria coronária circunflexa com implante de "Stent" após tempo porta-balão de somente 1h30m.

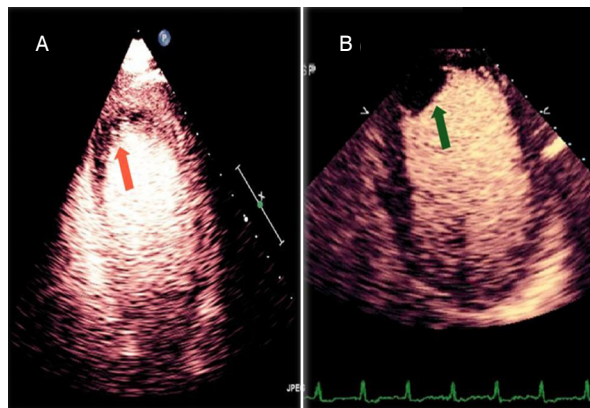


Figura 5. Ecocardiografia bidimensional associada ao uso de contraste por microbolhas. Na imagem à esquerda, observa-se a completa opacificação da cavidade ventricular esquerda e a evidência de imagem negativa na figura A em região septo-apical, sem preenchimento de contraste, compatível com defeito de perfusão miocárdica (seta em vermelho). A imagem à direita, figura B, demonstra a opacificação da cavidade ventricular esquerda, observando-se, no entanto a ausência de opacificação do segmento médio apical septal da cavidade ventricular, compatível com grande trombo apical séssil.

um estudo recente avaliando pacientes de alto risco para o desenvolvimento de trombo devido a infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, a EC quase dobrou a sensibilidade (61% vs 33%, $P < 0,05$) e aumentou a acurácia (92% vs 82%, $P < 0,01$) em comparação com a ecocardiografia sem contraste para a detecção de trombos do VE, dos quais 75% eram apicais.²⁹ Neste estudo, a EC e a cine-ressonância magnética foram concordantes no diagnóstico de trombo ($\kappa = 0,79$, $P < 0,001$), embora a prevalência de trombo tenha sido menor pela EC do que a ressonância magnética cardíaca com realce tardio ($P < 0,05$). Aqueles trombos que foram detectados por ressonância magnética cardíaca com realce tardio, mas não por EC, eram mais propensos a ter formato mural ou pequeno em volume ($P < 0,05$).²⁹ Desta forma é recomendado que a utilização do ACUS utilizados para avaliar trombos intracavitários sempre que o ápice do VE não for claramente visualizado em um exame sem contraste de um paciente com função sistólica significativamente deprimida ou com alterações da motilidade ventricular, em especial envolvendo o ápice ventricular ou quando há aneurismas envolvendo qualquer parede ventricular.

Como o aneurisma do VE, uma complicação frequentemente assintomática de um infarto do miocárdio prévio, é uma anomalia apical do VE mais comum e é caracterizado por ter paredes finas e ápice dilatado, que pode ser acinético ou discinético, via de regra, deve ser sempre investigado com o uso desta técnica, pelo seu grande impacto na decisão clínica de longo prazo, como a necessidade de anticoagulação. Cuidado sempre deve ser tomado a fim de se evitar o encurtamento apical na projeção apical, condição em que um aneurisma ou alteração significativa na motilidade ventricular esquerda pode passar completamente despercebida. Além disso, anormalidades associadas (como trombo apical do VE) podem não ser visíveis até que um ACUS seja utilizado. Da mesma forma, um pseudoaneurisma pode ser distinguido de um aneurisma pela EC, facilitando a identificação um colo estreito e enchimento sistólico do saco do pseudoaneurisma.²⁸

Já na técnica da ecocardiografia sob estresse, sabe-se que em 36% das vezes estes pacientes desenvolvem uma janela acústica inadequada em repouso, sob esforço somente ou em ambas, o que pode piorar a acurácia diagnóstica deste método.³⁰

O uso de ACUS durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico mostrou benefícios para melhora no delineamento endocárdico. Este benefício foi demonstrado especialmente para avaliação da motilidade miocárdica no pico do estresse. Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, o uso de ACUS está indicado durante o ecocardiograma convencional ou sob estresse quando pelo menos dois segmentos miocárdicos não são adequadamente visibilizados em qualquer dos cortes apicais.²⁷

Mathias e colaboradores estudaram de forma pioneira 68 pacientes submetidos ao ecocardiograma sob estresse pela dobutamina e contraste ecocardiográfico.³¹ Neste estudo, 23 pacientes (34%) que apresentavam janela acústica inadequada sem o uso de contraste tiveram os exames salvos pelo uso de contraste. Dos 2176 segmentos miocárdicos analisados (1088 em repouso e 1088 no pico de infusão da dobutamina), o preenchimento completo da cavidade ventricular esquerda pelo contraste foi obtido em todos os pacientes. O adequado delineamento das bordas endocárdicas aumentou de 81% dos segmentos analisados sem o contraste para 95% com o uso do contraste, com $p < 0,05$. Assim, foi demonstrado que o uso de contraste durante a ecocardiografia sob estresse com dobutamina aumenta o número de exames diagnósticos e melhora de forma significativa a definição das bordas endocárdicas tanto para as imagens em repouso, como para as imagens no pico do estresse.

Embora as microbolhas melhorem a definição de bordas endocárdicas, a maior contribuição para a ecocardiografia sob estresse está no potencial de permitir a detecção de alterações de perfusão miocárdica.³²

A imagem com perfusão em tempo real é uma técnica que utiliza baixa energia ultrassônica, com redução da destruição das microbolhas, com índice mecânico geralmente ajustado entre a faixa de 0,16 a 0,20. O uso de UCAS durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina com análise de imagem em tempo real permite uma avaliação simultânea da perfusão miocárdica e das alterações de motilidade parietal. Porter e colaboradores demonstraram que a análise da perfusão miocárdica em tempo real associada à análise da motilidade parietal durante o ecocardiograma sob estresse farmacológico com dobutamina melhorou a sensibilidade da detecção de DAC.³³ Neste estudo, a concordância global entre a análise da perfusão miocárdica e a angiografia quantitativa foi de 83% ($= 0,65$), enquanto a concordância entre a análise da motilidade segmentar e a angiografia quantitativa foi de 72% ($p = 0,07$). Tsutsui e colaboradores avaliaram a exequibilidade, segurança e acurácia diagnóstica da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina com análise simultânea da contratilidade segmentar e perfusão miocárdica utilizando imagem em tempo real, em um grande número de pacientes ($n = 1486$).³⁴ Os efeitos adversos foram comparados aos de 1012 pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina convencional, sem uso de contraste. Os autores demonstraram que o uso de contraste ecocardiográfico permitiu uma adequada

avaliação da perfusão miocárdica sem qualquer alteração na incidência de efeitos adversos ou arritmias cardíacas quando comparado ao protocolo convencional. O estudo da perfusão miocárdica aumentou a acurácia da análise da contratilidade segmentar durante o estresse pela dobutamina para detecção de DAC (66% versus 84%). A exequibilidade da análise da perfusão miocárdica foi de 94% em repouso e 95% no pico do estresse. Em outro estudo, foi demonstrado que a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina com estudo da perfusão miocárdica pode ser utilizada para avaliação de pacientes que chegam à sala de emergência com dor precordial e suspeita de síndrome coronariana aguda.³⁵ A análise da perfusão miocárdica apresentou boa acurácia para detecção de DAC e mostrou-se um preditor independente de eventos cardíacos.

Neste contexto, uma das aplicações mais importantes e bem validadas da EC é a avaliação da área de necrose versus a área de alteração na contratilidade segmentar (área de risco) em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA). Estudos prévios mostraram que algumas vezes, a extensão da motilidade parietal anormal superestima a extensão real do infarto e que uma área de risco medida com contraste é superior a dados clínicos, eletrocardiográficos, hemodinâmicos ou angiográficos em determinar a área de risco real.³⁶ Com o uso dos ACUS por via venosa, associados as novas técnicas de imagem ecocardiográficas, é possível, de forma rápida e não-invasiva, avaliar possíveis áreas de risco durante um evento coronariano agudo. Os defeitos de perfusão delineados pela EC intravenosa correlacionam-se com a extensão das anormalidades parietais no segmento miocárdico correspondente e a medidas pós morte da área de risco.³⁷ Embora um nível elevado de troponina seja hoje em dia o padrão ouro para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM), tal marcador pode não estar elevado ou disponível no momento inicial da apresentação do paciente. Neste cenário a EC tem se mostrado útil. Dados de um estudo envolvendo um grande número de pacientes admitidos na unidade de emergência com dor torácica e eletrocardiogramas não diagnósticos e submetidos à EC em repouso, mostraram que em pacientes com risco baixo ou moderado, a avaliação da perfusão miocárdica forneceu informações prognósticas adicionais sobre anormalidades parietais regionais em repouso. Pacientes que apresentaram motilidade parietal regional em repouso e perfusão miocárdica anormal tiveram uma sobrevida livre de eventos, precoces e tardios, significativamente menor quando comparados aos pacientes com função parietal regional anormal, mas perfusão miocárdica normal.³⁸ Com base nos resultados desse estudo a EC tem sido fortemente recomendada na sala de emergência.

A ecocardiografia contrastada (EC) a partir do estudo da perfusão miocárdica é método padrão ouro na avaliação do fenômeno de no-reflow. Além de detectar este fenômeno, o método é capaz de quantificar o defeito de perfusão com precisão. Trindade e colaboradores notaram excelente correlação entre EC e ressonância magnética nas medidas do tamanho do infarto e seu percentual, assim como na determinação de sua extensão transmural, em 20 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), tratados com fibrinolítico ou angioplastia primária.³⁹

Uma vez que 90% do fluxo coronariano está no leito

capilar, a perfusão pelo contraste reflete viabilidade miocárdica e integridade capilar. Neste contexto, a ecocardiografia contrastada apresenta alta sensibilidade (62% - 90%), mas baixa especificidade (18% - 67%) em prever a recuperação funcional após o IAM, com alto valor preditivo, como demonstrado no estudo de Senior e colaboradores.⁴⁰ Neste trabalho, o tamanho do defeito de perfusão persistente, após a reperfusão do vaso acometido, mostrou alto valor preditivo de remodelamento ventricular esquerdo durante o período de seguimento. Dwivedi e colaboradores demonstraram que a presença de grande defeito de perfusão miocárdica após o sétimo dia do IAM, foi um fator preditor do desfecho composto por morte de causa cardíaca e IAM não fatal, enquanto a FEVE não atingiu significância estatística. Adicionalmente, a extensão do dano microvascular foi o principal fator preditor de remodelamento ventricular nos pacientes com critério de sucesso na terapia de reperfusão (fluxo TIMI 3).⁴¹ Caldas e colaboradores avaliaram pacientes com primeiro IAM de parede anterior submetidos à terapia trombolítica. Os autores demonstraram que a perfusão miocárdica determinada nas primeiras 48 horas do infarto foi um preditor independente de remodelamento ventricular esquerdo.⁴²

Tem sido demonstrado que uma estenose coronariana pode ser detectada e a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico pode ser acuradamente medida pela EC. A detecção de DAC durante a EC é baseada no desenvolvimento de defeitos de perfusão reversíveis que podem ser, invariavelmente, obtidos durante estresse farmacológico ou estresse físico. O local de reserva de fluxo anormal na DAC não está localizado no nível da estenose propriamente dita e sim no nível da microcirculação. A EC é um método que permite a análise da microcirculação. Esta característica da técnica sugere que essa tecnologia pode ser usada como uma ferramenta adjuvante a outras modalidades diagnósticas de DAC.¹⁰ Kaul e colaboradores foram os primeiros a demonstrar uma excelente concordância (90 a 92%, Kappa = 0,88 a 0,99) entre a localização e o tipo de defeito de perfusão detectado pela cintilografia miocárdica (SPECT) e pela EC.⁴³

A análise da perfusão miocárdica durante o ecocardiograma sob estresse também tem demonstrado melhorar a habilidade do teste em prever eventos cardíacos no cenário da DAC. Tsutsui et al. analisaram, retrospectivamente, 788 pacientes submetidos à EC sob estresse pela dobutamina que foram seguidos em média por 20 meses. Os autores demonstraram que a avaliação qualitativa da perfusão miocárdica obtida por EC sob estresse pela dobutamina tem valor incremental significativo sobre fatores clínicos, FEVE no

repouso e resposta da motilidade parietal em prever eventos cardíacos. Demonstraram também, que a taxa de eventos anuais (morte cardíaca ou IAM) em pacientes com respostas de motilidade parietal e perfusão miocárdica normais foi de 1,1%, enquanto em pacientes com resposta parietal normal, mas perfusão miocárdica anormal, foi de 4,9%.⁴⁴ A imagem de perfusão miocárdica é uma realidade nos dias de hoje e já faz parte integral das últimas diretrizes sobre o tema.²⁷

Aplicações futuras da EC estão fundamentadas nos conceitos que regem a interação do ultrassom com as microbolhas e sua capacidade de romper trombos vasculares (sonotrombólise). Neste sentido pesquisas recentes vêm estudando a ação terapêutica do US nas SCA.⁴⁵

Portanto a EC em repouso ou sob estresse representa uma importante ferramenta diagnóstica na abordagem da DAC, permitindo melhor delineamento das bordas endocárdicas, tornando mais acurado o cálculo da FEVE assim como a análise da contratilidade segmentar, com valor prognóstico demonstrado nas SCA assim como nos pacientes com DAC crônica. Ainda, contribuí para a detecção precisa de trombos ventriculares esquerdos, complicações mecânicas do IAM e tem valor incremental no estudo da viabilidade miocárdica a partir do estudo da perfusão miocárdica.

CONCLUSÃO

A análise ecocardiográfica do *strain* ventricular acrescenta informações diagnósticas e adiciona impacto prognóstico à análise da variação volumétrica ventricular (fração de ejeção). A investigação diagnóstica com a determinação da curva de *strain* e pressão arterial (pós carga ventricular), trabalho miocárdico, pode acrescentar informações diagnósticas e prognósticas à análise de pacientes portadores de doença arterial coronariana. O estudo ecocardiográfico com o emprego de agentes de contraste também adiciona informações diagnósticas e prognósticas aos pacientes que apresentam doença arterial coronariana. Acreditamos que novas investigações futuras, sem dúvidas, irão ampliar ainda mais a utilidade do emprego do *strain* ventricular e dos agentes de contraste para a análise diagnóstica dos pacientes portadores de doença arterial coronariana.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Fraser AG, Monaghan MJ, van der Steen AF W, Sutherland GR. A concise history of echocardiography: timeline, pioneers, and landmark publications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(9):1130-43.
- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-6.
- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain-A Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: Validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1247-53.
- Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
- MacRon L, Lairez O, Nahum J, Berry M, Deal L, Deux JF, et al. Impact of acoustic window on accuracy of longitudinal global strain: A comparison study to cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(5):394-9.

6. Singh A, Voss WB, Lentz RW, Thomas JD, Akhter N. The Diagnostic and Prognostic Value of Echocardiographic Strain. *JAMA Cardiol.* 2019;4(6):580-8.
7. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci.* 2007;113(5-6):287-96.
8. Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, et al. Prognostic Value of Longitudinal Strain After Primary Reperfusion Therapy in Patients with Anterior-wall Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(3):262-7.
9. Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Hassager C, et al. Relationship between left ventricular longitudinal deformation and clinical heart failure during admission for acute myocardial infarction: A two-dimensional speckle-tracking study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(12):1280-9.
10. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, Bibby BM, Johnsen SP, Botker HE, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(6):644-51.
11. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJW, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1640-7.
12. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillièrè Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of left ventricular remodeling after a myocardial infarction: Role of myocardial deformation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(12):1-14.
13. Mollema SA, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, Boersma E, Holman ER, et al. Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):15-23.
14. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Iversen AZ, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):58-65.
15. Choi JO, Cho SW, Song Y Bin, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(5):695-701.
16. Nucifora G, Schuijff JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJHA, Ng ACT, et al. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 2010;159(1):148-57.
17. Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Hear J.* 2017;69(2):95-101.
18. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Clinical applications. *Heart.* 2010;96(24):2032-40.
19. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation.* 2003;107(16):2120-6.
20. Bjork Ingul C, Stoylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated Analysis of Myocardial Deformation at Dobutamine Stress Echocardiography. An Angiographic Validation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1651-9.
21. Ng ACT, Sitges M, Pham PN, Tran DT, Delgado V, Bertini M, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J.* 2009;158(5):836-44.
22. Roemer S, Jagalan A, Santos D, Jain R, Tajik AJ, Khanderia KJ. The utility of myocardial work in clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(8):807-18
23. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(8):947-57.
24. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(11):1247-55.
25. Lustosa RP, Fortuni F, van der Bijl P, Goedemans L, El Mahdiui M, Montero-Cabezas JM, et al. Left ventricular myocardial work in the culprit vessel territory and impact on left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(3):339-47.
26. Appis AW, Tracy MJ, Feinstein SB. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications. *Echo Res Pract.* 2015;2(2):R55-62.
27. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Mathias W, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):241-74.
28. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):797-810.
29. Weinsaft JW, Kim RJ, Ross M, Krauser D, Manoushagian S, LaBounty TM, et al. Contrast-enhanced anatomic imaging as compared to contrast-enhanced tissue characterization for detection of left ventricular thrombus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(8):969-79.
30. Mathias W, Arruda AL, Osório A, Mattos E, Boloneti C, Schwerz V, et al. Improved Endocardial Border Delineation During Dobutamine-Atropine Echocardiography Using Perfluorocarbon Containing Microbubbles. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(Suppl A): 1207-80.
31. Mathias W Jr, Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. *Echocardiography.* 2002;19(2):109-14.
32. Elhendy A, Tsutsui JM, O'leary EL, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1662-7.
33. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):748-53.
34. Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary E, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1235-42.
35. Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography.* 2005;22(6):487-95.
36. Touchstone DA, Nygaard TW, Kaul S. Correlation between left ventricular risk area and clinical, electrocardiographic, hemodynamic, and angiographic variables during acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1990;3(2):106-17.
37. Dittrich HC, Bales GL, Kuvulas T, Hunt RM, McFerran BA, Greener Y. Myocardial contrast echocardiography in experimental coronary artery occlusion with a new intravenously administered contrast agent. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8(4):465-74.
38. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, et al. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis In Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):920-7.
39. Trindade MLZH, Caldas MA, Tsutsui JM, Rosario MA, Rochitte CE, Nicolau JC, et al. Determination of Size and Transmural Extent of Acute Myocardial Infarction by Real-time Myocardial Perfusion

Echocardiography: A Comparison with Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(2):126-35.

40. Senior R, Swinburn JM. Incremental value of myocardial contrast echocardiography for the prediction of recovery of function in dobutamine nonresponsive myocardium early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91(4):397-402.
41. Dwivedi G, Janardhanan R, Hayat SA, Swinburn JM, Senior R. Prognostic Value of Myocardial Viability Detected by Myocardial Contrast Echocardiography Early After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(4):327-34.
42. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(9):923-32.
43. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi singlephoton emission computed tomography. *Circulation.* 1997;96(3):785-92.
44. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation.* 2005;112(10):1444-50.
45. Mathias W, Tsutsui JM, Tavares BG, Fava AM, Aguiar MOD, Borges BC, et al. Sonothrombolysis in st-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2832-42.

NOVIDADES EM MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: MEDICINA NUCLEAR – PERFUSÃO MIOCÁRDICA, RESERVA DE FLUXO E VIABILIDADE MIOCÁRDICA

INNOVATIONS IN DIAGNOSTIC METHODS: NUCLEAR MEDICINE – MYOCARDIAL PERFUSION, FLOW RESERVE AND MYOCARDIAL VIABILITY

José Soares Junior¹
Marisa Izaki¹
Maria Clementina Pinto
Giorgi¹
Bruno Gomes Padilha¹
Daniela Andrade Ferraro¹

1. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
José Soares Junior
Avenida Dr Enéias de Carvalho Aguiar,
44 Andar AB, CEP 05403-000,
São Paulo, SP, Brasil.
jose.soares@incor.usp.br

RESUMO

A Medicina Nuclear, ao integrar informações sobre a perfusão miocárdica relativa, função ventricular e dados quantitativos absolutos como o fluxo sanguíneo miocárdico e a reserva coronariana, amplia e modifica o escopo da avaliação de pacientes portadores de insuficiência coronária crônica. Essas medidas estão produzindo uma mudança de paradigma na avaliação e manejo dos pacientes com DAC, permitindo a definição de um amplo espectro de disfunção vascular coronariana. Esses valores absolutos fornecem uma medida dos efeitos integrados das estenoses coronarianas focais, da aterosclerose difusa e da disfunção microvascular na perfusão miocárdica. Esse conjunto de dados permite melhorar o diagnóstico e a avaliação da extensão da doença epicárdica, reclassificar o prognóstico, demonstrado através de dados robustos da literatura que confirmam o valor incremental sobre outras variáveis na estratificação de risco de pacientes portadores de doença cardíaca isquêmica, e pode identificar doença da microcirculação coronariana com ou sem DAC epicárdica. Desta forma, obtém-se uma avaliação mais precisa e sensível da isquemia no tecido miocárdico. O presente capítulo explora essas possibilidades, a avaliação da viabilidade miocárdica, e as perspectivas futuras da Medicina Nuclear, que incluem o desenvolvimento de novos radiofármacos focados em imagem molecular e a criação de novos equipamentos híbridos que aliam informações funcionais e anatômicas em um único exame.

Descritores: Imagem de Perfusão do Miocárdio; Fluxo Sanguíneo; PET/CT.

ABSTRACT

Nuclear Medicine, by integrating information on relative myocardial perfusion, ventricular function and absolute quantitative data such as myocardial blood flow and coronary flow reserve, expands and modifies the scope of evaluation of patients with chronic coronary insufficiency. These measures are producing a paradigm shift in the assessment and management of patients with CAD, allowing the definition of a broad spectrum of coronary vascular dysfunction. These quantitative tools provide a measure of the integrated effects of focal coronary stenoses, diffuse atherosclerosis, and microvascular dysfunction on myocardial perfusion. This data set allows improving the diagnosis and assessment of the extent of epicardial disease, reclassifying the prognosis, demonstrated through robust literature data that confirm the incremental value over other variables in the risk stratification of patients with ischemic heart disease, and allow to identify coronary microcirculatory disease with or without epicardial CAD. A more accurate and sensitive assessment of myocardial tissue ischemia is then obtained. This chapter explores these possibilities, the assessment of myocardial viability, and the future perspectives of Nuclear Medicine, which include the development of new radiopharmaceuticals focused on molecular imaging and the creation of new hybrid devices that combine functional and anatomical information in a single test.

Keywords: Myocardial Perfusion Imaging; Blood Flow; PET/CT.

PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica é um exame diagnóstico que vem sendo utilizado há várias décadas. Franz Wackers apresentou as primeiras evidências do acúmulo de tálio-201 no miocárdio em pacientes com e sem infarto do miocárdio em 1975¹ e desde então o método, que sofreu várias inovações tecnológicas e desenvolvimento de novos radiofármacos, vem sendo utilizado em diferentes cenários clínicos tendo seu valor altamente comprovado. Isto se deve provavelmente à sua versatilidade, permitindo diferentes protocolos de realização de exame, utilização de diferentes radiofármacos, comparação das imagens de perfusão ao repouso e sob a ação de um agente estressor, baixo índice de exames não realizados ou inadequados para interpretação, baixo índice de ocorrência de intercorrências (geralmente relacionadas com os agentes estressores empregados na fase de estresse), possibilidade de emprego em todos os grupos de pacientes, etc.

Atualmente a combinação de métodos e equipamentos para a avaliação da doença coronariana permite que se obtenham informações adicionais à perfusão miocárdica e função ventricular, como o fluxo sanguíneo miocárdico em repouso e estresse e a reserva de fluxo miocárdico, o escore de cálcio e mesmo a anatomia coronariana. Entretanto, esta metodologia também tem alguns pontos de dificuldades que serão discutidos a seguir.

O princípio do método é que a distribuição de um radiotraçador no miocárdio é proporcional ao fluxo de sangue para o mesmo. Geralmente, mesmo regiões irrigadas por coronárias com obstrução mostram fluxo sanguíneo preservado em uma situação de repouso, pois ocorre uma vasodilatação a jusante da obstrução que mantém o fluxo em níveis normais. Entretanto, quando o paciente é submetido a um estresse a coronária com obstrução não tem mais os mecanismos para aumentar a oferta de fluxo e a região miocárdica dependente dela receberá menos traçador e aparece na imagem como

uma região hipocaptante. Essa diferença de captação nas paredes miocárdicas entre o estresse e o repouso nas imagens de perfusão corresponde a uma isquemia. Por outro lado, as áreas de fibrose são visualizadas como áreas de hipocaptação tanto na fase de repouso quanto na fase de estresse.

A circulação coronariana é constituída de vasos epicárdicos com diâmetro maior que 400 micra (5% do total da resistência vascular), pré-arteríolas (com diâmetro entre 100 e 400 micra e responsáveis por 20% do total da resistência) e arteríolas (com diâmetro entre 40 e 100 micra que respondem por 60% da resistência) que exercem controle metabólico e regulação do fluxo e capilares (com diâmetro menor que 10 micra e que respondem por 15% da resistência) que são responsáveis pelas trocas. A imagem resultante dos estudos de perfusão miocárdica bem como a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico depende de cada um destes elementos e, portanto, pode estar alterada em função de alterações tanto de coronárias epicárdicas quanto de microcirculação. A Figura 1 mostra o momento em que as alterações de reserva de fluxo miocárdico e na imagem de perfusão miocárdica ocorrem em relação à cascata de eventos desencadeados pela doença isquêmica.

RÁDIOFÁRMACOS

Para a realização da imagem de perfusão miocárdica podem ser utilizados diferentes radiofármacos ou traçadores, que podem ser divididos em emissores de pósitrons, para aquisição de imagens PET e emissores de fóton único, para aquisição de imagens SPECT. Alguns são moléculas simples como o cloreto de tálio-201, o Rubídio-82, a água marcada com oxigênio-15, a amônia-N13. Outras vezes são utilizadas substâncias marcadas com elementos radioativos, como o MIBI (2-metoxi-2-isobutil-isonitrila marcado com tecnécio-99m). A Tabela 1 lista os radiofármacos atualmente em uso para o estudo da perfusão miocárdica.

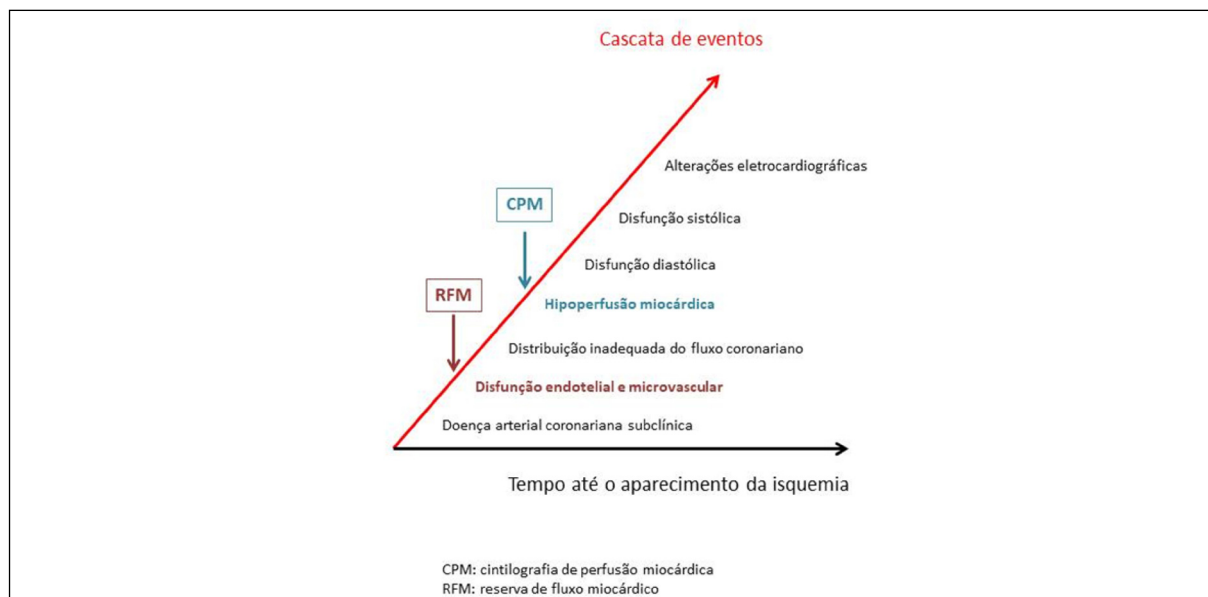


Figura 1. Sequência de eventos durante a ocorrência de isquemia miocárdica na síndrome coronária crônica.

Tabela 1. Radiofármacos utilizados na avaliação da perfusão miocárdica e suas doses efetivas.

Radiofármaco	Meia vida	Procedimento	Dose efetiva ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	Dose, MBq	Dose efetiva, mSv
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	6 h	repouso	9,0	700–900	6,3–8,1
		estresse	7,9	700–900	5,5–7,1
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmine	6 h	repouso	7,6	700–900	5,3–6,8
		estresse	7,0	700–900	4,9–6,3
^{201}Tl	73 h	repouso/estresse	22,0	80–130	17,6–28,6
$^{13}\text{NH}_3$	10 min	repouso/estresse	2	370–740	0,7–1,5
^{82}Rb	75 s	repouso/estresse	1,25	1100–1500	1,4–1,9
H_2^{15}O	112 s	repouso/estresse	0,93	700–1500	0,7–1,4

CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA SPECT (TOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO)

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT – do inglês single photon emission computed tomography) é a metodologia mais utilizada na análise da perfusão miocárdica para o diagnóstico de doença arterial coronariana epicárdica (DAC) significativa.

Em geral a CPM é analisada visualmente considerando o modelo de divisão do ventrículo esquerdo (VE) em 17 segmentos.²

Para cada segmento é atribuído um escore de 0 (perfusão normal) até 4 (ausência de perfusão). Considerando a totalidade dos segmentos do ventrículo esquerdo o escore máximo possível é 68 (ausência de perfusão em 100% do ventrículo) e cada ponto do escore vale 1,47%. Geralmente os defeitos perfusionais são classificados de acordo com a porcentagem do defeito em normais (0% de defeito), equívocos ou mínimos (1% a 4% do miocárdio do VE), pequenos (5% a 9% do miocárdio do VE), moderados (10% a 14% do miocárdio do VE) ou grandes (maiores ou iguais a 15% do miocárdio do VE).

A CPM está especialmente indicada na avaliação diagnóstica em pacientes com probabilidade moderada de doença arterial coronária obstrutiva e em pacientes com doença conhecida em que se quer estabelecer o prognóstico.

A sensibilidade da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) SPECT na detecção de lesões maiores ou iguais a 50% à cinecoronariangiografia foi de 88% e a especificidade é de 75%³ em uma metanálise envolvendo 117 estudos.

Em um estudo em que se analisou o prognóstico de pacientes que apresentavam uma cintilografia de perfusão miocárdica anormal a incidência de infarto do miocárdio ou de morte cardíaca foi de 6,7% ao ano.⁴ Por outro lado, uma cintilografia de perfusão miocárdica normal está associada com uma taxa de eventos anuais baixa (0,6%), semelhante a indivíduos assintomáticos.^{5,6}

Sem dúvida, a avaliação do prognóstico constitui um dos pontos fortes da cintilografia de perfusão miocárdica. Dados robustos vêm reforçando a utilização do método ao longo do tempo na avaliação do prognóstico de pacientes portadores de doença coronariana estável. Em um estudo observacional contemporâneo⁷ envolvendo pacientes com isquemia de grande extensão (mais de 15% do ventrículo esquerdo) submetidos a revascularização precoce com angioplastia ou cirurgia mostraram menor risco de eventos

quando comparados com uma estratégia de revascularização mais tardia após ajuste para a idade e comorbidades. Esses achados vão contra os achados do estudo ISCHEMIA,⁸ que não evidenciou diferenças no prognóstico de pacientes submetidos a revascularização ou tratamento clínico como estratégia terapêutica inicial quando se considera a extensão da isquemia detectada através da CPM.

Em uma avaliação de desfechos após 1,6 anos em média de seguimento dos pacientes incluídos em relação aos excluídos do estudo ISCHEMIA Al-Mallah et al⁹ verificaram que devido aos critérios de exclusão (no caso dos autores foram excluídos 38% por hospitalização a menos de 2 meses do SPECT; 26% por FEVE menor que 35%; 8,7% por revascularização miocárdica prévia; 2,4% por angioplastia a menos de um mês do SPECT e 1,2% devido a acidente vascular cerebral recente) os indivíduos participantes do estudo eram um grupo de menor risco entre a maioria dos pacientes com isquemia moderada a acentuada típica da maioria dos centros de cardiologia.

Em outro estudo envolvendo mais de 40.000 indivíduos¹⁰ Berman et al mostraram redução da mortalidade com a revascularização miocárdica precoce em pacientes com FEVE normal e isquemia estresse induzida de grande extensão e em pacientes com FEVE menor que 45% associada a isquemia de extensão moderada ou grande em um seguimento de cerca de 11 anos (mediana).

Por outro lado, estudos realizados verificando a frequência de presença de isquemia miocárdica induzida pelo estresse mostraram que houve uma diminuição do achado de isquemia ao longo dos anos.^{11,12} Uma explicação para esse achado poderia ser a utilização do exame em populações de pacientes com baixa probabilidade de doença arterial coronariana obstrutiva. Neste cenário ficam prejudicados os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia do método.

A introdução de melhorias nos sistemas de detecção de fótons das gama câmaras mais atuais como a introdução de novos cristais, em especial os cristais de cádmio-zinco-telúrio (telureto de cádmio e zinco - CZT), e a conjugação desses sistemas com a tomografia computadorizada (CT), o que permite fazer a correção das imagens para a atenuação dos fótons possibilita a realização da quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico em repouso e estresse e o cálculo da reserva de fluxo miocárdico ou reserva coronariana. Estes sistemas permitem ainda a diminuição da dose de traçador administrada (diminui a dose absorvida pelo paciente) e o tempo de exame. Em uma revisão de 9 estudos verificou-se que esses equipamentos mostram boa correlação com os métodos estabelecidos de diagnóstico de DAC.¹³

Vários estudos demonstraram o valor da CPM em diferentes populações, como diabéticos, pacientes idosos e mulheres. Em um estudo multicêntrico recente (REFINE SPECT) verificou-se que para um mesmo grau de isquemia presente na CPM as mulheres apresentaram maior número de eventos cardiovasculares maiores em comparação com os homens.¹⁴

Em relação aos diabéticos verificou-se que mesmo um grau mínimo de isquemia estava associado a um pior prognóstico.¹⁵ Por outro lado, em um estudo com 400 pacientes portadores de diabetes tipo 2 verificou-se bom prognóstico quando a CPM era normal.¹⁶

Os equipamentos híbridos (SPECT-CT) possibilitam adicionar o escore de cálcio ou mesmo a angiogramografia de coronárias às imagens de perfusão miocárdica. Neste cenário de imagem híbrida os casos de imagens duvidosas diminuem especialmente em portadores de lesões obstrutivas moderadas e/ou doença multiarterial.¹⁷ A utilização das técnicas conjugadas permite refinar o diagnóstico e a proposta terapêutica tornando a conduta mais individualizada para cada paciente.¹⁸ Entretanto, em pacientes renais crônicos dialíticos submetidos a avaliação cardiovascular não invasiva antes da realização de transplante renal não se verificou um incremento do valor prognóstico do SPECT com a utilização adicional do escore de cálcio.¹⁹

No decorrer deste capítulo dedicado às Novidades em Métodos Diagnósticos na Doença Coronária Crônica vamos expandir as inovações tecnológicas da medicina nuclear, tanto PET como SPECT, e sua aplicabilidade e potencial na condução de pacientes portadores de doença arterial coronária crônica.

PERFUSÃO MIOCÁRDICA COM PET/CT (TOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS ASSOCIADA À TOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA)

As imagens de perfusão miocárdica obtidas com PET têm melhor resolução espacial e são corrigidas para atenuação dos fótons, o que é mais significativo em pacientes com hábito corpóreo com maior tendência a artefatos de atenuação. O traçador mais frequentemente utilizado na para o estudo da perfusão miocárdica com PET/CT é o Rubídio-82 (Rb) devido a sua maior praticidade. Ele é disponível através de geradores que permitem a sua utilização para exames durante um período de 4 a 5 semanas.

A sensibilidade e especificidade da imagem de perfusão com PET no diagnóstico de doença coronária com estenose de 50% ou mais é de 90% e a especificidade é de 88%²⁰ sendo superior ao SPECT.

Além da avaliação da perfusão miocárdica regional é possível avaliar o fluxo sanguíneo miocárdico em repouso e estresse e a reserva de fluxo miocárdico, o que permite não só a detecção de doença coronária obstrutiva epicárdica como também a doença de microcirculação coronariana.

A adição dos dados de fluxo miocárdico também tem demonstrado impacto prognóstico adicional. Em indivíduos que apresentaram imagem de perfusão normal um estudo utilizando amônia – N13 mostrou que um valor de 2,0 ou

mais de reserva de fluxo miocárdico estava associado com sobrevida livre de eventos e um maior número de eventos em pacientes que apresentavam reserva diminuída.²¹

A possibilidade de analisar as imagens de PET e CT conjuntamente tem demonstrado uma melhora na determinação dos territórios coronários responsáveis pelas alterações isquêmicas.

A quantificação da reserva de fluxo miocárdico tem evidenciado alterações mesmo na ausência de defeitos perfusionais relacionados à doença coronária epicárdica.²² Entretanto, parece não haver valor prognóstico incremental do escore de cálcio coronário quando a reserva de fluxo é menor que dois. Isto pode ser explicado pelo fato que a reserva de fluxo detecta a doença de microcirculação enquanto o escore de cálcio se relaciona apenas à doença anatômica de coronárias epicárdicas.

RESERVA DE FLUXO CORONARIANO

PET Quantificação do Fluxo Sanguíneo Miocárdico (FSM) e da Reserva Coronariana (CFR)

Com certeza, um benefício maior da aplicação da imagem PET é sua capacidade de quantificar de forma absoluta o fluxo sanguíneo miocárdico e poder avaliar de maneira confiável a reserva coronariana.

A quantificação não invasiva do FSM e CFR através da PET-CT tem sua aplicação amplamente avaliada e consagrada na literatura. De fato, a avaliação quantitativa da perfusão miocárdica pela PET apresenta uma literatura extensa e tecnicamente robusta, com mais de 250 artigos incluindo mais de 15.000 pacientes nos últimos 25 anos.

Fatores inerentes à tecnologia PET, tais como excelente resolução espacial e temporal, correção de atenuação; fatores inerentes aos radiofármacos emissores de pósitrons utilizados, tais como meia-vida curta, que permite a realização de imagens seriadas com rapidez e menor exposição à radiação, e a maior fração de extração pelo miocárdio, o que permite maior resolução de contraste; aliam-se ao fato de que a tecnologia PET oferece modelos validados de cinética do traçador para quantificação absoluta do Fluxo Sanguíneo Miocárdico. Esses modelos baseados em compartimentos são hoje automatizados por softwares específicos para esta finalidade. Esse conjunto de fatores tornaram a PET uma ferramenta robusta para a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico (mL/min/g) e da reserva coronariana de forma não invasiva.

Embora a doença cardíaca isquêmica seja um processo complexo que envolve vários níveis e tem origem na combinação de doença obstrutiva focal, doença difusa e causas microcirculatórias que impactam o fluxo sanguíneo, a prática clínica tem se focado na obstrução arterial coronária epicárdica focal. Entretanto, nos últimos anos tem crescido o interesse pela avaliação fisiológica/funcional da DAC, incluindo a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva coronariana, uma vez que dados da literatura confirmam seu valor incremental sobre outras variáveis na estratificação de risco de pacientes portadores de doença cardíaca isquêmica, ou seja, a capacidade de prever com maior precisão eventos cardíacos maiores.

A PET permite a quantificação absoluta, de forma não-invasiva, do fluxo sanguíneo miocárdico de repouso (FSMREP) em mL/min/g, de estresse (FSMEST) em mL/min/g, que corresponde ao fluxo hiperêmico provocado pelo uso de vasodilatadores coronarianos como o dipiridamol. A relação entre FSM Total EST/FSM Total REP, ou seja, a relação baseada na perfusão absoluta ao estresse e em repouso, constitui a reserva coronariana (CFR).

A quantificação do FSM regional em mL/min/g pela PET/CT é realizada após a injeção intravenosa de um agente de perfusão miocárdica emissor de pósitrons, como ^{13}N -amônia, ^{15}O -água ou ^{82}Rb idídeo, e a aquisição dinâmica de imagens do radiotraçador passando pelo sistema circulatório até sua extração e retenção no miocárdio do ventrículo esquerdo (VE).²³ Modelos cinéticos dos traçadores (1-3 compartimentos) com realização das suas devidas correções, como decaimento, uniformidade da parede miocárdica (espessura de 1 cm), radioatividade presente no "pool" sanguíneo no VE e na parede miocárdica, produzem FSM global e regional (em mL/min/g) no repouso e no estresse e também a CFR global e regional correspondente.²⁴

Estes dados permitem, portanto, a quantificação absoluta da quantidade de sangue que está suprindo cada região do miocárdio. Aceitam-se como valores normais: FSM Total REP < 1 mL/min/g, FSM Total EST > 2 mL/min/g e CFR \geq 2. É importante termos uma dimensão da abrangência das medidas quantitativas da PET, pois as mesmas constituem uma medida da disfunção vasomotora coronariana que integra os efeitos hemodinâmicos da estenose coronária epicárdica focal, da aterosclerose difusa, e da disfunção microvascular e endotelial coronarianas. De fato, a avaliação da CFR pela PET é um método não invasivo e "fisiológico" que permite a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico máximo (mL/min/g) em todos os territórios e subterritórios coronarianos simultaneamente, refletindo a via final comum de muitos processos fisiopatológicos, em geral causados pela aterosclerose, que afetam a macro e microvasculatura coronariana.

É importante ressaltar que no estudo perfusional dinâmico com PET são obtidas as imagens perfusionais de repouso e estresse, as imagens funcionais do VE de repouso e estresse, além das medidas quantitativas do FSMREP, FSMEST e reserva coronariana (CFR). O estresse cardiovascular deve ser feito com agente estressor farmacológico, em geral dipiridamol, pois a obtenção das imagens do FSMREP e FSMEST requer a aquisição de imagens dinâmicas que representam a chegada do radiofármaco no miocárdio do VE e, portanto, a administração do radiofármaco deve ser feita com o paciente posicionado no próprio equipamento PET, em aquisição dinâmica. Com radiotraçadores de perfusão miocárdica PET, principalmente com o Rubídeo-82, a FEVE de estresse é obtida no pico de ação do agente estressor, ou seja, em tempo real, o que torna a PET mais sensível que SPECT para detectar alterações da motilidade regional e FEVE estresse induzidas. A diferença entre a FEVE de estresse e a FEVE de repouso representa a reserva de FEVE, também denominada Delta FEVE (Δ FEVE). Vários autores descreveram a queda significativa da FEVE estresse induzida como fator de pior prognóstico, apontando que Delta FEVE normal pode excluir não-invasivamente DAC triarterial ou lesão de tronco da

coronária esquerda, uma vez que o achado anormal, ou seja Delta FEVE baixa ou negativa está associada à DAC grave.

A PET/CT oferece, portanto, um conjunto de ferramentas quantitativas que permitem uma avaliação abrangente e não invasiva da carga aterosclerótica coronariana, perfusão miocárdica e função ventricular esquerda.

Essas medidas produziram uma mudança de paradigma na avaliação e manejo dos pacientes com DAC, permitindo a definição de um amplo espectro de disfunção vascular coronariana. A CFR define-se como a capacidade da circulação coronariana de aumentar o FSM solicitado devido a maiores exigências de oxigenação pelo tecido cardíaco. Através de medidas quantitativas da perfusão miocárdica pela PET/CT, o FSM e CFR são obtidos. Esses valores absolutos fornecem uma medida dos efeitos integrados das estenoses coronarianas focais, da aterosclerose difusa e da disfunção microvascular na perfusão miocárdica. Esse conjunto de dados permite melhorar o diagnóstico e a avaliação da extensão da doença epicárdica, reclassifica o prognóstico, e pode identificar doença microvascular coronariana com ou sem DAC epicárdica. Desta forma, obtém-se uma avaliação mais precisa e sensível da isquemia no tecido miocárdico. Neste aspecto, a quantificação rotineira do FSM e da CFR traz uma vantagem adicional à PET/CT frente aos demais métodos. A avaliação quantitativa da CFR tem se mostrado uma ferramenta tremendamente poderosa em termos de prognóstico, inclusive com valor incremental sobre as próprias imagens de perfusão do miocárdio obtidas simultaneamente com a realização das avaliações quantitativas do FSM e CFR, as quais também podem apresentar limitações devido à interpretação que também se baseia, como no SPECT, na distribuição relativa do radiofármaco nas paredes do VE.²⁵

Em resumo, a perfusão miocárdica dinâmica com PET/CT fornece imagens de perfusão miocárdica que avaliam a extensão e gravidade da doença focal; imagens sincronizadas ao ECG (ECG-gated) que fornecem medidas da função ventricular esquerda e volumes; TC sem contraste que permite avaliar a extensão e gravidade de calcificações coronarianas; a quantificação do FSM regional e global em mL/min/g e da CFR que ajuda a definir a presença de aterosclerose difusa e disfunção microvascular coronariana, melhorando o diagnóstico de isquemia e a estratificação de risco (Figura 2). Desta maneira, amplia-se o escopo da imagem de perfusão miocárdica convencional: permite a identificação de mais lesões arteriais coronarianas, bem como a identificação de DAC subclínica; fornece caracterização aprimorada da extensão e gravidade da carga de DAC na doença multiarterial; possibilita eventual detecção de isquemia balanceada triarterial ou lesão de tronco da coronária esquerda; tem capacidade de diagnosticar doença da microcirculação coronariana. Além disso, por se tratar de equipamento híbrido, a PET/CT, através da tomografia computadorizada (TC) sem contraste permite também a avaliação de placas calcificadas e a quantificação do escore de cálcio.

As apresentações clínicas dos pacientes com DAC suspeita ou estabelecida estão em modificação. Atualmente, as internações por IAM tipo 2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada aumentaram. Em contrapartida, o IAM com supradesnívelamento do segmento ST diminuiu. O aumento da prevalência de aterosclerose difusa e disfunção

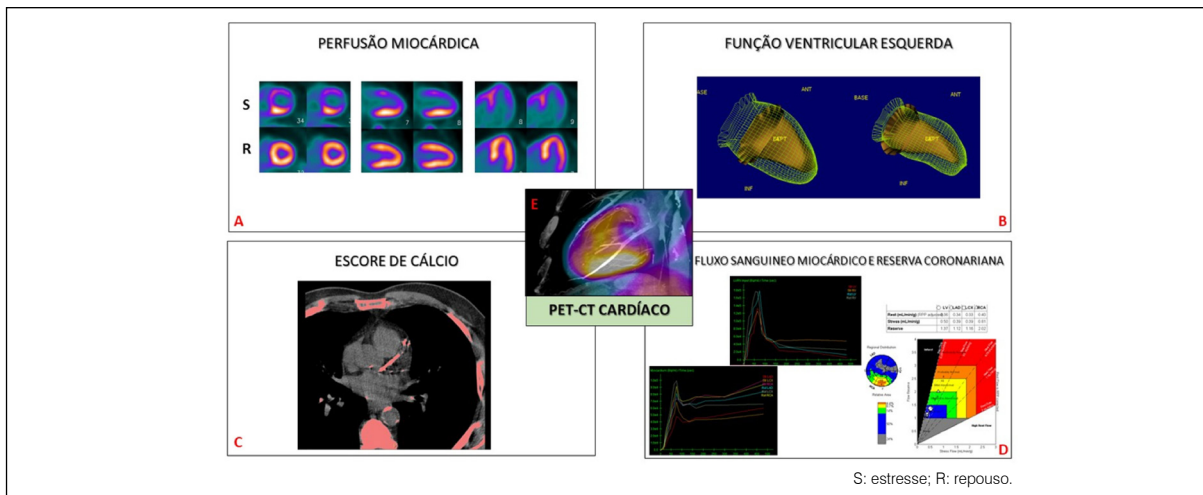


Figura 2. O exame de PET-CT engloba análise de: (A) perfusão miocárdica com definição da extensão e grau de isquemia/fibrose; (B) GATED-PET avalia função de ventrículo esquerdo (fração de ejeção ao estresse e em repouso, motilidade e volumes); (C) Escore de cálcio quantifica a extensão e severidade das calcificações arteriais coronarianas; (D) o fluxo sanguíneo miocárdico e a reserva coronariana auxiliam na definição da aterosclerose difusa e da doença de microcirculação; (E) Exemplo da reconstrução de imagem de fusão PET-CT. Neste caso, a PET/CT foi realizada com Rubídio-82 e os achados do exame incluem: (A) isquemia estresse induzida de grande extensão, (B) ventrículo esquerdo de motilidade conservada (FEVE estresse= 64%/FEVE repouso= 63%), (C) escore total de Cálcio de 510 (Agatston) e (D) a reserva coronariana (CFR) encontra-se reduzida nos territórios da DA, CX e CD (Valores normais da CFR \geq 2ml/min/g). S: estresse; R: repouso.

microvascular coronariana pode estar associado a esta situação, bem como à modificação epidemiológica da prevalência dos fatores de risco cardiovascular, como por exemplo a obesidade, elevação da expectativa de vida e intolerância à glicose.²⁶ Essa mudança de padrão demandará aprimoramento das ferramentas de imagem na avaliação da carga da aterosclerose e da sua consequência funcional para os indivíduos, bem como numa tomada de decisão terapêutica mais precisa. Por exemplo, em mulheres nas quais a aterosclerose difusa é mais preponderante, o risco cardiovascular está associado com CFR gravemente comprometida, e não com a doença obstrutiva epicárdica. Nestes casos, o efeito nos eventos cardiovasculares foi modificado pela CFR, de modo que diferenças nos resultados entre mulheres e homens foram amplificadas na presença de CFR muito baixa.²⁷ Neste contexto, a PET-CT encaixa-se como uma ferramenta quantitativa, mais abrangente e não invasiva, na avaliação da perfusão miocárdica, da função do ventrículo esquerdo e da carga aterosclerótica coronariana.

A quantificação absoluta do FSM e da CFR tem demonstrado importantes implicações diagnósticas e prognósticas na avaliação e manejo dos pacientes com DAC conhecida ou suspeita.^{28,29} Também em indivíduos com suspeita ou risco intermediário de desenvolver DAC a integração da imagem de perfusão miocárdica e a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico absoluto e da reserva de fluxo coronariano tem se mostrado uma importante ferramenta na tomada de decisão clínica, principalmente no que diz respeito à revascularização ou terapia medicamentosa.

As medidas de CFR obtidas pela PET-CT aprimoraram a estratificação de risco, para além da abrangente avaliação clínica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), medidas semiquantitativas de isquemia e fibrose miocárdica. Na reestratificação de risco utilizando-se os dados quantitativos da PET/CT, para o mesmo grau de isquemia na perfusão miocárdica, associada a CFR baixa há maior risco, já na perfusão miocárdica normal com CFR alterada, evidencia-se

pior risco. É importante ressaltar que o achado de reserva coronariana reduzida sem doença coronariana obstrutiva epicárdica sugere doença de microcirculação coronariana.

Vários estudos demonstraram a importância da reserva coronariana na reestratificação de risco de pacientes portadores de DAC. Gupta A et al. demonstraram em estudo envolvendo 4029 pacientes portadores de DAC estável que a CFR foi preditor independente de mortalidade cardiovascular, superior ao FSM máximo, fatores de risco tradicionais, carga hemodinâmica, perfusão miocárdica (isquemia ou fibrose), FEVE e revascularização miocárdica após exame.³⁰ Em um outro estudo esse dado incremental reclassificou aproximadamente 50% dos pacientes de risco intermediário.³¹

Estudo realizado com 551 pacientes no Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo acompanhou por 32 meses pacientes com DAC suspeita e sintomáticos estáveis submetidos à perfusão miocárdica com ⁸²Rb em equipamento PET/CT e foi demonstrado que a única variável independente preditora de mortalidade cardiovascular foi a CFR.³²

Em uma publicação de Ziadi et al, a taxa anual de eventos cardíacos foi de 3,6% para RC normal para 10,5% para RC anormal, em pacientes com perfusão miocárdica de estresse normal. Em comparação, a taxa anual de eventos cardíacos foi de 7,5% para RC normal para 25% para RC anormal para pacientes com isquemia discreta à perfusão com PET, e de 9,9% para RC normal para 24% para RC anormal, em pacientes com resultados de perfusão com PET mostrando isquemia moderada a importante.³³

Fica claro através dessas evidências que associar as medidas de reserva coronariana (CFR) e FSM de estresse fornecem de forma consistente informações adicionais sobre risco e manejo clínico dos pacientes. A integração de informações do FSM de estresse e CFR foi avaliada em pacientes portadores de DAC estável por Gupta et al., bem como seu impacto na mortalidade cardiovascular: em pacientes com

resultados normais concordantes ($CFR > 2,0$ e $FSM > 1,8$) há menor risco com mortalidade cardíaca inferior a 0,5% ao ano, já o contrário se observa nos anormais concordantes ($CFR < 2,0$ e $FSM < 1,8$), os de maior risco com taxas de mortalidade cardíaca superiores a 3% ao ano; nos resultados discordantes, $FSM < 1,8$ com $CFR > 2,0$ foram evidenciados em pacientes com aterosclerose epicárdica e de baixo risco de eventos adversos (menor que 1% ao ano). Aqueles com $CFR < 2,0$ e $FSM > 1,8$, são classificados num grupo intermediário de risco de morte por evento cardiovascular que encontra-se em torno de 1-3% ao ano.³⁰

Em pacientes com extensa evidência de aterosclerose, as informações sobre o fluxo quantitativo miocárdico auxiliam especialmente na exclusão de DAC limitante de fluxo. Existem evidências consistentes de que a frequência de DAC obstrutiva é consideravelmente aumentada em pacientes com extensas calcificações coronarianas, especialmente naqueles com altos escores de Cálcio (superior a 1000). Em um estudo multicêntrico europeu prospectivo (Evaluation of Integrated CAD Imaging in Ischemic Heart Disease/EVINCI)³⁴ e em um outro estudo de eficácia comparativa entre PET/CT, SPECT/CT e Angiotomografia de artérias coronárias sustenta-se a ideia de que a perfusão miocárdica com PET-CT é uma das técnicas não invasivas mais precisas para detectar DAC fluxo limitante (Prospective Comparison of Cardiac PET/CT, SPECT/CT Perfusion Imaging and CT Coronary Angiography With Invasive Coronary Angiography/PACIFIC).³⁵

Essas medidas quantitativas de perfusão miocárdica melhoram a sensibilidade e valor preditivo negativo da PET para descartar alto risco de DAC angiográfico.²⁸ No paciente sintomático com CFR e FSM de estresse normais, sem DAC limitante de fluxo, pode-se excluir que a causa da sintomatologia relaciona-se à disfunção microvascular coronariana.³⁶ Nestes casos a necessidade de angiografia coronariana não se torna preponderante.

Em situações de aterosclerose coronariana conhecida o objetivo da imagem de perfusão miocárdica é quantificar a isquemia e avaliar o prognóstico. Através da integração das informações fornecidas pela PET/CT, direcionam-se as próximas etapas no acompanhamento diagnóstico e terapêutico, destacando-se a necessidade ou não da revascularização miocárdica. Em algumas situações, como por exemplo numa isquemia de pequena extensão com CFR preservada, conclui-se que o risco clínico para o paciente é baixo. Além disso, evidências de vários estudos têm demonstrado que uma reserva de fluxo preservada ($> 2,0$) se associa consistentemente a um baixo risco de eventos cardíacos adversos, incluindo morte cardíaca.^{29,31}

A PET-CT na avaliação de pacientes sintomáticos sem DAC obstrutiva também se consolida. A disfunção microvascular coronariana é bastante comum em pacientes sintomáticos com fatores de risco, sendo a sua frequência relativa e sua gravidade semelhantes entre mulheres e homens. Quando esta se apresenta em pacientes sintomáticos o prognóstico é pior.³⁷ Testes convencionais de exercício/estresse e de imagens (como SPECT e ecocardiograma) não apresentam sensibilidade e especificidade na detecção de doença de microcirculação, porque a avaliação de microcirculação coronariana está além da resolução invasiva ou não da angiografia coronária. Entretanto, existem várias formas de abordagem diagnóstica, invasiva ou não, da disfunção

vasomotora coronariana, evidentemente considerando as vantagens e desvantagens de cada uma delas. Neste contexto, a PET-CT é o método não invasivo de maior precisão e reprodutibilidade técnica na investigação de doença microcirculatória coronariana. A presença de aterosclerose difusa não obstrutiva nas artérias coronárias epicárdicas é um achado comum na maioria dos pacientes sintomáticos com doença de microcirculação.³⁷ Isto resulta dos efeitos combinados da alteração da dinâmica do fluido coronariano causada pela aterosclerose difusa e disfunção microcirculatória devido a anormalidades das células endoteliais e/ou musculares lisas que ocasionam a isquemia miocárdica e os sintomas.

Outro importante papel é observado na doença vascular do enxerto no transplante cardíaco. Esta é uma das principais causas de morte em sobreviventes de transplante cardíaco ortotópico de longo prazo e a principal causa de retransplante após 1 ano. A ecocardiografia de estresse com dobutamina e a imagem de perfusão miocárdica SPECT são relativamente pouco sensíveis para sua detecção. A PET-CT demonstrou alta acurácia diagnóstica para detectar e excluir doença moderada e/ou grave.³⁸

Em consequência do atual contexto pandêmico que trouxe consigo questionamentos sobre a possível relação entre as doenças coronarianas microvasculares e a COVID-19, estudo recente aponta que pacientes com infecção prévia pela doença podem apresentar duas vezes mais chances de lesões endoteliais vasculares miocárdicas, além de uma redução de 20% na capacidade de dilatação das artérias coronárias (disfunção microvascular). Neste mesmo trabalho, sugere-se que pacientes com infecção pelo coronavírus apresentam taxas mais elevadas de CFR reduzida, possivelmente relacionadas a exacerbação da disfunção preexistente do endotélio (relacionada às comorbidades, com destaque a obesidade) ou ao início recente de uma lesão endotelial, e em acréscimo sugere que a CFR reduzida é um marcador de pior prognóstico nestes casos.³⁹

Um resumo das principais indicações da avaliação do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e reserva de fluxo coronariano (CFR) encontra-se na Tabela 2.

RESERVA DE FLUXO CORONARIANO COM NOVOS EQUIPAMENTOS SPECT / PERSPECTIVAS

Reserva Coronariana com CZT

A avaliação do fluxo sanguíneo miocárdico absoluto (MBF) com a PET/CT tem se mostrado a técnica mais robusta na detecção de doença multiarterial e na doença da

Tabela 2. Indicações da avaliação de fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e reserva de fluxo coronariano (CFR).

1. Pacientes com DAC suspeita ou estável
2. Pacientes sintomáticos sem DAC obstrutiva
3. Quantificação da carga isquêmica em pacientes com DAC estabelecida
4. Doença multiarterial, isquemia balanceada triarterial, lesão do tronco da coronária esquerda ou doença de microcirculação
5. Doença vascular do enxerto no transplante cardíaco

microcirculação, mas a baixa disponibilidade dos radiotraçadores e o alto custo da PET/CT cardíaca dificultam a ampla disseminação desse método. Mesmo na América do Norte, apenas 1% do total de exames de perfusão miocárdica são realizados com PET/CT.

Medir o MBF é difícil com equipamentos SPECT tradicionais por causa da sensibilidade limitada e menor resolução temporal em comparação com PET.

A introdução de detectores de estado sólido de conversão direta feitos de telureto de cádmio e zinco (CZT) marcou um grande avanço tecnológico ao SPECT. Os equipamentos SPECT com detectores CZT apresentam sensibilidade superior, maior resolução energética e melhor contraste de imagem em comparação a câmara SPECT convencional com detectores de NaI. Isso propicia a aquisição de imagens de perfusão miocárdica de alta qualidade em um tempo significativamente menor (< 5 min) e com doses menores do radiotraçador que reduzem a exposição do paciente à radiação. Porém, o grande ganho com os equipamentos de CZT é a possibilidade de realização de aquisições dinâmicas que permitem o cálculo absoluto do fluxo sanguíneo coronariano (em repouso e na condição de estresse) e determinação da reserva de fluxo coronariano utilizando radiotraçadores marcados com Tecnécio-99m como o sestamibi e o tetrofosmin, amplamente disponíveis internacionalmente e em nosso meio. Assim, a disponibilidade de radiotraçadores, o menor custo em relação ao PET/CT, além da “rapidez” na aquisição das imagens torna a quantificação do MBF e CFR uma ferramenta mais próxima de nossa realidade brasileira atual.

Ben-Haim e col.⁴⁰ foram os primeiros a avaliar a viabilidade da quantificação da reserva de perfusão global e regional usando SPECT CZT. Os resultados mostraram reserva coronariana menor em pacientes com defeitos de perfusão e em regiões supridas por artérias coronárias obstruídas.

Outros estudos demonstraram a boa correlação dos valores estimados de MBF e CFR utilizando radiotraçadores marcados com Tecnécio-99m em equipamento SPECT CZT com aquelas medidas usando imagens de PET/CT com ¹⁵O-água ou ¹³N-amônia como marcadores de perfusão. No estudo WATERDAY⁴¹ a avaliação dinâmica com SPECT CZT foi tecnicamente viável e forneceu valores de CFR comparáveis com ¹⁵O-água em PET/CT e apresentou alto valor diagnóstico demonstrando redução da CFR em pacientes com DAC estável e FFR anormal. No estudo de Acampa e col.⁴² as medidas de MBF e CFR pelo SPECT CZT demonstraram sensibilidade de 86% e acurácia de 80% usando como referência a reserva de fluxo comprometida pela PET/CT em pacientes com DAC.

Wells RG e col.⁴³ utilizando algumas abordagens de correção matemática, observaram que os valores de MBF global e CFR do SPECT diferiram das medidas da PET em 2% ± 32% (MBF) e 2% ± 28% (CFR).

Mais recentemente, recursos adicionados ao processamento das imagens dinâmicas como “spatiotemporal spline fitting” melhoraram a acurácia das medidas do MBF (acurácia de 0.81) e CFR (acurácia de 0.74) e sua reprodutibilidade, resultando em diferenças médias abaixo de 10% entre estudos realizados num intervalo de duas semanas⁴⁴ Os recentes resultados do estudo de Liga e col.⁴⁵ mostram pela primeira vez que a redução da reserva coronariana global obtida com

SPECT CZT pode individualizar pacientes com risco elevado de eventos cardíacos (MACE), independentemente dos achados da perfusão miocárdica e do grau da DAC à cineangiocoronariografia. Mesmo na ausência de DAC obstrutiva, a presença de alteração regional do fluxo sanguíneo miocárdico poderia identificar aqueles vasos que mais frequentemente vão necessitar de revascularização coronariana.

A maior parte dos estudos até o momento são de centros únicos e contam com amostras pequenas, porém esta tecnologia desperta muito interesse da comunidade científica, uma vez que os radiofármacos utilizados são amplamente disponíveis e os equipamentos têm um custo menor quando comparados ao PET/CT. A Figura 3 mostra um exemplo de quantificação absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva coronariana obtida em equipamento CZT (DSPECT) realizada após administração de Sestamibi-^{99m}Tc. Certamente, num futuro próximo dados mais substanciais de estudos multicêntricos estarão disponíveis.

Novos equipamentos híbridos SPECT CZT com CT (tomografia computadorizada) acoplada estão sendo projetados e lançados no mercado. Esses equipamentos híbridos CZT/CT aliam as vantagens do equipamento CZT, tais como melhor contraste de imagem, possibilidade de quantificação absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva coronariana, menor tempo de aquisição das imagens, menor dosimetria, à possibilidade de uso da tomografia computadorizada acoplada o que permitirá a realização de correção de atenuação, melhorando a qualidade dos dados qualitativos e quantitativos, além de proporcionar dados adicionais aos estudos como o escore de cálcio coronariano, o que se traduz em melhora e maior abrangência da qualidade diagnóstica. Sem dúvida, a inovação constante está revolucionando a maneira e o escopo da avaliação da DAC através da medicina nuclear.

Além disso, a utilização de inteligência artificial no processamento e análise das imagens de SPECT cardíaco tem atraído muita atenção nos últimos anos. Sistemas neurais artificiais permitem o processamento das imagens adquiridas em tempo mais curto que o habitual ou reduzindo a dose administrada do traçador mantendo a qualidade das imagens e o conforto do paciente durante o exame. Técnicas computacionais mais avançadas, como o deep learning, permitem obter o escore de cálcio coronariano através das imagens tomográficas de correção de atenuação sem a necessidade do aumento do tempo de exame.⁴⁶ Em equipamentos que não têm a tomografia computadorizada associada que fornece o mapa para realizar a correção de atenuação das imagens, o método de redes neurais convolucionais permitiria estimar o mapa de correção de atenuação pela janela do fopico e janela da radiação espalhada (“scatter radiation”), sem aumentar o tempo de exame e produzindo imagens de alta qualidade.⁴⁷

Novos radiofármacos

Radiotraçadores PET marcados com Flúor-18, aproveitando a meia-vida de 108 minutos do radioisótopo, tais como ¹⁸F-flurpiridaz um análogo estrutural do inseticida piridabeno, um conhecido inibidor da NADH :ubiquinona oxidoreductase também conhecido como complexo mitocondrial-1 (MC-1) da cadeia de transporte de elétrons, Fluorodi-hidrorotenona (¹⁸F-FDHR) um composto lipofílico neutro, p-Fluorobenzil

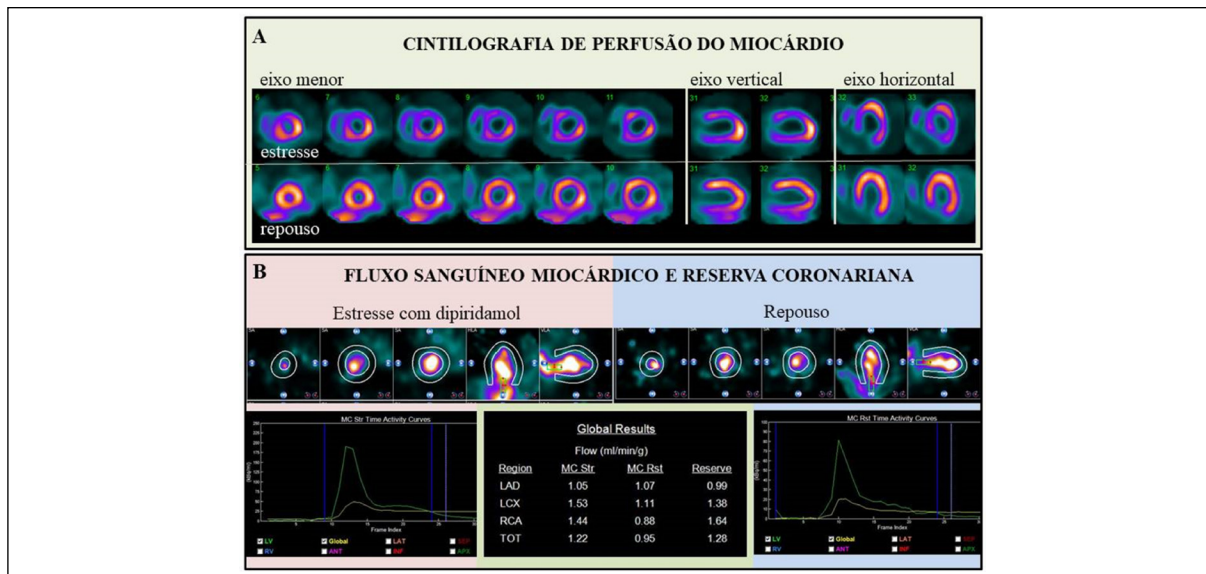


Figura 3. Perfusão Miocárdica, Fluxo Sanguíneo Miocárdico e Reserva de Fluxo Coronariano obtidas em equipamento CZT(DSPECT) utilizando-se o radiofármaco Sestamibi-99mTc. (A) Cintilografia de perfusão do miocárdio realizada com sestamibi-99mTc, adquirida em equipamento CZT (DSPECT) mostrando isquemia extensa de padrão multiarterial (fundo amarelo). (B) Imagens do fluxo de estresse (fundo rosa) e de repouso (fundo azul) e as respectivas curvas de tempo/atividade da cavidade ventricular esquerda (LV) e da captação miocárdica (global). Ao centro (fundo verde) os resultados numéricos em mL/min/g de tecido do fluxo miocárdico, ao estresse (Str) e ao repouso (Rst), dos territórios vasculares principais: LAD (artéria descendente anterior), LCX (artéria circunflexa), RCA (artéria coronária direita) e do ventrículo esquerdo todo (TOT); e os valores da reserva coronariana (Reserve). Nota-se redução significativa da reserva coronariana nos três territórios vasculares e no ventrículo esquerdo globalmente.

trifenil fosfônio (^{18}F -FBnTP) um cátion lipofílico, atraíram um interesse significativo e foram desenvolvidos por centros acadêmicos e empresas de biotecnologia. Dos radiotraçadores PET para perfusão miocárdica quantitativa relatados, apenas o ^{18}F -flurpiridaz está em avaliação clínica avançada com resultados encorajadores.

^{18}F -Flurpiridaz

A finalização da fase três do estudo AURORA (Estudo multicêntrico de injeção de ^{18}F -Flurpiridaz na tomografia por emissão de pósitrons (PET) para avaliação da perfusão miocárdica em pacientes encaminhados para angiografia coronária invasiva por suspeita de doença arterial coronariana), abre a perspectiva de que num curto período de tempo termos este radiotraçador (^{18}F -Flurpiridaz) disponível na prática clínica. O Fluor-18 é um dos isótopos pósitron emissores mais amplamente disponíveis no território nacional e apresenta meia vida aproximada de 110 minutos, que permite a realização de estudos de perfusão do miocárdio com exercício físico e não somente farmacológico como acontece hoje quando se pensa em perfusão do miocárdio com PET/CT. Em comparação com outros traçadores de perfusão miocárdica para PET/CT como o ^{82}Rb ou a ^{13}N -amonia, o ^{18}F -Flurpiridaz apresenta melhor fração de extração de primeira passagem (94%) com relação fluxo/captação no miocárdio mais linear, melhor resolução de imagem (menor "pósitron range"), alto contraste, baixa exposição à radiação (6.1 ± 0.4 mSv) e melhor capacidade de detecção de defeitos perfusionais discretos.⁴⁸

O estudo avaliou 604 pacientes com ^{18}F -Flurpiridaz e incluiu 587 em um braço de avaliação com SPECT, 588 em um braço com angiografia invasiva e 578 que realizaram PET, SPECT e angiografia. Desses pacientes, 43% apresentavam

DAC. Neste estudo, a qualidade das imagens do PET/CT foi superior melhorando a certeza diagnóstica. A extensão e a intensidade dos defeitos isquêmicos foram significativamente maiores no PET em comparação ao SPECT com aumento na sensibilidade do estudo na população global e também em subgrupos de mulheres, obesos e diabéticos. Houve melhora também na definição dos volumes ventriculares, especialmente de corações menores (volume < 113 ml).

A disponibilização do ^{18}F -Flurpiridaz para PET/CT representa a possibilidade da avaliação mais precisa não só da perfusão miocárdica como da avaliação da função ventricular no momento do estresse e principalmente da avaliação do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva coronariana. Moody JB e col¹⁹ fizeram uma análise retrospectiva do fluxo miocárdico e reserva coronariana com ^{18}F -Flurpiridaz de um subgrupo de 276 pacientes. Os autores demonstraram que houve uma redução progressiva no fluxo sanguíneo miocárdico do ventrículo esquerdo de estresse conforme incremento na extensão da doença coronária. Na análise regional, também houve declínio progressivo no fluxo de estresse com o aumento na % da estenose arterial. A análise tanto do fluxo sanguíneo miocárdico de estresse como da reserva coronariana amplificaram significativamente o diagnóstico não invasivo de doença coronariana obstrutiva.

O estudo de Packard e col.⁴⁹ demonstrou que com ^{18}F -Flurpiridaz é possível avaliar o fluxo sanguíneo miocárdico e a reserva coronariana ao nível segmentar (17 segmentos), e não só global ou por territórios vasculares, de forma mais confiável, devido a características inerentes ao radiofármaco e instrumentação nuclear, melhorando a acurácia no diagnóstico de isquemia de lesões coronarianas $\geq 50\%$.

Embora não se tenha ainda a ideia do custo financeiro deste radiotraçador, a futura liberação do uso do ^{18}F -Flurpiridaz

torna a avaliação da perfusão miocárdica, do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva coronariana com PET/CT muito mais próxima da realidade nacional.

Viabilidade Miocárdica

A avaliação da viabilidade miocárdica tem como princípio detectar áreas de miocárdio viável ainda que disfuncional, com potencial de recuperar função, total ou parcialmente, após revascularização. Essa condição é observada nas situações de miocárdio hibernante e miocárdio atordoado (*stunning*). Nesse sentido, são de interesse os estudos de imagem que avaliam a viabilidade cardíaca, diferenciando áreas de miocárdio viável de áreas de fibrose.

Dentro do escopo dessa revisão, existem na medicina nuclear dois tipos de traçadores capazes de tal avaliação: traçadores por emissão de fóton único (imagem por tomografia por emissão de fóton único (SPECT)), sendo os principais no nosso país o Tálcio-201 e o 99m-Tc-Sestamibi, e traçadores por emissão de pósitrons (imagem por tomografia por emissão de pósitrons (PET)), como a fluordeoxiglicose marcada com F18 (FDG). A captação de Tálcio-201 pelo miocárdio depende da perfusão e da integridade da membrana celular, enquanto a captação de 18F-FDG depende do metabolismo glicolítico celular. Nenhum dos traçadores é, portanto, captado em regiões de fibrose e ambos são captados no miocárdio normal, bem como no miocárdio hibernante ou atordoado. Quando comparados aos estudos de perfusão, nos quais tanto as áreas de fibrose como de miocárdio hibernante ou atordoado apresentam hipocaptação, é possível a diferenciação entre áreas de cicatriz e miocárdio viável.

O racional por trás da avaliação de viabilidade miocárdica

é a noção de que os segmentos do miocárdio disfuncionantes porém viáveis são passíveis de recuperação funcional após revascularização. A PET é considerada “gold-standard” para avaliação de viabilidade miocárdica, uma vez que seu mecanismo de imagem envolve a glicose marcada com flúor-18 (¹⁸F-Fluordeoxiglicose), um análogo da glicose que entra no miócito da mesma maneira que a glicose. O miocárdio hibernante apresenta metabolismo preferencial de glicose, ou seja, o miocárdio hibernante metaboliza glicose em detrimento de outros substratos. Portanto, a captação de FDG em regiões disfuncionais e com hipoperfusão importante, permite o diagnóstico não-invasivo de miocárdio hibernante. Esse padrão de imagem é chamado mismatch Perfusão/Metabolismo de glicose e representa o miocárdio hibernante, ao passo que regiões disfuncionais com hipoperfusão importante e sem captação de FDG representam áreas de fibrose (Figura 4). A PET/CT também apresenta melhor resolução espacial em relação ao SPECT,⁵⁰ o que constitui mais uma vantagem da técnica. Uma meta-análise com 24 estudos (756 pacientes) demonstrou que a PET possui uma sensibilidade de 92%, especificidade de 63%, valor preditivo positivo de 74% e valor preditivo negativo de 87% na predição de recuperação funcional regional de áreas disfuncionais viáveis ao método.⁵¹

Os primeiros trabalhos demonstrando que o miocárdio disfuncional pode recuperar sua função após revascularização datam do final dos anos 70 e início dos anos 80. Ao longo da década de 80 surgiram trabalhos com Tálcio-201 e com PET correlacionando a probabilidade de recuperação funcional com os achados de imagem, sendo publicados inúmeros trabalhos nesse sentido nos anos 90.⁵² Apesar de um estudo observacional com mais de 10 mil pacientes ter encontrado uma relação entre revascularização do miocárdio precoce e

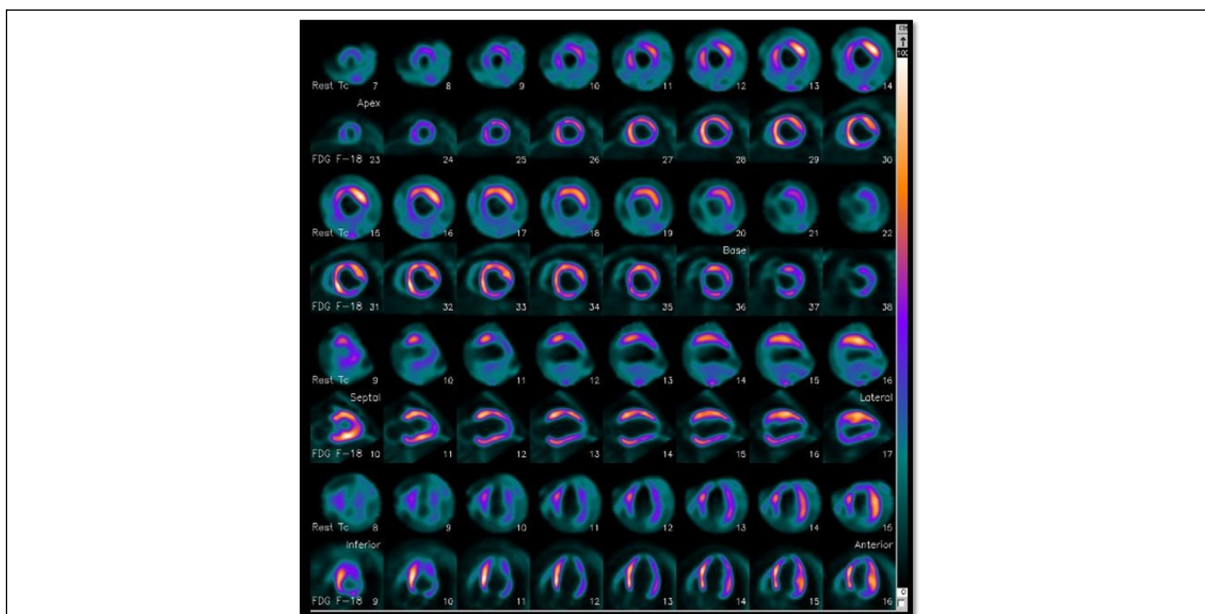


Figura 4. Estudo de viabilidade miocárdica com PET-FDG. Paciente com doença arterial coronária que apresentava angina e dispneia aos esforços limitando sua rotina diária a despeito de tratamento medicamentoso. O estudo de perfusão miocárdica com 99mTc-Sestamibi de repouso (“Rest Tc” - linha superior) revelou hipoperfusão persistente sugerindo perda muscular nas paredes apical, inferior, septal e anteroseptal do VE. A PET-FDG (“FDG-F-18” – linha inferior) demonstrou viabilidade presente, ou seja, evidência de hibernação miocárdica, em boa parte das paredes do VE, evidenciada através da presença de captação de FDG nas áreas hipoperfundidas (mismatch Perfusão/Metabolismo de glicose), com ausência de viabilidade somente nas paredes apical, inferior (segmento apical) e inferolateral (segmento basal). O paciente foi submetido à revascularização miocárdica, com resolução dos sintomas e ausência de limitações 2 meses após o procedimento.

redução de mortalidade entre pacientes com isquemia severa⁵³ e uma análise post hoc do estudo randomizado PARR-2 ter demonstrado um benefício progressivo da revascularização conforme o aumento da área de *mismatch* entre o PET-FDG e os estudos de perfusão,^{54,55} estudos prospectivos randomizados posteriores demonstraram resultados discordantes. Estudos controlados randomizados mais recentes não confirmaram esse achado, não demonstrando superioridade da revascularização do miocárdio em relação ao tratamento clínico em pacientes com isquemia miocárdica induzida moderada a severa (ISCHEMIA)⁷ e em pacientes com presença de viabilidade miocárdica (STICH).⁵⁶ No entanto, os pacientes do ISCHEMIA tinham uma mediana de fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 60% e pacientes de alto-risco foram excluídos como os com fração de ejeção $\leq 35\%$, e numa análise de subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda foi notada uma maior sobrevida e menos eventos clínicos no grupo de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.⁵⁷ No estudo de viabilidade do STICH *trial*, foram selecionados pacientes com doença arterial coronária e fração de ejeção $\leq 35\%$ e que foram submetidos a teste de viabilidade com SPECT e/ou Eco-estresse com dobutamina. Apesar de no estudo original, incluindo todos os pacientes, ter sido notada menor mortalidade no grupo que teve revascularização miocárdica adicionada ao tratamento clínico em comparação com o grupo que recebeu apenas tratamento clínico, no estudo do subgrupo de pacientes que tiveram a viabilidade miocárdica avaliada não houve associação da presença de viabilidade miocárdica com o efeito benéfico da revascularização.⁵⁶ É importante observar, porém, que esse *trial* contou com limitações como a seleção não-randomizada dos pacientes que realizaram testes de viabilidade, a ausência de métodos mais modernos para avaliação da viabilidade miocárdica como PET e Ressonância Magnética, um número relativamente pequeno de pacientes com ausência de viabilidade miocárdica (19%, 114 pacientes) e uma abordagem dicotomizada para avaliação da viabilidade miocárdica (presença ou ausência de viabilidade) e, além disso, existe a noção de que nem sempre um determinado segmento viável demonstrado na imagem é passível de revascularização bem-sucedida no procedimento.

Nesse contexto, foram publicados em 2022 os resultados de um estudo observacional com 43.443 pacientes que avaliou pacientes com diferentes graus de disfunção ventricular (estratificada em $\geq 45\%$ ou $< 45\%$) e foi observada redução na mortalidade nos pacientes do grupo revascularizado precocemente, tanto aqueles com SPECT mostrando isquemia importante e que tinham fração de ejeção normal, quanto aqueles com isquemia moderada ou importante com fração de ejeção baixa.¹⁰ Os autores concluíram que a revascularização do miocárdio precoce reduziu progressivamente a

mortalidade conforme o aumento de isquemia miocárdica demonstrado pelo SPECT, sendo significativa a partir de 8,1% de área de miocárdio isquêmica.

Também recentemente foram publicados resultados do REVIVED-BCIS2 *trial* que randomizou pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, doença arterial coronária extensa e viabilidade miocárdica em grupos tratados com terapia medicamentosa otimizada com ou sem revascularização associada.⁵⁸ O estudo não encontrou diferença entre os dois grupos a respeito de mortalidade ou internação hospitalar por insuficiência cardíaca no follow-up até o momento com mediana de pouco mais de três anos. Porém, a qualidade de vida ao fim do primeiro ano foi superior no grupo submetido à revascularização, o que está de acordo com o encontrado no estudo ISCHEMIA que mostrou redução dos sintomas e angina, melhor funcionalidade e melhor qualidade de vida dos pacientes submetidos a revascularização.⁵⁹

Em conclusão, a avaliação da viabilidade miocárdica permanece importante na avaliação de pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Uma revisão de literatura recente enfatiza que os resultados negativos do estudo STICH não devem ser interpretados de maneira dogmática,⁶⁰ sendo o estudo de viabilidade provavelmente útil nos casos em que a decisão terapêutica de revascularização é difícil e os riscos associados ao procedimento bem como os possíveis benefícios são pesados no contexto específico de cada paciente levando em conta fatores clínicos e comorbidades. Isso é reconhecido em guidelines atuais como o do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association,⁶¹ que define os estudos de viabilidade como uma ferramenta para auxiliar na tomada de decisão terapêutica a respeito de revascularização miocárdica em pacientes com alto risco cirúrgico ou comorbidades complexas, ainda que os estudos atuais não embasem o uso do método rotineiramente na avaliação de todos os pacientes antes da revascularização.

No entanto, novos trabalhos ainda são necessários para definir o impacto clínico dos estudos de viabilidade miocárdica. Existe a expectativa de que, num futuro próximo, os resultados do *trial* em andamento AIMI-HF,⁶² que vai comparar o desfecho clínico de pacientes com isquemia e viabilidade avaliados por SPECT com o de pacientes avaliados por métodos modernos como PET e RM, bem como resultados de follow-up mais longo do REVIVED-BCIS2, tragam mais respostas a respeito da existência de benefício clínico da imagem de viabilidade miocárdica com PET-FDG.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Wackers FJ, Schoot JB, Sokole EB, Samson G, Niftrik GJ, Lie KI, et al. Noninvasive visualization of acute myocardial infarction in man with thallium-201. *Heart*. 1975;37(7):741-4.
2. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging.; Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
3. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Diagnostic Accuracy of Cardiac Positron Emission Tomography Versus Single Photon Emission Computed Tomography

for Coronary Artery Disease: A Bivariate Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):700-7.

4. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(2):261-91.
5. Committee Members, Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108(11):1404-18.
6. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407.
8. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):273-86.
9. Al-Mallah MH, Ahmed AI, Nabi F, Chang SM, Kleiman NS, Chamisi-Pasha MA, et al. Outcomes of patients with moderate-to-severe Ischemia excluded from the ischemia trial. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(3):1100-5.
10. Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of Early Revascularization Based on Inducible Ischemia and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(3):202-15.
11. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Min J, Friedman JD, Thomson LEJ, et al. Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1054-65.
12. Iskandrian AE, Hage FG. Declining frequency of ischemia detection using stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1066-8.
13. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL, Slart RHJA. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1686-97.
14. Tamarappoo BK, Otaki Y, Sharir T, Hu LH, Gransar H, Einstein AJ, et al. Differences in Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography Using High-Efficiency Solid-State Detector Between Men and Women in a Large International Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(6):e012741.
15. Han D, Rozanski A, Gransar H, Sharir T, Einstein AJ, Fish MB, et al. Myocardial Ischemic Burden and Differences in Prognosis Among Patients With and Without Diabetes: Results From the Multicenter International REFINE SPECT Registry. *Diabetes Care*. 2020;43(2):453-9.
16. Caobelli F, Haaf P, Haenny G, Pfisterer M, Zellweger MJ, BARDOT Investigators. Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high cardiovascular risk: 5-year follow-up of the prospective multicenter BARDOT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3512-21.
17. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Husmann L, Scheffel H, Duerst V, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007;48(5):696-703.
18. Mitevska IP, Baneva N, Srbinska E, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Bosevski M. Prognostic implications of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score in a Macedonian cohort of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14(4):285-94.
19. Moody WE, Lin ELS, Stoodley M, McNulty D, Thomson LE, Berman DS, et al. Prognostic Utility of Calcium Scoring as an Adjunct to Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy in End-Stage Renal Disease. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1387-96.
20. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does Rubidium-82 PET Have Superior Accuracy to SPECT Perfusion Imaging for the Diagnosis of Obstructive Coronary Disease?. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1828-37.
21. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-Term Prognostic Value of ¹³N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150-6.
22. Patel KK, Peri-Okonny PA, Qarajeh R, Patel FS, Sperry BW, McGhie AI, et al. Prognostic Relationship Between Coronary Artery Calcium Score, Perfusion Defects, and Myocardial Blood Flow Reserve in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):e012599.
23. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
24. Schelbert HR. Positron Emission Tomography of the Heart: Methodology, Findings in the Normal and the Diseased Heart, and Clinical Applications. *Em: PET [Internet]*. New York: Springer New York; 2004. p. 389-508. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-22529-6_6.
25. Bateman TM, Heller GV, Beanlands R, Calnon DA, Case J, deKemp R, et al. Practical Guide for Interpreting and Reporting Cardiac PET Measurements of Myocardial Blood Flow: An Information Statement from the American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2021;62(11):1599-615.
26. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-492.
27. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation*. 2017;135(6):566-77.
28. Ziadi MC, deKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease?. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):670-80.
29. Gould KL, Johnson NP, Roby AE, Nguyen T, Kirkeeide R, Haynie M, et al. Regional, Artery-Specific Thresholds of Quantitative Myocardial Perfusion by PET Associated with Reduced Myocardial Infarction and Death After Revascularization in Stable Coronary Artery Disease. *J Nucl Med*. 2019;60(3):410-7.
30. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136(24):2325-36.
31. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215-24.
32. Tavares Poppi N, Soares Junior J, Meneghetti JC, Mahler Miotto B, Giorgi MCP, Izaki M, et al. P4157 Coronary flow reserve but not ischemia is a strong predictor of mortality in 551 outpatients referred for stress myocardial perfusion by Rubidium-82 PET imaging. *Eur Heart J*. 2019;40(Suppl 1):ehz745.0729.
33. Ziadi MC, deKemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired Myocardial Flow Reserve on Rubidium-82 Positron Emission Tomography Imaging Predicts Adverse Outcomes in Patients Assessed for Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):740-8.
34. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix

- S, et al. Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):e002179.
35. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):161-73.
 36. Di Carli MF. PET Perfusion and Flow Assessment: Tomorrow's Technology Today. *Semin Nucl Med*. 2020;50(3):227-37.
 37. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518-27.
 38. Chih S, Chong AY, Erthal F, deKemp RA, Davies RA, Stadnick E, et al. PET Assessment of Epicardial Intimal Disease and Microvascular Dysfunction in Cardiac Allograft Vasculopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(13):1444-56.
 39. Ahmed AI, Saad JM, Han Y, Alahdab F, Malahjji M, Nabi F, et al. Coronary Microvascular Health in Patients With Prior COVID-19 Infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;S1936878X2200417X.
 40. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2013;54(6):873-9.
 41. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ¹⁵O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1079-90.
 42. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with ⁸²Rubidium PET imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2827-39.
 43. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud J, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT Measurement of Myocardial Blood Flow with Corrections for Attenuation, Motion, and Blood Binding Compared with PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2017;58(12):2013-9.
 44. de Souza AC do AH, Harms HJ, Martell L, Bibbo C, Harrington M, Sullivan K, et al. Accuracy and Reproducibility of Myocardial Blood Flow Quantification by Single Photon Emission Computed Tomography Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(6):e013987.
 45. Liga R, Neglia D, Kusch A, Favilli B, Giorgetti A, Gimelli A. Prognostic Role of Dynamic CZT Imaging in CAD Patients: Interaction Between Absolute Flow and CAD Burden. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(3):540-2.
 46. Sartoretti T, Gennari AG, Sartoretti E, Skawran S, Maurer A, Buechel RR, et al. Fully automated deep learning powered calcium scoring in patients undergoing myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2022. doi: 10.1007/s12350-022-02940-7.
 47. Shi L, Onofrey JA, Liu H, Liu YH, Liu C. Deep learning-based attenuation map generation for myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(10):2383-95.
 48. Maddahi J, Lazewatsky J, Udelsion JE, Berman DS, Beanlands RSB, Heller GV, et al. Phase-III Clinical Trial of Fluorine-18 Flurpiridaz Positron Emission Tomography for Evaluation of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(4):391-401.
 49. Packard RRS, Votaw JR, Cooke CD, Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J. ¹⁸F-flurpiridaz positron emission tomography segmental and territory myocardial blood flow metrics: incremental value beyond perfusion for coronary artery disease categorization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(12):1636-44.
 50. de Oliveira Brito JB, deKemp RA, Ruddy TD. Evolving use of PET viability imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2022;29(3):1000-2.
 51. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(7):375-410.
 52. Udelsion JE, Bonow RO, Dilsizian V. The historical and conceptual evolution of radionuclide assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2004;11(3):318-34.
 53. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
 54. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):2002-12.
 55. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(9):1060-8.
 56. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;381(8):739-48.
 57. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Piña IL, et al. Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights From the ISCHEMIA Trial. *Circulation*. 2020;142(18):1725-35.
 58. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1351-60.
 59. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1408-19.
 60. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial Viability Assessment Before Surgical Revascularization in Ischemic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(10):1068-77.
 61. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-1032.
 62. O'Meara E, Mielniczuk LM, Wells GA, deKemp RA, Klein R, Coyle D, et al. Alternative Imaging Modalities in Ischemic Heart Failure (AIMI-HF) IMAGE HF Project I-A: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:218.

INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA: INOVAÇÕES EM TOMOGRAFIA CARDÍACA

CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY: INNOVATIONS IN CARDIAC TOMOGRAPHY

Pedro Macedo Esmeraldo
Barbosa¹
Adriano Camargo de Castro
Carneiro¹

1. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Pedro Macedo Esmeraldo Barbosa
Rua. Des. Eliseu Guilherme, 147 -
Paraíso, São Paulo, SP, Brasil.
04004-030
pedromacedoesmeraldo@gmail.com

RESUMO

A tomografia cardíaca na doença aterosclerótica coronariana crônica se baseia na interpretação de dois parâmetros principais: o escore de cálcio, para a definição de risco cardiovascular em pacientes assintomáticos, e a avaliação anatômica de estenoses coronarianas pela angiotomografia, para o diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana em pacientes sintomáticos. O escore de cálcio, aliado à avaliação clínica do paciente, é o método complementar mais acurado para estratificação e reestratificação de risco cardiovascular, enquanto a angiotomografia se tornou o método de investigação preferencial em pacientes com suspeita de angina estável, especialmente naqueles com probabilidade pré-teste intermediária. A angiotomografia apresenta recentes avanços tecnológicos que trouxeram a capacidade de avaliações funcional e histológica da aterosclerose coronariana, como a reserva de fluxo fracionada por tomografia (FFR-CT) e a perfusão miocárdica dinâmica por tomografia (PMD-CT), que otimizam a acurácia diagnóstica através da melhora da especificidade e do valor preditivo positivo do exame, assim como o desenvolvimento do conceito de placa de alto risco (PAR) e a análise do fat attenuation index (índice de atenuação lipídica), que trazem informação prognóstica mais precisa, especialmente para os casos nos quais não se identificam estenoses significativas.

Descritores: Angiografia por CT; Doença da Artéria Coronariana; Estenose Coronária; Isquemia; Reserva Fracionada de Fluxo Coronariano.

ABSTRACT

Cardiac tomography in chronic coronary atherosclerotic disease is based on the interpretation of two main parameters: coronary calcium score, for the definition of cardiovascular risk in asymptomatic patients, and anatomical evaluation of coronary stenosis by angiotomography, for the diagnosis of coronary atherosclerotic disease in symptomatic patients. Calcium score, combined with clinical evaluation of the patient, is the most accurate complementary method for stratification and re-stratification of cardiovascular risk, while angiotomography has become the preferred investigation method in patients with suspected stable angina, especially in those with pre-test intermediate probability. Angiotomography presents recent technological advances that have brought the capacity for functional and histological assessments of coronary atherosclerosis, such as fractional flow reserve by tomography (FFR-CT) and dynamic myocardial perfusion by tomography (PMD-CT), which optimize diagnostic accuracy by improving the specificity and positive predictive value of the test, as well as high-risk plaque (HRP) and analysis of the fat attenuation index, which provide more accurate prognostic information, especially for cases in which no significant stenoses are identified.

Keywords: Computed Tomography Angiography; Coronary Artery Disease; Coronary Stenosis; Ischemia; Fractional Flow Reserve; Myocardial.

INTRODUÇÃO

A Tomografia Cardíaca revolucionou o diagnóstico e a avaliação prognóstica da doença aterosclerótica coronariana (DAC). O escore de cálcio coronariano (ECC) emergiu como principal método de estratificação de risco cardiovascular em pacientes assintomáticos, orientando a atuação clínica

na prevenção primária e melhorando a compreensão do paciente sobre o próprio risco.

A angiotomografia de coronárias (ATCC), por ser o único método não invasivo capaz de avaliar a anatomia coronariana e por deter acurácia diagnóstica distinta, é o exame complementar preferencial na suspeita de insuficiência coronariana.

Adventos como a Reserva de Fluxo Fracionada por tomografia (FFR-CT), Perfusão Miocárdica Dinâmica por tomografia (PMD-CT) e avaliação histológica coronariana ampliaram as possibilidades da ATCC ao tornar possível avaliar isquemia e histologia concomitante à anatomia.

ESCORE DE CÁLCIO

A avaliação personalizada de risco ganha cada vez mais espaço em diversas especialidades médicas e o ECC trouxe para a cardiologia uma otimização importante deste conceito. O ECC permite avaliação da carga de placa calcificada total, a qual está associada aos efeitos de todos os fatores de risco cardiovascular, sejam aqueles inerentes ao indivíduo, como sua própria genética, ou adquiridos, como hipertensão arterial, bem como aqueles não mais presentes, no caso de ex-tabagistas, por exemplo. O ECC é simples e reproduzível, não necessita de administração de contraste e sua radiação é mínima.

A utilização de parâmetros exclusivamente clínicos para a definição de risco cardiovascular apresenta falhas, especialmente nos indivíduos classificados como risco intermediário, e é justamente o grupo de pacientes com risco baixo-intermediário que contribui com o maior número, cerca de 68,2%, dos eventos cardiovasculares registrados.¹ Estima-se que o ECC reestratifica 64% dos pacientes assintomáticos de risco intermediário pelo escore de Framingham, sendo estatisticamente superior a todos os outros métodos reclassificatórios.² A correta estratificação de risco pelo ECC permite atuação mais assertiva na prevenção primária e melhor adesão terapêutica do paciente. Prescrição mais adequada de estatinas, antiagregantes plaquetários e anti-hipertensivos e redução de fatores de risco como LDL, circunferência abdominal e níveis pressóricos são alcançadas nos pacientes que realizam ECC, sendo o custo do exame balanceado pela economia de terapêuticas preventivas desnecessárias a pacientes reclassificados como baixo risco, denotando uma melhor alocação de recursos promovida pelo ECC.³

O prognóstico oriundo do ECC é robusto para ambos os valores preditivos negativo e positivo. Um ECC nulo traz consigo o chamado “poder do zero”, pacientes em risco clínico intermediário que possuem ECC de zero apresentam

risco cardiovascular baixo por 15 anos, enquanto aqueles com risco alto se comportam como baixo risco por cinco anos.⁴ Apesar de algumas evidências favoráveis ao uso do ECC em pacientes de alto risco, as diretrizes advogam o uso do ECC apenas em pacientes com risco clínico intermediário ou baixo com histórico familiar de DAC precoce. A reestratificação para alto risco ocorre quando o ECC é ≥ 100 ou quando o valor aloca o indivíduo em percentil ≥ 75 para sua faixa de idade, de gênero ou de etnia. O valor do ECC traz consigo uma variação contínua do risco cardiovascular, sendo o valor acima 400 outro marco para otimizações terapêuticas e diagnósticas (Figura 1). O número de coronárias acometidas por calcificações parece ter relação aditiva ao risco, especialmente no grupo de ECC entre 1 e 400, e, embora não havendo dados suficientes para quantificação de adição de risco,⁵ esta informação pode ser considerada para tratamentos mais agressivos.

ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS

A DAC é um processo de alterações histológicas e anatômicas que eventualmente levam a isquemia miocárdica. A possibilidade de avaliação não invasiva da anatomia coronariana através da ATCC foi um marco para a DAC ao permitir avaliar a doença em sua essência, suplantando as limitações dos testes isquêmicos não invasivos. A acurácia diagnóstica da ATCC e a importância da anatomia sobre isquemia como guia de tratamento a transformaram no principal agente diagnóstico modificador de prognóstico em DAC.

Acurácia diagnóstica

O Registro Nacional Cardiovascular Norte-Americano sugere que testes funcionais são sub-ótimos para detecção de estenoses coronarianas significativas. De 661.063 pacientes que se submeteram a cateterismo cardíaco eletivo entre 2009 e 2011, 64% tinham realizado anteriormente um teste não invasivo e, destes, apenas 51,9% foram anormais. A porcentagem de pacientes com obstruções menores que 50% no cateterismo, mas com teste isquêmico anormal foi de 55 a 56%, enquanto, para aqueles com ATCC positiva, foi de 30%.⁶

A performance diagnóstica para DAC crônica dos diversos

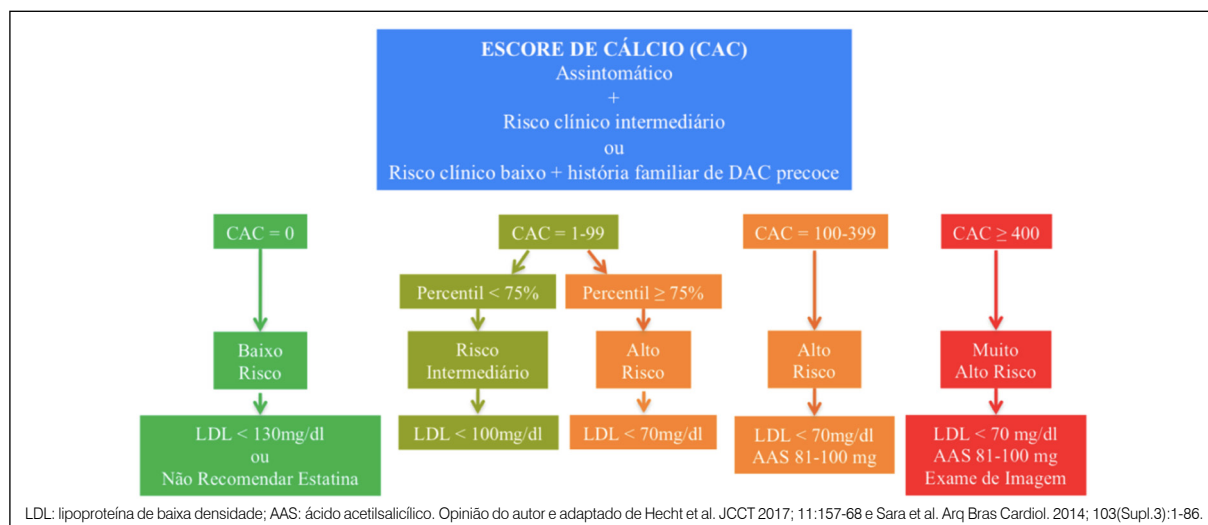


Figura 1. Algoritmo de uso do Escore de Cálcio Coronariano.

métodos não invasivos varia de acordo com a probabilidade pré-teste do paciente e com a definição de doença aterosclerótica utilizada, a partir do método padrão-ouro considerado, sendo a definição anatômica o achado de obstrução luminal $\geq 50\%$ na angiografia invasiva e a definição funcional o FFR invasivo com valor $\leq 0,80$. Para ambas as definições, a ATCC possui valor preditivo negativo superior a qualquer outro método e valor preditivo positivo semelhante a provas isquêmicas não invasivas para a definição anatômica, independente da probabilidade pré-teste do paciente, possuindo a capacidade de realizar o rule-out (ou seja, reduzir a probabilidade pós-teste a 15% ou menos) para pacientes com probabilidade pré-teste até aproximadamente 80% e capacidade de realizar o rule-in (ou seja, elevar a probabilidade pós-teste a 85% ou mais) para pacientes com probabilidade pré-teste a partir de aproximadamente 60%.⁷ A característica do alto valor preditivo negativo da ATCC, em torno de 95% para pacientes em probabilidade pré-teste intermediária, traz segurança diagnóstica inigualável, sendo o único método para pesquisa de DAC na suspeita de angina estável com indicação IA nas diretrizes do American College of Cardiology,⁸ preferencial nas diretrizes do NICE do Reino Unido⁹ e também classe I nas diretrizes da European Society of Cardiology.¹⁰ Figuram também como indicações da ATCC a investigação de angina vasoespástica (IC), de resultados não conclusivos em testes isquêmicos não invasivos (IIA),¹⁰ de angina estável ou equivalente anginoso em pacientes revascularizados (cirúrgica ou percutaneamente com stents de diâmetro $\geq 3\text{mm}$) (IIA)⁹ (Figura 2), em pré-operatório de cirurgias cardíacas não-coronarianas de pacientes em baixo ou intermediário risco cardiovascular e de cirurgias não cardíacas (nesta última, como alternativa a provas isquêmicas não invasivas).⁶

Em pacientes assintomáticos, a realização de angiotomografia de coronárias para estratificação de risco apresenta nível de evidência IIb para indivíduos com diabetes, história familiar de DAC precoce ou alto risco cardiovascular.¹⁰

Prognóstico

A vantagem da ATCC como método investigativo vai além da acurácia diagnóstica. A mudança de prognóstico é notadamente superior aos indivíduos que iniciam a pesquisa de dor torácica pela ATCC em comparação a outros métodos invasivos e, mesmo no caso de ATCC negativa (ou seja, sem

redução luminal coronariana $\geq 50\%$), há benefício na escolha do método, pela sua capacidade ímpar de identificação de DAC sub-clínica e consequente otimização da prevenção primária.

Os estudos prospectivos randomizados SCOT-HEART,¹¹ Cardiac CT for the Assessment of Pain and Plaque (CAPP),¹² Computed Tomography versus Exercise Testing in Suspected Coronary Artery Disease (CRESCENT 1)¹³ e CRESCENT II¹⁴ avaliaram a influência da ATCC na investigação diagnóstica inicial de DAC em pacientes com suspeita de angina estável. Todos os estudos indicaram superioridade da ATCC frente a metodologia padrão. O SCOT-HEART apontou o dobro de diagnósticos assertivos de DAC significativa no grupo de pacientes que realizaram ATCC, ao mesmo tempo que reduziu o número de diagnósticos de angina por DAC. O número de angiografias invasivas consequentes à investigação não divergiu entre os grupos nos estudos de menor seguimento, apresentando inclusive menores índices no grupo ATCC, após o primeiro ano de follow-up, no SCOT-HEART (hazard ratio, 0,70; 95% IC, 0,52 a 0,95; $p=0,022$). Houve uma tendência de aumento de revascularizações nos grupos referidos à ATCC nos estudos de menor follow-up, sendo, no entanto, semelhante no seguimento de 5 anos do SCOT-HEART (hazard ratio, 0,59; 95% IC, 0,38 a 0,90; $p=0,015$). As evidências sugerem que os pacientes corretos são identificados e tratados mais precocemente, prevenindo progressão de doença e novas investigações ou revascularizações tardias. A reflexão clínica da superioridade da ATCC na pesquisa inicial de angina estável também é observada nos desfechos duros: o registro DANISH,¹⁵ estudo observacional com casuística de 86.705 pessoas, identificou um redução da incidência de infarto miocárdico associados ao uso da ATCC (hazard ratio, 0,71 [95% IC, 0,61 a 0,82]) enquanto o seguimento de cinco anos do SCOT-HEART apresentou, em seu desfecho primário, redução significativa de mortalidade por DAC ou infarto não fatal (hazard ratio, 0,59 ($p=0,004$)) no grupo de pacientes randomizados para ATCC.

Avaliação de isquemia pela angiogramia

A complementação da informação anatômica pela avaliação de isquemia coronariana, realizada concomitantemente pela tomografia, trouxe vantagem adicional à ATCC, com melhora substancial da sua especificidade/valor preditivo positivo, sem prejuízo da sua sensibilidade/valor preditivo negativo. São dois os métodos disponíveis para a pesquisa de isquemia por tomografia: o FFR-CT e a PMD-CT.

FFR-CT

O FFR-CT (Figura 3) é uma técnica de análise computacional de fluxo, validada clinicamente por FFR invasivo e por tomografia por emissão de pósitrons (PET) quantitativa, e estima a redução de fluxo causada por obstruções coronarianas individualmente ou no total de cada vaso, levando-se em conta a extensão do vaso analisado bem como a massa miocárdica por ele irrigada. A análise é realizada em um pós-processamento, por software específico, da imagem convencional de ATCC, sem que haja necessidade de aquisição de novo exame para sua realização.

Sua principal aplicação está na avaliação de obstruções

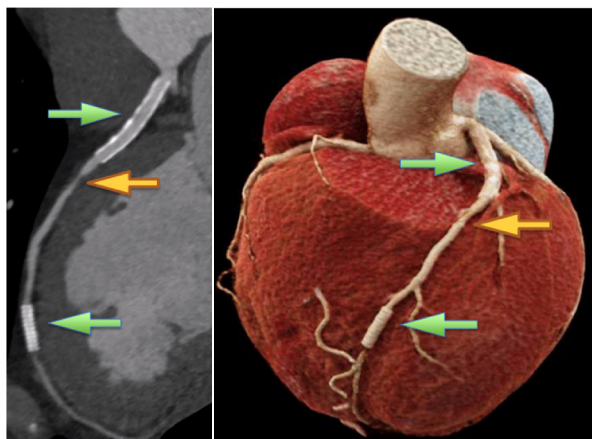


Figura 2. Stents pÉrvios (setas verdes) em artÉria descendente anterior e obstruÉo significatÍva de leito natÍvo (seta amarela).

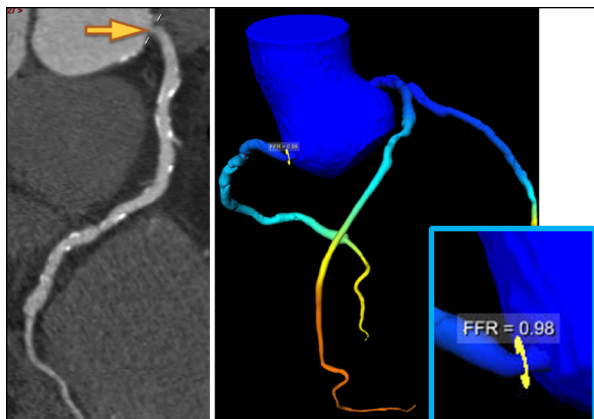


Figura 3. FFR-CT (normal) de obstrução moderada em óstio da artéria coronária direita (seta amarela).

moderadas ou importantes identificadas pela ATCC, aumentando a especificidade da angiotomografia a até 82%.¹⁶ Inúmeros estudos de acurácia comparando o FFR-CT ao FFR invasivo foram realizados, sendo o mais recente o sub-estudo PACIFIC,¹⁷ que identificou o FFR-CT como o exame de melhor acurácia diagnóstica específica por obstrução com área sob a curva ROC (AUC) de 0,94 em comparação à ATCC isolada (AUC=0,83, $p<0,01$), à cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) (AUC=0,70, $p<0,01$) e à PET (0,87, $p<0,01$). Em paralelo a estudos de acurácia, registros em curso já apontam desfechos clínicos relacionados ao FFR-CT. O ADVANCE (Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care),¹⁸ em seu primeiro ano de seguimento, demonstrou melhor prognóstico associado a FFR-CT negativo ($>0,80$) com taxas de morte cardiovascular e infarto do miocárdio menores nesse grupo em relação àqueles com FFR-CT positivo. Indo mais além, o SYNTAX III Revolution trial¹⁹ randomizou heart teams para determinar o tratamento por revascularização miocárdica baseando-se em angiografia invasiva ou em ATCC com FFR-CT, sendo documentada uma boa correlação de indicação entre os dois métodos com um coeficiente kappa de 0,82. O FFR-CT é uma ferramenta auxiliar promissora e atualmente é uma opção para melhor planejamento de tratamento de pacientes com obstruções moderadas ou importantes.

PMD-TC

Semelhante a outros métodos de pesquisa de isquemia não invasivos, a PMD-TC avalia a perfusão miocárdica em repouso e em estado de hiperemia (“estresse”) induzida farmacologicamente e é realizada concomitantemente à aquisição de imagens da ATCC. A perfusão de repouso é comparada qualitativamente com a perfusão sob hiperemia, podendo identificar segmentos miocárdicos cuja perfusão é preservada em ambas as fases (normal), deficiente apenas sob hiperemia (isquêmico) ou deficiente em ambas as fases (não viável ou hibernante). O método também permite a análise quantitativa de fluxo pela PMD-TC (SFR - stress myocardial blood flow ratio). A PMD-TC permite a comparação imediata de alterações perfusionais relacionadas a eventuais estenoses coronarianas identificadas pela ATCC. É realizada preferencialmente em tomógrafos de dupla-fonte energética (“dual source”) ou com detectores de maior cobertura

(240 a 320 canais).²⁰ Meta-análises mostram que a PMD-TC se correlaciona bem com outros métodos de pesquisa de isquemia, incluindo o FFR-invasivo,²¹ além de aumentar a acurácia da ATCC isolada por aumento de sua especificidade, prevenindo a realização de angiografias invasivas desnecessárias.

Comparações de imagens perfusionais da PMD-TC com análise por FFR-CT, bem como meta-análises de coortes independentes sugerem performance comparável entre os dois métodos, inclusive com potencial valor complementar de ambas as aplicações de análise funcional pela CT quando realizadas em conjunto à ATCC.⁶

ANGIOTOMOGRAFIA CORONARIANA ALÉM DA ESTENOSE

Análise da placa aterosclerótica

A identificação de placas com maior potencial de instabilização, denominadas placas vulneráveis ou de alto risco, pode ser realizada pela ATCC e isso amplia a capacidade da ATCC de modificar o prognóstico da DAC crônica ao permitir melhor estratificação de risco e melhoria da prevenção primária, especialmente em contexto sub-clínico, uma vez que placas de alto risco (PAR) podem não apresentar estenose significativa, sendo invisíveis a testes funcionais. Placas de alto risco possuem características radiológicas como remodelamento positivo (extensão extra-luminal da placa), hipoatenuação central (núcleo lipídico/necrótico), calcificação pontual (spotty calcification) e napkin-ring sign (necrose circunferencial) (Figura 4). Os achados de alto risco radiológicos se correlacionam com os achados de alto risco por ultrassonografia intracoronária e tomografia por coerência óptica. A presença de duas ou mais dessas características definem a placa como de alto risco. Em estudo prospectivo²² a presença de PAR conferiu risco de desenvolvimento de síndrome coronariana aguda (SCA) de 22,2% em seguimento de dois anos, contribuindo de forma independente de presença de estenose significativa e incremental na presença de estenose significativa. O valor preditivo positivo de eventos

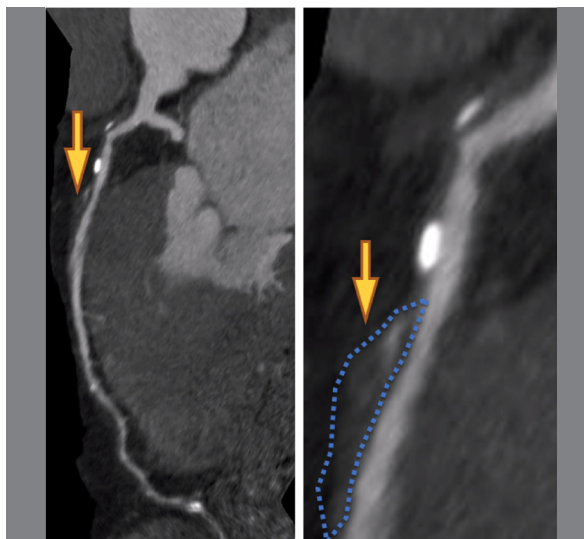


Figura 4. Placa de alto risco (vulnerável) (seta amarela) com destaque para remodelamento positivo e hipoatenuação central.

cardiovasculares associados a PAR aumenta de acordo com a magnitude e quantidade de PAR; volume de placa com hipoaumento central maior de 20mm³ ou remodelamento positivo maior que 126% conferem risco de SCA maiores em comparação a volume menor que 1,1mm³ ou remodelamento menor que 113%.⁶ Apesar de PAR serem precursoras de SCA independente do grau de estenose, a ruptura é precedida por evolução estenótica acelerada da placa, como indica o estudo PROSPECT.²³ Este fenômeno foi observado em uma série de ATCC com cerca de 450 pacientes onde a progressão de placa foi fator determinante para eventos adversos.⁶ Também é proposto que PAR podem influenciar o fluxo sanguíneo coronariano, gerando variações fisiológicas como turbulência local, o que corroborara a correlação entre presença de PAR, FFR invasivo anormal e pior prognóstico. A resolução de PAR através de medidas clínicas mais intensivas pode influenciar no fluxo sanguíneo local medido por FFR invasivo e reduzir as chances de eventos cardiovasculares e isso poderia explicar porque a revascularização pode não ser superior ao tratamento clínico otimizado para a prevenção de eventos cardiovasculares.

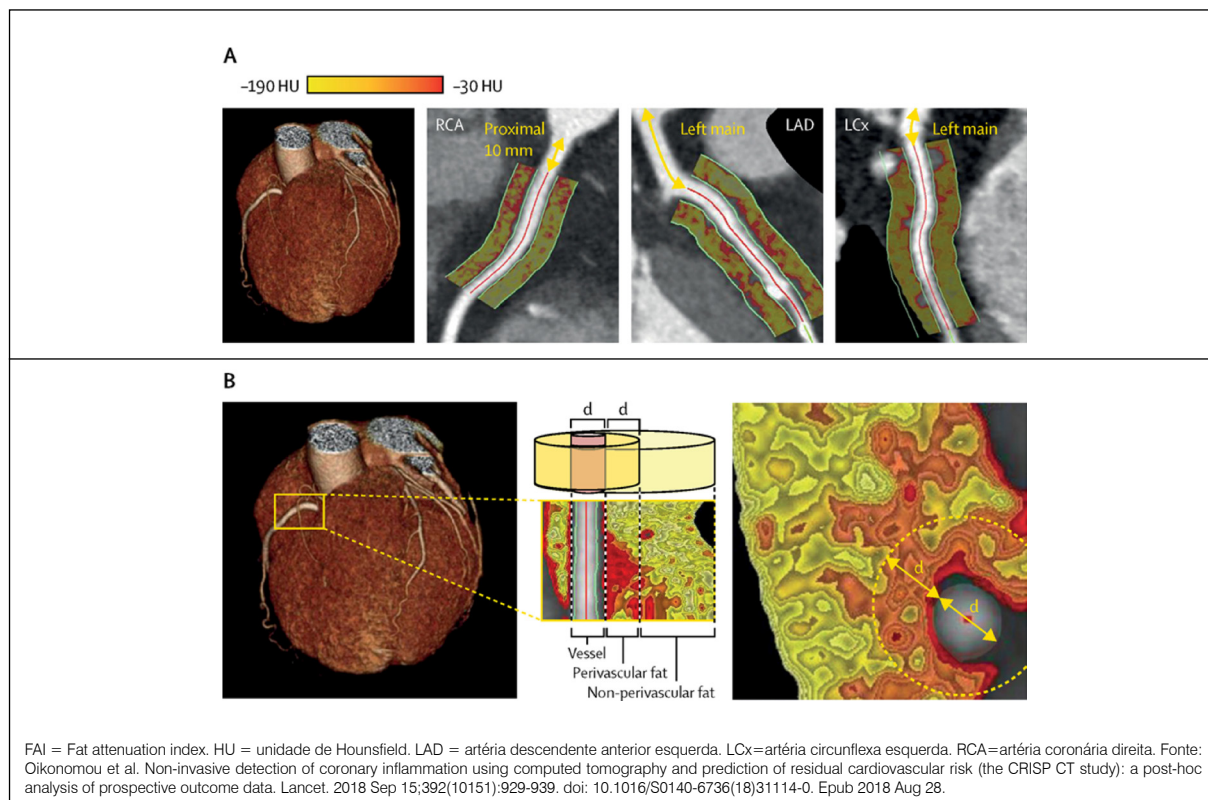
Fat Attenuation Index (FAI)

O FAI (Figura 5) é uma técnica emergente de avaliação de atenuação lipídica perivascular coronariana que infere presença de maiores níveis de inflamação vascular quanto maior é atenuação mensurada, possibilitando melhor estratificação prognóstica independente da presença de aterosclerose. Pode ser realizada

em imagens convencionais de ATCC, sem necessidade de aquisição de novo exame ou protocolo específico. O estudo retrospectivo CRISP-CT²⁴ avaliou 1872 pacientes encontrando correlação independente para mortalidade geral (HR 3,69, 95% IC 2,26–6,02; p<0,0001) e mortalidade cardiovascular (HR 5,62, 2,90–10,88; p<0,0001) quando FAI mensurado $\geq -70,1$ HU, especialmente na artéria descendente anterior e na artéria coronária direita. O FAI pode ser utilizado para incremento de informação sobre risco tanto em prevenção primária como em secundária. Estima-se que 25% dos pacientes em prevenção primária podem ser reestratificados pelo FAI, inclusive aqueles com escore de cálcio zero, permitindo um refinamento ainda maior de medidas preventivas. Há também correlação do FAI com PAR e lesões culpadas em SCA, podendo ser ferramenta de identificação de PAR ou de guia para revascularização em vigência de SCA. Alteração dinâmica do FAI e consequente alteração prognóstica estão associadas a tratamento clínico de fatores de risco cardiovasculares ou de intervenção após SCA, o que abre possibilidade de uso do FAI como método de avaliação de resposta terapêutica, identificando pacientes que necessitam de otimização terapêutica ou que estão sob risco de SCA recorrente.²⁵

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.



FAI = Fat attenuation index. HU = unidade de Hounsfield. LAD = artéria descendente anterior esquerda. LCx=artéria circunflexa esquerda. RCA=artéria coronária direita. Fonte: Oikonomou et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018 Sep 15;392(10151):929-939. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0. Epub 2018 Aug 28.

Figura 5. Análise do FAI perivascular ao redor dos vasos coronários epicárdicos. (A) Fenotipagem perivascular do FAI dos segmentos proximais de todos os três principais vasos coronários epicárdicos, com correspondentes mapas de cores do FAI. (B) Exemplo de fenotipagem de FAI perivascular ao redor da RCA proximal. A gordura perivascular foi definida como gordura dentro de uma distância radial igual ao diâmetro (d) do vaso.

REFERÊNCIAS

- Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schermund A, Dragano N, Stang A, et al. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1455-64. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.043.
- Yeboah J, Robyn M, McClelland L, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate Risk Individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):434-47. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.
- Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):900-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.01.025.
- Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(3):185-91. doi: 10.1016/j.jcct.2018.03.008.
- Narula J, Chandrashekar Y, Ahmadi A, Abbara S, Berman DS, Blankstein R, et al. SCCT 2021 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(3):192-217. doi: 10.1016/j.jcct.2020.11.001.
- Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-30.
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029. Erratum in: *Circulation*. 2021;144(22):e455.
- Alfakih K, Greenwood JP, Plein S. The 2016 update to NICE CG95 guideline for the investigation of new onset stable chest pain: more innovation, but at a cost?. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):209-11. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-209.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
- SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-33. doi: 10.1056/NEJMoa1805971.
- McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):441-8. doi: 10.1093/ehjci/jeu284.
- Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1232-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehv700.
- Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T, et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1625-36. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.010.
- Özcan C, Juel K, Flensted Lassen J, von Kappelgaard LM, Mortensen PE, Gislason G. The Danish Heart Registry. *Clin Epidemiol*. 2016;25;8:503-8. doi: 10.2147/CLEP.S99475.
- Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1989-97. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.066.
- Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):161-73. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.056.
- Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):97-105. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.003.
- Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, Mushtaq S, Sonck J, Collet C, et al. Impact of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography on Heart Team Treatment Decision-Making in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: Insights From the SYNTAX III REVOLUTION Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):e007607. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007607.
- Magalhães TA, Cury RC, Cerci RJ, Parga Filho JR, Gottlieb I, Nacif MS, et al. Evaluation of Myocardial Perfusion by Computed Tomography - Principles, Technical Background and Recommendations. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):758-67. doi: 10.5935/abc.20190217.
- Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002666.
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):49-57. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.068.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226e235.
- Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
- Klüner LV, Oikonomou EK, Antoniadou C. Assessing Cardiovascular Risk by Using the Fat Attenuation Index in Coronary CT Angiography. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(1):e200563. doi: 10.1148/ryct.2021200563.

INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA: INOVAÇÕES EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CORAÇÃO

CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY: INNOVATIONS IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE

Pedro Macedo Esmeraldo Barbosa¹
Adriano Camargo de Castro Carneiro¹

1. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Pedro Macedo Esmeraldo Barbosa
Rua. Des. Eliseu Guilherme, 147 -
Paraíso, São Paulo, SP, Brasil.
04004-030
pedromacedoesmeraldo@gmail.com

RESUMO

A identificação da repercussão isquêmica da doença aterosclerótica coronariana (DAC) por métodos não invasivos tem por objetivo não apenas o diagnóstico, mas também a avaliação prognóstica e a orientação terapêutica adequada. A ressonância magnética do coração (RMC) alia disponibilidade e informações multiparamétricas superiores a outros métodos. A RMC possui, junto à tomografia de emissão de pósitrons, as melhores estatísticas de acurácia diagnóstica entre os métodos de pesquisa de isquemia, tornando-a um exame de alta robustez na DAC crônica. Diversos estudos prospectivos e comparativos entre métodos de pesquisa de isquemia demonstram a importância da RMC para a otimização de condutas no contexto da DAC crônica, podendo ser inclusive superior à reserva de fluxo fracionada invasiva (FFR). A pesquisa de isquemia sob estresse somada à identificação de fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio é atualmente o cerne da RMC no contexto de insuficiência coronariana, mas as novas possibilidades de avaliações de mapeamento cardíaco e de reserva de fluxo coronariano estendem ainda mais a abrangência do exame, especialmente para avaliação prognóstica da DAC.

Descritores: Doença da Artéria Coronariana; Imagem por Ressonância Magnética; Isquemia; Imagem de Perfusão do Miocárdio.

ABSTRACT

The identification of ischemic repercussion of coronary atherosclerotic disease (CAD) by non-invasive methods aims not only at diagnosis, but also at prognostic evaluation and adequate therapeutic guidance. Cardiac magnetic resonance (CMR) combines availability and multiparametric information superior to other methods. Combined with positron emission tomography, CMR has the best diagnostic accuracy statistics among ischemia research methods, making it a highly robust test in chronic CAD. Several prospective and comparative studies among ischemia research methods demonstrate the importance of CMR in optimizing management in the context of chronic CAD, and may even be superior to invasive fractional flow reserve (FFR). The investigation of ischemia under stress, combined with the identification of myocardial fibrosis using the delayed enhancement technique, is currently the core of CMR in the context of coronary insufficiency, but the new possibilities for assessments of cardiac mapping and coronary flow reserve extend the scope of the study even further, especially for the prognostic evaluation of CAD.

Keywords: Coronary Artery Disease; Magnetic Resonance Imaging; Ischemia; Myocardial Perfusion Imaging.

INTRODUÇÃO

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) desempenha papel fundamental na doença aterosclerótica coronariana (DAC), seja no diagnóstico, pela informação prognóstica ou na definição terapêutica mais adequada.

Com alta acurácia diagnóstica, disponibilidade crescente e avanços tecnológicos, que permitem exames mais rápidos e com melhor qualidade de imagem, a RMC tem sido cada vez mais utilizada em pacientes com suspeita de insuficiência

coronariana crônica ou DAC já estabelecida. Além da pesquisa de isquemia induzida por estresse e da avaliação de fibrose miocárdica pelo realce tardio, novas técnicas como a análise de reserva de fluxo e o mapeamento miocárdico incrementam ainda mais as possibilidades da RMC na DAC crônica.

DIAGNÓSTICO

Entre os métodos não invasivos de pesquisa de isquemia (teste ergométrico, ecocardiograma de estresse, cintilografia

miocárdica e tomografia de emissão de pósitrons (PET)), a RMC desponta, ao lado do PET, como exame de melhor acurácia¹ e, por ser mais disponível na prática clínica, tem se tornado o método preferencial de pesquisa de isquemia não invasiva. O estudo CE-MARC identificou valores de sensibilidade, especificidade, preditivo positivo e preditivo negativo da RMC em 86,5%, 83,4%, 77,2%, 90,5% respectivamente, com sensibilidade e valor preditivo negativo superiores à cintilografia miocárdica,² achados compatíveis com o MR-IMPACT, que demonstrou melhor acurácia da RMC em relação à cintilografia no grupo que utilizou dose ideal de gadolínio (0,1mmol/kg).³ Além disso, a RMC também é validada contra o FFR invasivo com sensibilidade e especificidade em detectar estenoses com FFR <0,75 de 82 e 94% (p<0,0001) respectivamente e acurácia de 92% (p<0,0001).⁴ A RMC possui indicação classe IB nas diretrizes do American College of Cardiology⁵ e nas diretrizes da European Society of Cardiology⁶ na suspeita de angina estável em probabilidade intermediária-alta e indicação classe IIA em pacientes com DAC estabelecida (significativa ou não significativa, com ou sem revascularização) que se apresentam com suspeita de angina estável⁵ ou com insuficiência cardíaca para a pesquisa de DAC como etiologia e para pesquisa de viabilidade miocárdica como guia de revascularização.⁶

A avaliação de isquemia convencional pela RMC se baseia em características de perfusão, motilidade e espessamento sistólico miocárdicos segmentares em estados de repouso e de estresse farmacológico (induzido por adenosina, dipyridamol, regadenoson ou dobutamina). Estresse físico é raramente disponível. Ambas as imagens (de repouso e sob estresse) são adquiridas em seqüência, e a duração total do exame varia de 30 a 60 minutos (Figura 1). Modificação decremental do repouso ao estresse de qualquer uma das características acima indica diagnóstico de isquemia miocárdica, sendo a presença de déficit perfusional dinâmico em dois ou mais segmentos ou déficit contrátil dinâmico em três ou mais segmentos parâmetros de isquemia de alto risco.⁶ Uma vantagem peculiar da avaliação perfusional pela RMC advém da sua interpretação qualitativa não comparativa, ou seja, segmentos hipoperfundidos são assim definidos sem a necessidade de comparação com segmentos normoperfundidos, dessa forma, há uma elevada capacidade de detectar isquemia subendocárdica circunferencial, onde não há miocárdio saudável para comparação.⁷ Outra vantagem da RMC no contexto de doença coronariana multiarterial é a possibilidade de identificação de isquemia por avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico (MBF), onde se calcula, através de pós-processamento de imagens, a reserva de perfusão miocárdica (MPR). Valores de MPR

abaixo de 1,58 se correlacionam com FFR invasivo <0,75 com sensibilidade de 80% e especificidade de 89%.⁸ O realce tardio é outra técnica diagnóstica da RMC. A presença de realce tardio (fibrose) de padrão coronariano (sub-endocárdico ou transmural em segmentos referentes a irrigação coronariana específica) define infarto miocárdico, permitindo o diagnóstico de insuficiência coronariana, ainda que não mais vigente (Figura 2).

PROGNÓSTICO

Em duas grandes metanálises, a RMC com estresse demonstrou excelente informação prognóstica em relação à ocorrência de eventos cardiovasculares. Na primeira metanálise, envolvendo 14 estudos e 12.178 pacientes, uma RMC normal conferiu uma taxa anual de eventos de 1,03%, comparável à população geral.⁹ Já na segunda, com 19 estudos e 11.636 pacientes, encontrou-se taxa semelhante, de 0,8% eventos cardiovasculares ao ano em pacientes com RMC normal, em seguimento médio de 32 meses.¹⁰ Em estudo prospectivo, com N=1.229 e seguimento médio de 4,2 anos, a presença de isquemia na RMC conferiu risco três vezes superior para eventos cardiovasculares maiores.¹¹ O seguimento de 5 anos do estudo CE-MARC demonstrou que pacientes com RMC ou cintilografia positivas para isquemia apresentam pior prognóstico, mas a RMC foi superior em prever o tempo para o evento cardiovascular, além de ser o único preditor independente de desfechos sob ajuste de fatores de risco cardiovascular, de estratificação de tratamento inicial e de achados angiográficos.² Essas características conferem para a RMC papel fundamental na definição prognóstica na DAC estável, sendo indicada para estratificação de risco em pacientes com DAC estável significativa em nível de evidência IIA, nos guidelines do American College of Cardiology.⁵

DEFINIÇÃO TERAPÊUTICA DE DAC ESTÁVEL

Baseada em suas capacidades diagnóstica, prognóstica e de avaliação de viabilidade, a RMC coloca-se como importante teste isquêmico não-invasivo na decisão do tratamento da DAC estável, indicando corretamente a melhor conduta terapêutica e evitando angiografias e revascularizações desnecessárias. No contexto diagnóstico inicial, diversos estudos como o CE-MARC 2 e o MR-INFORM evidenciam as vantagens da RMC. O estudo prospectivo CE-MARC 2,¹² com N=1.202, testou e comprovou a hipótese da superioridade da RMC frente a conduta guiada pelo padrão do National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

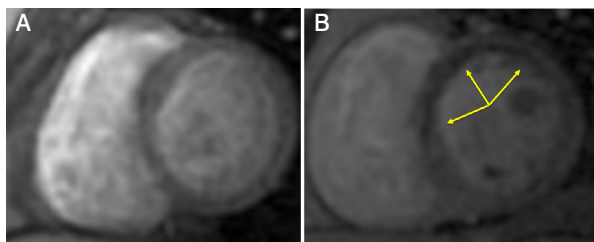


Figura 1. (A) Perfusão miocárdica normal e (B) defeito perfusional sob estresse em segmentos anterior e anterossseptal (setas amarelas).

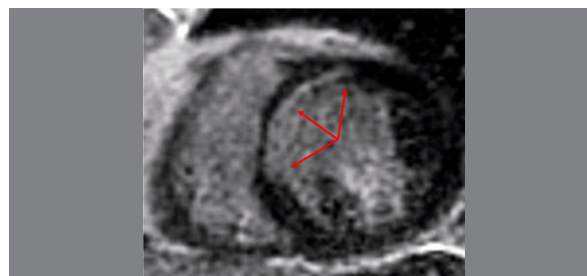


Figura 2. Realce tardio (fibrose) de padrão coronariano (subendocárdico) em segmento anterossseptal (setas vermelhas).

em evitar angiografias desnecessárias na pesquisa de DAC em pacientes com suspeita clínica em probabilidade pré-teste intermediária (10-90%), sendo a taxa de angiografias desnecessárias de 28,8% quando pesquisa guiada pelo padrão do NICE e 7,5% quando guiada por RMC, sem diferença significativa de eventos cardiovasculares entre os dois grupos. Já o estudo também prospectivo MR-INFORM,¹³ selecionou 918 pacientes com angina estável e com dois ou mais fatores de risco cardiovascular ou teste ergométrico positivo, dividindo-os em dois grupos para decisão terapêutica, sendo um direcionado para RMC com estresse como gatekeeper de angiografia invasiva e outro diretamente para angiografia invasiva com análise de reserva de fluxo (FFR). A comparação entre os grupos demonstrou que pacientes direcionados para RMC apresentaram menores taxas de angiografia (48,2% vs. 96,8%) e de revascularização (35,7% vs. 45%), sem prejuízo de desfechos clínicos compostos de eventos cardiovasculares maiores ou de período livre de angina no seguimento de um ano (Figura 3).

No contexto do paciente com DAC significativa já conhecida, a decisão de revascularização pode ser desafiadora quanto ao seu benefício. Em pacientes com infarto prévio, a avaliação da viabilidade miocárdica pela RMC, realizada com injeção de contraste, mas sem necessidade de estresse, diferencia os segmentos miocárdicos com potencial de recuperação contrátil daqueles sem potencial de recuperação, mesmo que revascularizados. A extensão da área fibrótica no segmento avaliado, vista pela técnica do realce tardio, é o preditor de viabilidade. Kim et al¹⁴ demonstraram que segmentos com menos de 25% de extensão de realce tardio eram mais propensos a obter recuperação funcional, enquanto segmentos com mais de 75% eram improváveis de melhorar, independente do segmento ser hipocinético, discinético ou acinético. Uma metanálise de 331 pacientes usando limiar de 50% de extensão de realce tardio relatou uma sensibilidade de 95% (IC 95%: 93%-97%) e especificidade de

51% (40%-62%) em prever a recuperação funcional segmentar.¹⁵ O corte para definição de miocárdio viável pela RMC é de 50% da extensão transmural do segmento avaliado. Outra aplicação da RMC em pacientes com DAC significativa está na definição de presença de isquemia em obstruções moderadas, a diretriz norte-americana do ACC apresenta indicação classe IIa para a confirmação de isquemia pela RMC em lesões coronarianas moderadas.

NOVAS TÉCNICAS EM RMC: RESERVA DE FLUXO CORONARIANO E MAPEAMENTO CARDÍACO

A reserva de fluxo coronariano (CFR) é a razão entre fluxo sanguíneo total miocárdico sob estresse e o fluxo sanguíneo total sob repouso e sua análise, realizada por sequência específica de perfusão do seio coronariano, permite avaliar de maneira quantitativa a insuficiência coronariana tanto epicárdica como aquela relacionada à microvasculatura (Figura 4). A CFR possui capacidade não apenas diagnóstica, mas especialmente prognóstica incremental, independente de haver ou não DAC epicárdica significativa. Mesmo em pacientes com RMC de estresse normal, anormalidades da CFR estão associadas a pior prognóstico, possivelmente devido a presença de DAC não significativa ou disfunção microvascular. Nakamori et al¹⁶ avaliou a capacidade diagnóstica da CFR de 96 pacientes com redução luminal significativa já definidas angiograficamente, em um total de 139 vasos com obstrução significativa. Todos os pacientes realizaram RMC de estresse convencional e FFR invasivo. Considerando o FFR como padrão diagnóstico, a acurácia por paciente da RMC de estresse convencional foi de 93% e de 74% no grupo de pacientes com DAC significativa multiarterial. A combinação do resultado da RMC de estresse convencional com uma CFR reduzida (<2,0) elevou a capacidade diagnóstica no grupo multiarterial a uma acurácia de 88% (IC=95%,

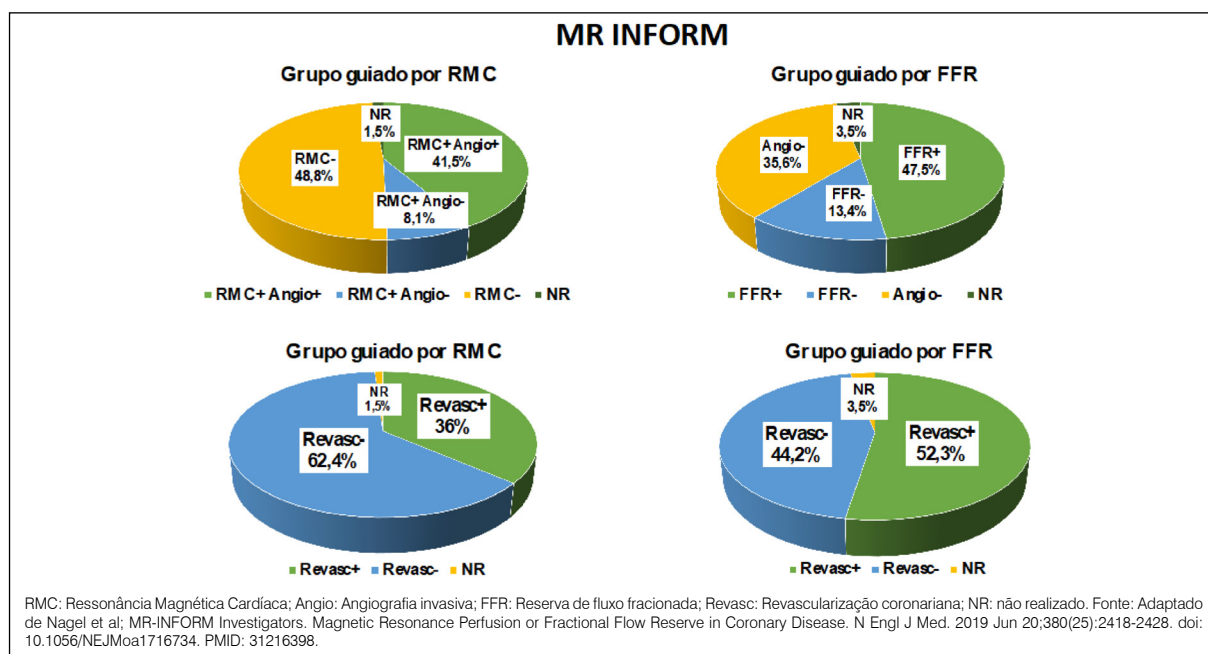


Figura 3. MR INFORM. Correlação entre RMC e FFR com angiografia invasiva e correlação entre RMC e FFR com revascularização.

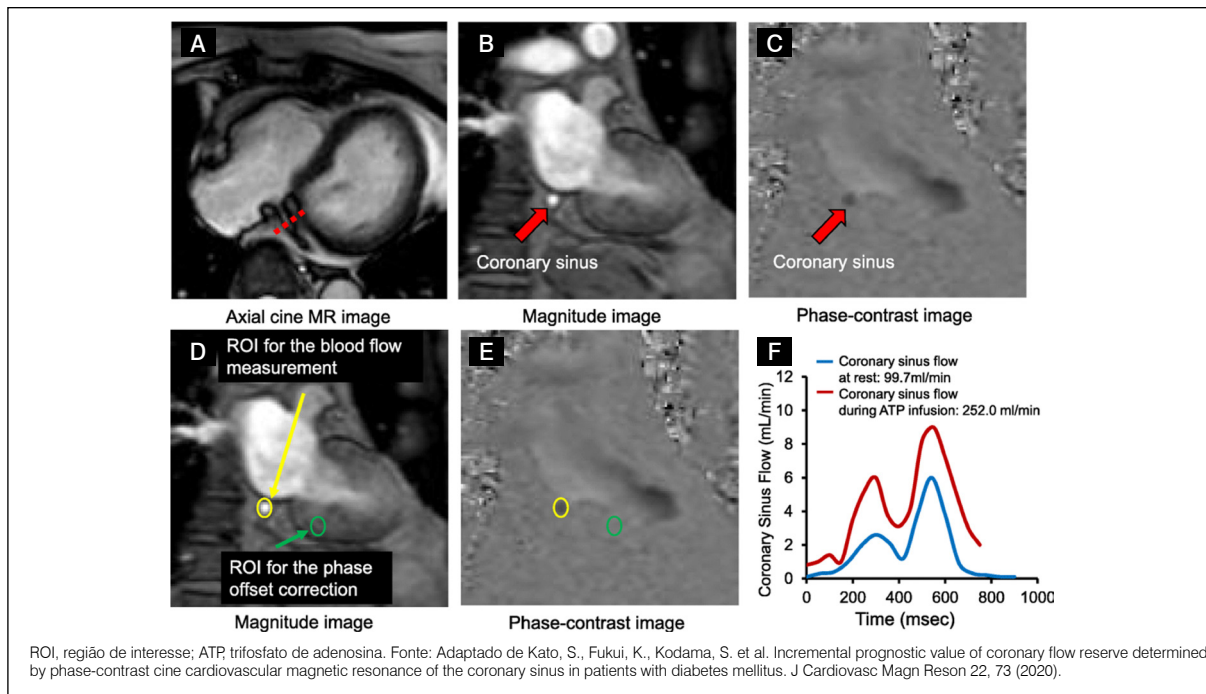


Figura 4. Seleção do corte e localização de ROI para medições de fluxo no seio coronário. A-C: Seleção de corte para aquisição de imagens cine de contraste de fase do seio coronário. D, E: Localização de região de interesse (ROI) para medições de fluxo sanguíneo e correção de deslocamento de fase. F: Fluxo sanguíneo representativo no seio coronário. O fluxo sanguíneo do seio coronário (FSC) normalmente atinge o pico duas vezes durante as fases sistólica e diastólica.

0,80-0,97, $p=0,002$) com sensibilidade de 92% e especificidade de 73%. Indorkar et al¹⁷ estudou prospectivamente a CFR de 507 pacientes com indicação de RMC de estresse com o objetivo de identificar o valor prognóstico da CFR em relação a desfechos de eventos cardiovasculares maiores, hospitalizações por insuficiência cardíaca, ocorrência de taquicardia ventricular e necessidade de revascularização. Após seguimento médio de 2,1 anos, valores de CFR $<2,2$ foram preditores independentes de eventos cardiovasculares maiores, mesmo após ajuste de presença de isquemia na análise convencional pela RMC de estresse, de realce tardio e de outros fatores de risco imagiológicos, como fração de ejeção e extensão de isquemia (hazard ratio: 1,1238; $p=0,018$). Estudos prévios com tomografia de emissão de pósitrons já sinalizavam o valor prognóstico da CFR e a possibilidade de mensurar a CFR pela RMC expande a disponibilidade do método com incrementos significativos diagnósticos e prognósticos na DAC crônica.

O mapeamento cardíaco (T1, T2 e T2*) tem o seu papel definido na avaliação de miocardite e cardiomiopatias, já sendo utilizado de rotina nesses grupos de doenças. A modalidade de mapeamento T1 identifica alterações intersticiais do miocárdio, especialmente a presença de fibrose ou lipossustituição difusa, não identificável pelo realce tardio, o que permite a sua utilização na DAC, uma vez que esse achado histológico é encontrado na insuficiência coronariana crônica (Figura 5). Mapeamento T1 nativo anormal (obtido sem a necessidade de injeção de contraste) está associado a pior prognóstico na DAC, independente de outros preditores como baixa fração de ejeção e realce tardio positivo, o que o coloca em posição de destaque especialmente em pacientes com DAC sem

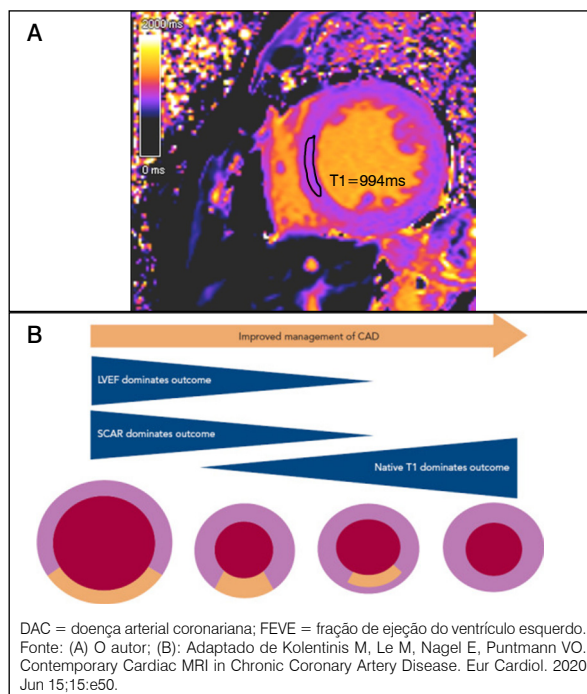


Figura 5. T1 miocárdico na DAC crônica. (A) Imagem de sequência T1 nativo com valor normal 994ms (VN ~ 950-1050ms). (B) Miocárdio não infartado e sua relação com o desfecho clínico em pacientes com doença arterial coronariana.

infarto prévio, podendo ser utilizado como guia para otimização terapêutica. Um estudo multicêntrico¹⁸ prospectivo com 665 pacientes com DAC significativa, revascularização coronária prévia ou realce tardio de padrão coronariano

identificou a correlação do mapa T1 miocárdico nativo com mortalidade global (desfecho primário) e com eventos cardiocerebrovasculares maiores (desfecho secundário). O mapa T1 e o realce tardio foram preditores mais significativos para ambos os desfechos em relação a fração de ejeção ventricular esquerda, volume extracelular miocárdico, volumes de câmaras cardíacas e escores clínicos. O mapa T1 de miocárdios não infartados foi o único preditor independente de mortalidade global ($\chi^2=21,7$; $p<0,001$), o qual foi ainda superior na ausência de realce tardio ou de fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 35%. Para o desfecho secundário, o mapa T1 em conjunto junto

à extensão de realce tardio foi o único preditor prognóstico independente ($\chi^2=25,6$; $p<0,001$).

O mapeamento T1 surge como preditor importante na DAC crônica e seu uso futuro como guia de otimização terapêutica é promissor especialmente em pacientes cujo exame de RMC não identifica isquemia ou infarto prévio.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, Hoffmann U, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve metaanalysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002666.
2. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61335-4.
3. Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29(4):480-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehm617.
4. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, et al. Highresolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):705.
5. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
7. Foley JRJ, Plein S, Greenwood JP. Assessment of stable coronary artery disease by cardiovascular magnetic resonance imaging: Current and emerging techniques. *World J Cardiol*. 2017;26(9):92-108.
8. Gargiulo P, Dellegrattaglia S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a metaanalysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):57482.
9. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):82638.
10. Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective followup study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):5663.
11. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(10):1051-60. doi: 10.1001/jama.2016.12680.
12. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2418-28. doi: 10.1056/NEJMoa1716734.
13. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
14. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a metaanalysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):494508.
15. Nakamori S, Sakuma H, Dohi K, Ishida M, Tanigawa T, Yamada A, et al. Combined Assessment of Stress Myocardial Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance and Flow Measurement in the Coronary Sinus Improves Prediction of Functionally Significant Coronary Stenosis Determined by Fractional Flow Reserve in Multivessel Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3):e007736. doi: 10.1161/JAHA.117.007736.
16. Indorkar R, Kwong RY, Romano S, White BE, Chia RC, Trybula M, et al. Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1686-95. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.018.
17. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A. Native T1 and ECV of noninfarcted myocardium and outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):766-78. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.020.

TRATAMENTO CLÍNICO: PARA REDUÇÃO DE EVENTOS E NOVAS OPÇÕES

OPTIMAL MEDICAL TREATMENT: FOR REDUCTION OF EVENTS AND NEW OPTIONS

Bruno Mahler Miotto^{1,2} 

1. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Oscar Freire, 2250, conj. 115,
Pinheiros, São Paulo, SP
CEP: 05409-011
brunomiotto@gmail.com

RESUMO

A terapia medicamentosa direcionada ao tratamento da doença arterial coronariana (DAC) ou síndrome coronariana crônica (SCC) é o mais importante passo a ser tomado após se estabelecer o diagnóstico da mesma. Trata-se da única terapia direcionada à doença em si e não apenas às lesões isoladamente. O cerne da terapia, consistindo de aspirina (AAS), estatinas, betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA), foi consolidado nos últimos 40 anos e associa-se a uma redução de risco relativo de cerca de 70% comparado à ausência completa de tratamento. A prevenção de eventos cardiovasculares tem como alvo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a morte associada à DAC e se concentra principalmente na redução da incidência de eventos trombóticos agudos e no desenvolvimento de disfunção ventricular. Mais recentemente emergiu o conceito de risco residual, com terapias com potencial benefício na redução de risco adicional à já consolidada terapia instituída. Os esforços direcionados a esse risco cardiovascular residual concentram-se em abordar o colesterol LDL inadequadamente reduzido, inflamação sistêmica, lipoproteína (a) elevada, hipertrigliceridemia, risco trombótico aumentado, dentre outros mecanismos.

Descritores: Doença da Artéria Coronariana; Isquemia Miocárdica; Doenças Cardiovasculares; Prevenção Secundária; Terapêutica

ABSTRACT

Drug therapy aimed at the treatment of coronary artery disease (CAD) or chronic coronary syndrome (CCS) is the most important step to be taken after establishing the diagnosis. It is the only therapy aimed at the disease itself and not just the lesions in isolation. The core of therapy, consisting of aspirin (ASA), statins, beta-blockers and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, has been consolidated over the last 40 years and is associated with a relative risk reduction of about 70% compared to the complete absence of treatment. Prevention of cardiovascular events targets acute myocardial infarction (AMI) and CAD-associated death and focuses primarily on reducing the incidence of acute thrombotic events and the development of ventricular dysfunction. More recently, the concept of residual risk emerged, with therapies that can potentially reduce additional risk to the established therapy. Efforts directed at this residual cardiovascular risk focus on addressing inadequately reduced LDL cholesterol, systemic inflammation, high lipoprotein (a), hypertriglyceridemia, increased thrombotic risk, and other mechanisms.

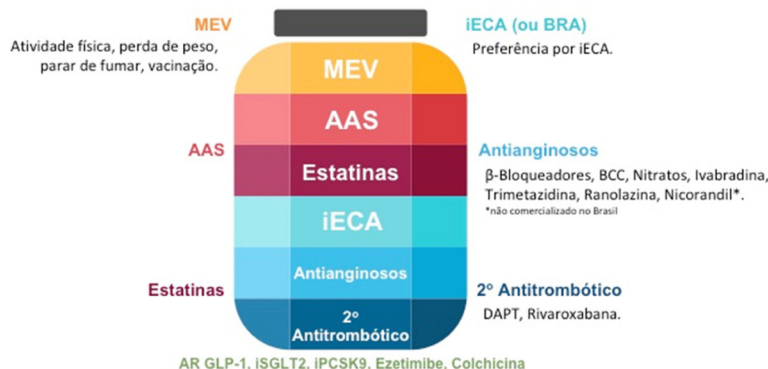
Keywords: Coronary Artery Disease; Myocardial Ischemia; Cardiovascular Diseases; Secondary Prevention; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

Os objetivos fundamentais do tratamento da doença arterial coronariana (DAC) incluem: (a) prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; (b) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida. Para se conseguirem esses objetivos, há diversos meios, sempre começando por orientação dietética e de atividade física; terapêutica medicamentosa; e terapêutica cirúrgica e a intervencionista (além das novas opções de tratamento em desenvolvimento).

A terapia medicamentosa direcionada ao tratamento da doença arterial coronariana (DAC) ou síndrome coronariana crônica (SCC) é o mais importante passo a ser tomado após se estabelecer o diagnóstico da mesma. Trata-se da única terapia direcionada à doença em si e não apenas às lesões isoladamente. O cerne da terapia, consistindo de aspirina (AAS), estatinas, beta-bloqueadores e inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA) (Figura 1) foi consolidado nos últimos 40 anos e associa-se a uma redução de risco relativo de cerca de 70% comparado a ausência completa de

Tratamento Medicamentoso Otimizado da Insuficiência Coronária Crônica



Principais intervenções e medicações envolvidas no tratamento medicamentoso otimizado das síndromes coronarianas crônicas. O cerne da terapia associa-se a uma redução de risco relativo de cerca de 70% comparado a ausência completa de tratamento. MEV: mudança de estilo de vida.

Figura 1. Tratamento medicamentoso otimizado da insuficiência coronária crônica.

tratamento.¹ Dessa forma, é prioritário e fundamental iniciar o tratamento com medicamentos que reduzem a morbimortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzem a isquemia miocárdica.

Mais recentemente emergiu o conceito de risco residual, com terapias com potencial benefício na redução de risco adicional à já consolidada terapia instituída. Dados de um registro dinamarquês observou que 80% dos indivíduos portadores de DAC e 99% daqueles com infarto do miocárdio (IAM) prévio preenchem os critérios de inclusão para pelo menos um dos estudos com drogas de redução de risco residual, sendo a presença do IAM prévio marcador de inclusão concomitante em pelo menos 4 desses estudos.²

Os esforços direcionados a esse risco cardiovascular residual concentra-se em abordar o LDL colesterol inadequadamente reduzido, inflamação sistêmica, lipoproteína (a) elevada, hipertrigliceridemia e risco trombótico aumentado, dentre outros mecanismos (Figura 2). Apesar de uma compreensão desses processos biológicos, a tradução clínica bem-sucedida em terapias eficazes provou-se ser um desafio. Por exemplo, a promessa de reduzir a inflamação na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares ateroscleróticas provavelmente exigirá abordagens mais individualizadas, pois o grau de inflamação difere entre os indivíduos e existem os efeitos adversos relacionados a diferentes terapias.³

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

O uso de terapia antitrombótica no tratamento da doença aterosclerótica nas suas diversas apresentações clínicas já é consagrado, considerando a fisiopatologia envolvendo instabilização de placa e consequente trombose na progressão da doença. A intensidade da terapia antitrombótica varia partindo-se do uso de monoterapia com um antiplaquetário até associações entre anticoagulantes e antiplaquetários em cenários específicos. Evidente que à medida que se intensifica esse tipo de terapia, aumenta-se o risco concomitante de sangramento, o que prejudica o benefício líquido caso não haja risco aterotrombótico suficiente para justificar terapia mais potente. A lógica que norteia o uso de antitrombóticos é muito

clara: a intensificação ocorre na proporção do aumento do risco trombótico. Assim, o uso de um antiplaquetário isolado pode ser suficiente no contexto da prevenção secundária sem evento clínico recente, podendo-se progredir para a associação de um segundo antiplaquetário caso haja instabilização clínica (infarto agudo do miocárdio ou angioplastia coronariana, por exemplo) ou mesmo para adição de um anticoagulante em dose plena, considerando associação de comorbidades que requeiram a mesma (fibrilação atrial, por exemplo).

MONOTERAPIA COM ANTIPLAQUETÁRIOS

O uso de monoterapia com antiplaquetários na doença coronariana ainda permanece como pilar fundamental do tratamento medicamentoso da doença aterosclerótica no contexto da prevenção secundária, tendo a aspirina (AAS) como antiplaquetário de escolha na maioria dos cenários clínicos.

O uso da aspirina em baixa dose foi consagrado no cenário agudo da doença coronariana no estudo ISIS-2,⁴ com redução de 23% de mortalidade cardiovascular em 5 semanas, além de significativa redução de reinfarto e AVE, sem aumento considerável de sangramentos maiores. Seu uso foi expandido para além do tratamento nas síndromes isquemias agudas, sendo testada nos cenários de prevenção primária e secundária da doença coronariana. Uma metanálise colaborativa⁵ dos principais estudos utilizando aspirina nos diversos cenários, incluindo mais de 17.000 indivíduos em prevenção secundária, demonstrou que seu uso se associa a 20% de redução em eventos coronarianos maiores e 19% de redução em eventos vasculares combinados no seguimento de longo prazo. O uso de AAS em baixa dose após as intervenções também é claro, influenciando a curva de aprendizado do uso das técnicas cirúrgica e percutânea. Sabidamente associa-se à maior patência de enxertos venosos quando introduzida precocemente após cirurgias de revascularização miocárdica⁶ e, no tocante ao tratamento percutâneo, demonstrou-se superior à varfarina na prevenção de perda luminal tardia naqueles com angina de pelo menos 6 meses após angioplastia com balão convencional.⁷ Desta forma, o uso de aspirina em dose baixa, consolida-se

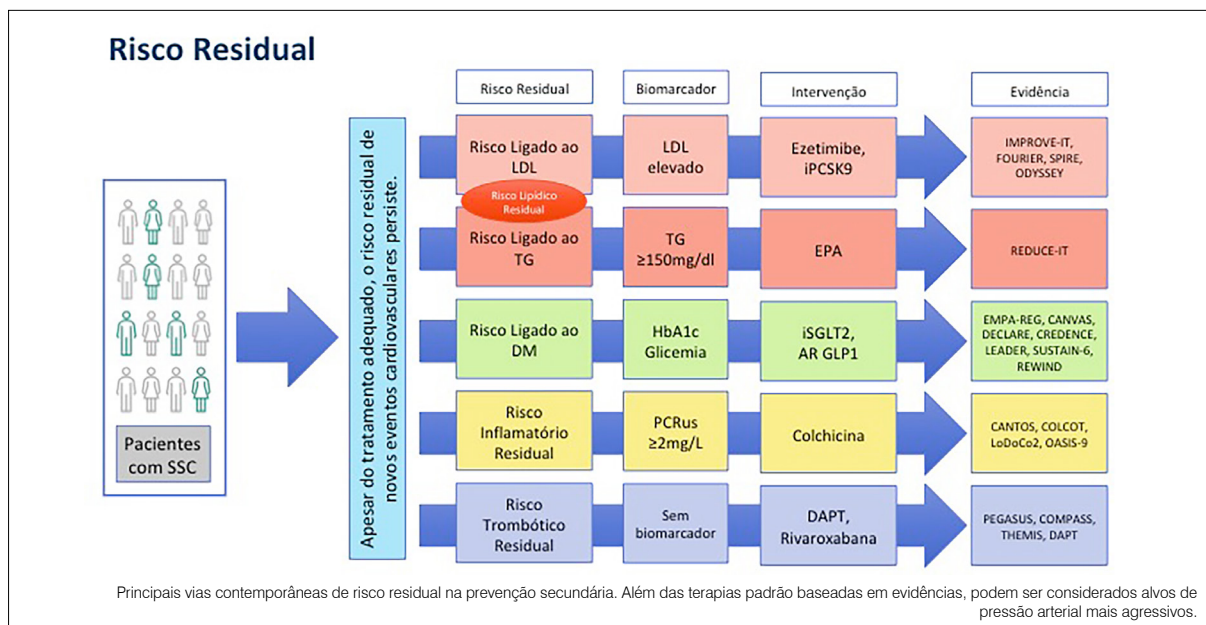


Figura 2. Principais vias contemporâneas determinantes de risco residual na prevenção secundária.

como estratégia anti-trombótica de escolha nos mais diversos cenários clínicos da doença coronariana, incluindo seu uso prolongado na prevenção de eventos cardiovasculares subsequentes.

Tentativas de substituição à aspirina por inibidores de P2Y12 (iP2Y12) tentando redução adicional de risco trombótico foram recorrentes nos últimos anos. O estudo CAPRIE,⁸ comparando clopidogrel 75mg/dia versus aspirina 325mg/dia em uma população de cerca de 19000 indivíduos com antecedente de IAM, AVE ou doença periférica, demonstrou discreta superioridade do clopidogrel na prevenção de desfecho cardiovascular combinado (RRR 8,7%), principalmente às custas da população com doença periférica em quase dois anos de seguimento médio. Não houve diferença significativa na ocorrência de sangramentos, entre as terapias.

Recentemente, vários estudos dedicados à população após angioplastia coronariana tem sido desenhados com proposta de comparação da estratégia de dupla antiagregação (DAPT) padrão seguida de monoterapia com aspirina versus DAPT em menor tempo seguida de monoterapia com iP2Y12.⁹⁻¹¹ Tais estudos são heterogêneos em seus desenhos, variando no cenário clínico (angioplastias eletivas ou no contexto das SCA), tempo de DAPT (1 e 3 meses), no iP2Y12 utilizado (clopidogrel ou ticagrelor), bem como no tempo de manutenção da monoterapia desse último (12 ou 24 meses). A análise pormenorizada desses estudos foge do escopo deste capítulo, mas, em suma, tais estudos apoiam o uso de monoterapia de iP2Y12 logo após término de DAPT como estratégia que se associa a menores taxas de sangramento e taxas semelhantes de eventos trombóticos. O uso dessas estratégias para populações de mais alto risco de sangramento já tem sido contemplado em diretrizes internacionais.¹²

As principais diretrizes nacionais¹³ e internacionais¹² recomendam o uso de aspirina em dose baixa (75-200mg) como monoterapia de eleição, podendo ser substituída por clopidogrel 75mg em casos de intolerância/ alergia a aspirina

ou pacientes em cenários clínicos específicos (pós angioplastia e alto risco de sangramento, presença concomitante de doença periférica, por exemplo).

INTENSIFICAÇÃO DE TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

Em alguns cenários clínicos, considerando o aumento do risco trombótico, justifica-se a intensificação dessa terapia, normalmente associando-se anti-trombóticos à aspirina de baixa dose. Assim, pode-se associar à aspirina um iP2Y12, configurando-se a DAPT; um anticoagulante oral direto em dose baixa (rivaroxabana 2,5mg 2x/dia), configurando-se uma dupla via de inibição (DVI); ou mesmo anticoagulantes em dose plena na forma de dupla terapia anti-trombótica (DTA) ou tripla terapia anti-trombótica (TTA), sendo essa última o espectro mais potente da associação de anti-trombóticos para uso prolongado.

DUPLA ANTIGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

O uso da DAPT já é consolidado no contexto das síndromes coronarianas agudas, bem como após angioplastias com ou sem stent. Sua duração tem sido motivo de intenso debate recente e depende de aspectos relacionados ao cenário clínico, risco trombótico residual ou fatores técnicos relacionados ao procedimento. No que concerne à doença coronariana crônica, seu uso se faz em duas situações específicas: risco residual trombótico elevado ou prolongamento de DAPT após angioplastia.

A tentativa de DAPT com clopidogrel comparada ao uso isolado de aspirina foi testada no estudo CHARISMA,¹⁴ incluindo uma população em prevenção primária de alto risco ou secundária. A associação de clopidogrel não se associou a uma redução de eventos cardiovasculares na população geral do estudo, havendo benefício significativo apenas naqueles com IAM ou AVE prévio. Recentemente, um estratégia semelhante foi utilizada entre diabéticos portadores

de doença coronariana sem IAM ou AVE prévio, comparando-se DAPT com ticagrelor versus aspirina isoladamente. Foi observada redução modesta de 10% de eventos combinados às custas de aumento significativo de 2,3 vezes em sangramento maior e 1,7 vezes em sangramento intracraniano, não se justificando o uso rotineiro nessa população sem evento clínico prévio.¹⁵ Especificamente em uma população com IAM prévio, o estudo PEGASUS-TIMI 54¹⁶ demonstrou que a extensão de DAPT com ticagrelor após 1 ano do evento inicial por um tempo mediano de 33 meses associou-se a redução de 16% de desfecho combinado de morte, IAM e AVE com o uso de 60mg de ticagrelor na DAPT, havendo aumento de sangramento maior, porém sem evidência de sangramento fatal ou intracraniano.

A extensão da duração da DAPT também foi objetivo do estudo DAPT,¹⁷ utilizando clopidogrel ou prasugrel em angioplastias realizadas em cenário agudo ou eletivo, comparando-se 12 versus 30 meses. A extensão da terapia associou-se a uma redução expressiva de 53% de IAM, porém com um aumento de 36% em mortalidade por todas as causas ($P=0,05$), além de taxas significativamente mais elevadas de sangramentos moderados ou graves. Para melhor seleção da população com benefício líquido da estratégia foi derivado da mesma população o escore DAPT, cujo resultado a partir de 2 já aponta para benefício líquido da estratégia mais agressiva.

DUPLA VIA DE INIBIÇÃO

A associação de um segundo antitrombótico à aspirina, que não um iP2Y12, baseia-se em inibição do fator Xa por um antitrombótico em dose baixa associado ao tradicional efeito antiplaquetário da aspirina. Essa foi a estratégia testada no estudo COMPASS(18), um ensaio clínico realizado com 27.395 indivíduos em prevenção secundária e randomizados para receber AAS 10mg/dia isoladamente, Rivaroxabana 5mg 2x/dia isoladamente ou Rivarixabana 2,5mg 2x/dia + AAS 100mg/dia. A estratégia de DVI associou-se a redução de 22% de mortalidade cardiovascular e 42% de AVE em longo prazo quando comparada ao uso isolado de aspirina. Houve, no entanto, aumento de 70% de sangramentos maiores, sem impacto em sangramentos fatais ou intracranianos. O benefício de tal estratégia parece ser mais evidente entre aqueles com doença polivascular, diabéticos ou com ritmo de filtração 30-60mL/min/1,73m².¹⁹

DUPLA E TRIPLA TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Um dos cenários clínicos mais desafiadores é o uso de antiplaquetários no contexto clínico do uso terapêutico de anticoagulantes (pacientes com fibrilação atrial, por exemplo). Foge do escopo desse capítulo discutir a evidência sobre esse tema, no entanto, alguns princípios já claros sobre o tema devem ser mencionados, tendo sido boa parte já assimilada por diretrizes nacionais¹³ e internacionais recentes.²⁰ Assim, fica claro que o uso da DTA parece ser segura, associando-se a menos risco de sangramento que a TTA, devendo a DTA ser considerada estratégia preferencial exceto se risco trombótico elevado. Ainda que se decida por TTA, a mesma deve ter duração máxima de 30 dias, tendo-se extremo cuidado com sangramentos. As drogas preferíveis

nessa combinação são os anticoagulantes orais diretos e o clopidogrel. Após a suspensão da associação por período de 6-12 meses, deve-se manter apenas o anticoagulante, suspendendo-se o antiplaquetário.

Seleção da população para redução de risco residual trombótico

Na falta de biomarcador laboratorial adequado para identificação da população com maior benefício líquido da estratégia, resta-nos o contexto clínico como *gatekeeper* para uso de estratégia mais agressiva. Não há muita dúvida que populações com alto risco de sangramento/baixo risco trombótico devem ter seu tratamento antitrombótico reduzido ao mínimo, bem como aqueles com baixo risco sangramento/baixo risco trombótico devem receber o tratamento padrão. Grande dúvida sempre paira sobre populações com alto risco de sangramento/alto risco trombótico, porém fica claro nesse caso que preponderará o risco de sangramento e as terapias antitrombóticas serão reduzidas conforme esse risco. De fato, apenas entre aqueles com risco de sangramento baixo e risco trombótico elevado é que se pondera a associação de terapias. A diretriz europeia de síndrome coronariana crônica¹² é uma das poucas diretrizes que já contemplam esse cenário clínico com recomendações IIa e IIb para associação de antitrombóticos conforme risco isquêmico alto ou moderado, respectivamente (Tabela 1). As opções terapêuticas disponíveis estão contidas na Tabela 2.

TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção destas no espaço subendotelial. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neoepítotos, tornando-as imunogênicas. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração destas lipoproteínas no plasma.

O padrão alimentar deve ser resgatado por meio do incentivo à alimentação saudável, juntamente da orientação

Tabela 1. Definição de Risco Isquêmico conforme Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Alto risco isquêmico definido como	Moderado risco isquêmico definido como
DAC difusa multiarterial com pelo menos 1 dos seguintes:	Pelo menos 1 dos seguintes:
Diabetes mellitus exigindo medicação	DAC multiarterial/difusa
IAM recorrente	Diabetes mellitus exigindo medicação
Doença arterial periférica	IAM recorrente
DRC com TFGe 15–59 ml/min/1.73 m ²	Doença arterial periférica
	DRC com TFGe 15–59 ml/min/1.73 m ²
	Insuficiência cardíaca

Tabela 2. Opções terapêuticas de redução de risco trombótico na doença coronariana crônica.

Droga	Dose	Considerações Clínicas	Ensaio Clínico
Clopidogrel	75mg/dia	IAM prévio ou pós IAM como extensão de DAPT	DAPT CHARISMA
Prasugrel	10mg/dia ou 5mg/dia se peso<60Kg ou idade>75 anos	Pós angioplastia por IAM como extensão de DAPT	DAPT
Ticagrelor	60mg 2x/dia	IAM prévio ou pós IAM como extensão de DAPT	PEGASUS THEMIS
Rivaroxabana	2,5mg 2x/dia	Após 1 ano de IAM, DAC documentada de alto risco vascular	COMPASS

sobre a seleção dos alimentos, o modo de preparo, a quantidade e as possíveis substituições alimentares, sempre em sintonia com a mudança do estilo de vida.

A importância dos lipídeos na formação e progressão da aterosclerose torna o uso de hipolipemiantes intuitivos no cenário da prevenção secundária. Não há muita discussão sobre a importância de estratégias agressivas direcionadas à redução do LDL colesterol em pacientes portadores de doença coronariana estabelecida. Ainda que haja divergências nas diretrizes acerca das metas de LDL colesterol para essa população (<70mg/dL pela AHA/ACC;²¹ <55mg/dL ou <40mg/dL para recorrência de evento vascular em 2 anos pela ESC;¹² e <50mg/dL pela SBC),²² há pouca disputa sobre o benefício do uso de estatinas de alta potência nessa população almejando pelo menos 50% de redução do LDL colesterol inicial.

ESTATINAS

Até o presente, a redução do LDL-c por inibidores da HMG-CoA redutase ou pelas estatinas permanece a terapia mais validada por estudos clínicos para diminuir a incidência de eventos cardiovasculares. A depleção intracelular de colesterol estimula a liberação de fatores transcricionais e, conseqüentemente, a síntese e a expressão na membrana celular de receptores para captação do colesterol circulante, como o receptores de LDL (LDLR). Assim, a ação das estatinas pode potencialmente influenciar em todo conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com o LDLR, como a LDL, a VLDL e os remanescentes de quilomícrons.

O uso de estatinas de alta potência no contexto da doença coronariana crônica é indisputável. Quer por seu efeito hipolipemiante, bem como por sua ação sobre a placa, trata-se da classe preferencial de droga hipolemiante nesse contexto.

Em metanálise colaborativa²³ incluindo 129.526 indivíduos em 21 estudos comparando uso de estatinas versus controle evidenciou 21% de redução de eventos cardiovasculares maiores associados ao uso de estatinas. Além disso, quando considerados apenas os estudos com doses diferentes de estatinas, incluindo população de mais alto risco de 5 estudos, somando quase 40.000 indivíduos, foi observado que o tratamento com estatinas de mais alta potência comparado com de menor potência associa-se a reduções de 15% de eventos cardiovasculares combinados, 13% de IAM ou morte cardiovascular e 16% de AVE. Foi observado ainda, em população de prevenção secundária, uma redução de 28% de eventos cardiovasculares maiores para cada 1mmol/L (cerca de 38,6mg/dL) de redução de LDL colesterol.

Todas as principais diretrizes nacionais e internacionais são unânimes na recomendação dessa classe de drogas para

todos os pacientes com DAC crônica independente dos valores de LDL colesterol, salvo contra-indicações ou intolerância.

Embora estudos mostrem diferenças na potência das estatinas quanto à sua capacidade de levar à redução do LDL-c, todas foram capazes, em estudos clínicos randomizados, de reduzir eventos e mortes cardiovasculares. Assim, a recomendação é que seja empregada a estatina que estiver disponível no serviço, procurando-se atingir as metas terapêuticas recomendadas, com o ajuste de doses e a eventual associação de fármacos.

Efeitos colaterais são raros no tratamento com estatinas. Dentre estes, os efeitos musculares são os mais comuns e podem surgir em semanas ou anos após o início do tratamento. Variam desde mialgia, com ou sem elevação da Creatinquinase (CK), até a rabdomiólise. A dosagem de CK deve ser avaliada no início do tratamento. Além disso, a avaliação basal das enzimas hepáticas (ALT e AST) deve ser realizada antes do início da terapia com estatina. Durante o tratamento, deve-se avaliar a função hepática quando ocorrerem sintomas ou sinais sugerindo hepatotoxicidade (fadiga ou fraqueza, perda de apetite, dor abdominal, urina escura ou aparecimento de icterícia).

INTENSIFICAÇÃO DE TERAPIA

Considerando os rigorosos alvos direcionados à população com DAC estabelecida, muito se tem estudado sobre terapias adicionais à estatina, bem como os benefícios clínicos do uso dessas terapias para se atingir as metas terapêuticas, ou mesmo, níveis ainda mais reduzidos de LDL colesterol. Duas classes de drogas se destacam nessa finalidade: o ezetimibe e os inibidores de PCSK9 (iPCSK9).

EZETIMIBE

A ezetimibe inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com conseqüente redução do nível plasmático de LDL-c de 10 a 25%.

Seu uso no estudo IMPROVE-IT,²⁴ quando associado a sinvastatina e sendo comparado com esta isoladamente, associou-se a redução significativa de 6,4% de eventos cardiovasculares em uma população após síndrome coronariana aguda em seguimento de longo prazo. O benefício foi mais evidente entre diabéticos e idosos > 75 anos.

A ezetimibe isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas. A ezetimibe

associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa em pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina.

A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal.

INIBIDORES DE PCSK9

Sabe-se que a funcionalidade e o número de LDLR expressos na superfície dos hepatócitos constitui fator determinante dos níveis plasmáticos de LDL. A LDL circulante se liga aos LDLR na superfície do hepatócito, libera seu conteúdo para o endossoma e, posteriormente, o receptor é reciclado de volta à superfície do hepatócito, para captar mais partículas de LDL do plasma. Em condições normais, o LDLR refaz este ciclo aproximadamente 150 vezes, até que seja degradado. A PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDLR. Sintetizada no núcleo celular e secretada pelos hepatócitos, liga-se aos LDLR na circulação, favorecendo sua degradação.

Os iPCSK9 modulam a densidade de receptores de LDL, inibindo a PCSK9, aumentando a densidade desses receptores com consequente aumento de remoção de partículas de LDL e redução média adicional de cerca de 60% de LDL colesterol.

Dois iPCSK9 totalmente humanos foram aprovados no Brasil para comercialização em 2016, o alirocumabe e o evolocumabe. Ambos são aplicados por meio de injeção subcutânea – o alirocumabe a cada 2 semanas, na dose de 75 mg ou 150 mg, enquanto o evolocumabe com injeção de 140 mg, a cada 2 semanas, ou 420 mg, uma vez ao mês.

O uso de evolocumabe em uma população com doença aterosclerótica documentada, resultou em 59% de redução média de LDL colesterol, com consequente redução de 27% de IAM, 21% de AVE e 22% de revascularizações em seguimento mediano de 26 meses.²⁵ Interessante observar que subanálise desse mesmo estudo apontou para reduções consistentes de risco de eventos, mesmo entre aqueles com níveis de LDL colesterol < 20mg/dL.²⁶

Resultados semelhantes foram observados com o uso de alirocumabe. Seu uso em uma população após IAM entre 1 e 12 meses da inclusão no estudo, resultou em redução de 15% de eventos combinados e 15% de mortalidade geral em tempo mediano de seguimento de 2,8 anos.²⁷ Maior benefício absoluto na redução de eventos foi observado entre aqueles com LDL colesterol maior ou igual a 100mg/dL.

EICOSAPENTE DE ETILO

A maior parte da evidência disponível na redução de risco residual lipídico direciona-se à redução de LDL colesterol. Boa parte das terapias direcionadas à redução de triglicérides ou elevação de HDL colesterol não resultaram em benefício clínico sólido. Entretanto, recentemente o uso de EPA (ácido eicosapentanóico) purificado em altas doses foi testado em uma população com doença aterosclerótica estabelecida ou de alto risco cardiovascular em uso de estatinas e triglicérides 135-499mg/dL. O uso de eicosapente de etilo 2g 2x/dia associou-se a redução de 25% de eventos cardiovasculares

e 20% de mortalidade cardiovascular comparado a placebo em seguimento de 4,9 anos.²⁸

Diretrizes nacionais e internacionais já contemplam o uso de ezetimibe ou iPCSK9 para se atingir metas terapêuticas adicionados a terapia com dose máxima tolerada de estatinas. Diretrizes internacionais mais recentes também consideram o uso de eicosapente de etilo como recomendação IIb para risco residual lipídico.²⁹

Uso de Inibidores de Enzima Conversora da Angiotensina e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (IECA/BRA)

Entre os pacientes com doença arterial coronariana crônica e Diabetes Mellitus, recomenda-se o uso de IECA e BRA, visto que alguns estudos evidenciaram redução de mortalidade cardiovascular neste grupo de pacientes.

No estudo HOPE,³⁰ por exemplo, 3577 pessoas com diabetes mellitus e doença cardiovascular e ao menos um outro fator de risco (que não fosse proteinúria ou insuficiência cardíaca) foram randomizados para receberem ramipril ou placebo. Este estudo foi encerrado precocemente, depois de 4,5 anos, devido aos consistentes benefícios demonstrados pelo ramipril, que reduziu o risco de infarto agudo do miocárdio em 22%, acidente vascular cerebral em 33% e mortalidade cardiovascular em 37%, sendo importante salientar que estas reduções foram independentes de modificações na pressão arterial.

Em grupos particulares de pacientes com DAC, como por exemplo os pós infarto agudo do miocárdio³¹ e os com fração de ejeção reduzida³² o uso de IECA/ BRA faz-se ainda mais importante.

Mesmo em pacientes não diabéticos e naqueles com fração de ejeção normal, estudos demonstraram a eficácia dos IECA na redução da mortalidade cardiovascular em portadores de DAC. No estudo EUROPA,³³ 12218 pacientes foram randomizados para receberem perindopril ou placebo. O tempo médio de seguimento foi de 4,2 anos e o desfecho primário foi mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou parada cardíaca. Neste trabalho, houve uma redução do risco relativo (RRR) de eventos de 20% com o perindopril, sendo que este benefício foi consistente em todos os subgrupos pré-definidos. No EUROPA, demonstrou-se que 50 pacientes precisaram ser tratados por um período de 4 anos para se prevenir um evento cardiovascular maior.

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados publicada em 2017 incluiu 24 estudos e confirmou os benefícios dos IECA quando comparados a placebo, porém não demonstrou significância estatística na redução de mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular, IAM e AVC quando os comparou a controles ativos, em especial a grupos que utilizaram bloqueadores dos canais de cálcio.³⁴

Considerando todos esses dados, evidências da literatura sugerem que o tratamento com IECA/BRA, ao lado de outras medicações preventivas, deve ser considerado em todos os pacientes com doença arterial coronariana, e de forma particular nos diabéticos e naqueles com fração de ejeção reduzida.

Em relação ao uso de IECA, a diretriz brasileira de Doença Coronária Estável publicada em 2014 recomenda: 1) De rotina, quando há disfunção ventricular, e/ou insuficiência cardíaca e/ou diabetes (Grau de recomendação, I Nível de evidência

A); 2) De rotina em todos os pacientes com DAC (Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B).

Os bloqueadores do receptor de angiotensina são alternativa para os pacientes que não toleram iECA, já que nenhum estudo foi realizado com esse grupo de fármacos na doença coronária estável. Em outras situações, não há benefício que se acresça comparado aos iECA, que reduzem infarto.

TERAPIAS DIRECIONADAS AO RISCO RESIDUAL METABÓLICO

Uso de iSGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors)

A primeira classe de antidiabéticos que demonstrou benefícios em desfechos cardiovasculares foi a dos iSGLT2. No estudo EMPA-REG,³⁵ a empagliflozina reduziu os eventos cardiovasculares em 14%, em pacientes com Diabetes Mellitus e doença cardiovascular estabelecida, o que foi devido principalmente a uma redução significativa da mortalidade cardiovascular (3.7% versus 5.9%; 38% de RRR). Esta droga também reduziu a mortalidade por todas as causas (5.7% versus 8.3%; 32% de RRR), hospitalizações por insuficiência cardíaca (2.7% versus 4.1%; 35% de RRR), e progressão para doença renal crônica (12.7% versus 18.8%; 39% de RRR).

Estudos adicionais com iSGLT2 (CANVAS³⁶ e CREDENCE³⁷ para canagliflozina, e DECLARE –TIMI 58³⁸ para dapagliflozina) confirmaram os efeitos protetores em relação à função renal e à insuficiência cardíaca desta classe de drogas. Em contrapartida, somente o CREDENCE reproduziu a redução de mortalidade cardiovascular, o que pode ser parcialmente explicado pela diferença nas características basais e no risco cardiovascular absoluto entre os diferentes estudos. Enquanto todos os pacientes recrutados no EMPA-REG tinham doença cardiovascular pré-existente, esta condição estava presente em apenas 65.6% dos pacientes no CANVAS e 40.6% dos pacientes no DECLARE -TIMI 58.

Uma meta-análise³⁹ de estudos em proteção cardiovascular com iSGLT-2 sugeriu que o benefício de redução de desfecho combinado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foi restrito aos pacientes com doença cardiovascular pré-existente. Em contrapartida, a proteção renal e para insuficiência cardíaca foi similarmente encontrada em pacientes com ou sem doença cardiovascular.

Uso de agonistas dos receptores GLP-1

Outra classe de antidiabéticos reportando proteção cardiovascular é a dos aGLP-1, embora estudos mostrem discrepância em relação à proteção cardiovascular, para os diferentes aGLP-1. O estudo ELIXA,⁴⁰ por exemplo, foi o primeiro a relatar que o aGLP-1 lixisenatide não teve impacto nos desfechos combinados em 6068 pacientes, após a ocorrência de síndrome coronariana aguda. Em um segundo estudo, o LEADER,⁴¹ a liraglutida ocasionou redução de 13% no risco relativo dos desfechos combinados (13.0% versus 14.9%) e de 22% de morte cardiovascular (4.7% versus 6.0%) em 9340 pacientes com doença cardiovascular estabelecida, ou alto risco para a mesma. Já no SUSTAIN-6⁴² 617 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes), que foi realizado com 3297 pacientes, a semaglutida gerou uma RRR de 26% nos desfechos combinados, mas não na mortalidade cardiovascular.

Com base nestes estudos, consensos das sociedades internacionais⁴³ recomendaram o uso tanto de um a-GLP1 quanto de um iSGLT2 para pacientes com alto risco cardiovascular, a despeito do nível de hemoglobina glicada dos mesmos, visto que eles demonstraram melhora dos desfechos cardiovasculares. Se o paciente possuir insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, o uso do i-SGLT2 é preferido.

TERAPIA ANTIINFLAMATÓRIA

Eventos cardiovasculares recorrentes ocorrem com frequência, apesar do controle de fatores de risco convencionais (por exemplo, intervenção no estilo de vida, níveis pressóricos, LDL colesterol e controle glicêmico). A inflamação crônica em curso é um promotor importante para o risco de eventos cardiovasculares recorrentes, sendo que o marcador mais amplamente utilizado desta cascata de sinalização é a PCR ultrasensível.

O estudo CANTOS⁴⁴ provou a hipótese de que seria possível intervir na inflamação crônica, reduzindo risco cardiovascular. Entretanto o Canakinumab (anticorpo monoclonal contra interleucina 1-beta) não foi incorporado ao tratamento rotineiro dos pacientes com SCC.

A colchicina atualmente é a medicação que pode ser considerada em nosso meio para abordagem desse risco residual. Os resultados do estudo LoDoCo2⁴⁵ sugerem a colchicina como uma nova opção para a prevenção eventos cardiovasculares a longo prazo em pacientes com SCC. Entretanto, ainda são necessárias novas evidências, incluindo o reconhecimento de grupos específicos que podem se beneficiar mais da utilização da medicação.

CONCLUSÃO

O uso da terapia medicamentosa para redução de risco cardiovascular no contexto da SCC é fundamental. O bom manejo da terapia consiste no uso de terapias consagradas associadas a novas terapias para redução de risco residual em situações específicas, quando apropriado.

As reduções da mortalidade e dos eventos cardiovasculares na doença coronária crônica amparam-se sobre um amplo arsenal terapêutico. As recomendações atuais perpassam o uso de AAS na prevenção secundária, bem como o da dupla antiagregação plaquetária após um episódio de infarto agudo do miocárdio ou após intervenção coronária percutânea. O uso de estatinas de alta potência deve ser universal na doença coronária, podendo ser associado à ezetimibe ou ao iPCSK9 para que metas rigorosas sejam atingidas. O emprego de anticoagulantes na DAC é amplamente debatido, porém seu benefício ocorre à custa de maiores incidências de hemorragias. O benefício do bloqueadores do SRAA em indivíduos com DAC sem insuficiência cardíaca é especialmente indicado em pacientes pós-infarto do miocárdio, com diabetes e/ou hipertensão arterial. As utilizações de iSGLT2, AR GLP1 e colchicina destacam-se como potenciais alvos terapêuticos na diminuição dos desfechos cardiovasculares nessa população, com resultados promissores.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*. 2002;360(9326):2-3.
2. Mortensen MB, Blaha MJ, Nordestgaard BG. Eligibility and Preventive Potential for New Evidence-Based Cardiovascular Drugs in Secondary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):209-15.
3. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113-31.
4. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
5. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
6. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, Elveback LR, Smith HC, Bardsley WT, et al. A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med*. 1982;307(2):73-8.
7. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J, King SB, 3rd, Douglas JS. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation*. 1984;69(4):721-7.
8. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
9. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392(10151):940-9.
10. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032-42.
11. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2414-27.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
13. Serrano CV Jr, Soeiro AM, Leal T, Godoy LC, Biselli B, Hata LA, et al. Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):111-34.
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
15. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-20.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
17. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66.
18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
19. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271-80.
20. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
21. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e143.
22. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 1):1-31.
23. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
26. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-71.
27. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
28. Bhatt DL, Steg PG, Miller M. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl. Reply. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1678.
29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
30. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
31. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97(22):2202-12.
32. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
33. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
34. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:j4.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
36. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond

- N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
37. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
38. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
39. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9.
40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
42. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
43. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-93.
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
45. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47.

TRATAMENTO CLÍNICO: PARA REDUÇÃO/CONTROLE DE SINTOMAS

OPTIMAL MEDICAL THERAPY: FOR SYMPTOMS CONTROL



Clique para acessar
o Podcast

Nilson Tavares Poppi¹ 

1. Instituto do Coração (Incor),
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, Divisão
Clínica, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44,
AB, Bloco 2, São Paulo-SP, Brasil,
CEP: 05403-000.
nilsonpoppi@gmail.com

RESUMO

Um dos principais objetivos do tratamento da doença arterial coronária crônica é melhorar a qualidade de vida, através do controle dos sintomas de angina, que muitas vezes são limitantes. Para realizar tal tarefa, o médico deve oferecer ao paciente o que chamamos de tratamento clínico otimizado, que contempla orientações sobre mudanças no estilo de vida, controle dos fatores de risco e comorbidades, tratamento farmacológico e, em casos selecionados, revascularização miocárdica. O tratamento medicamentoso inicial geralmente consiste de uma ou duas classes de drogas antianginosas, além de medicamentos para prevenção secundária. Uma parcela significativa dos pacientes não alcança o objetivo de controlar satisfatoriamente os sintomas de angina, muitos dos quais por não receberem um tratamento medicamentoso realmente otimizado, com doses máximas toleradas dos antianginosos, em terapia combinada, de acordo com o perfil individual de cada paciente. Há evidências robustas que indicam que todas as classes de antianginosos utilizadas têm eficácia semelhante no tratamento da angina e da isquemia miocárdica e que, no entanto, nenhuma delas é capaz de reduzir eventos cardiovasculares, com exceção do uso dos betabloqueadores nos pacientes com disfunção ventricular ou infarto do miocárdio recente. Não há definição de qual medicamento ou combinação é ótima e não há evidência que sustente o uso dos termos “primeira e segunda linha” no tratamento da angina. Sugerimos, portanto, que a melhor estratégia deve ser individualizada, com a escolha da combinação de antianginosos de acordo com as características clínicas e comorbidades dos pacientes.

Descritores: Doença da Artéria Coronariana; Isquemia Miocárdica; Doenças Cardiovasculares; Terapêutica.

ABSTRACT

One of the main objectives in the treatment of chronic coronary artery disease is to improve quality of life, by controlling the symptoms of angina, which are often limiting. To perform this task, the physician must offer the patient what we call optimal medical therapy, which includes education on lifestyle modifications, control of risk factors and comorbidities, pharmacological treatment and, in selected cases, myocardial revascularization. The initial drug therapy usually consists of one or two classes of antianginal drugs plus secondary prevention medications. A significant proportion of patients do not satisfactorily achieve the goal of controlling the symptoms of angina, many of which for not receiving a truly optimal medical therapy, with maximum tolerated doses of antianginal drugs, in combination therapy, according to the individual characteristics of each patient. There is strong evidence indicating that all classes of antianginals have similar efficacy in the treatment of angina and myocardial ischemia and, nevertheless, none of them reduce cardiovascular events, except for beta-blockers in patients with left ventricular dysfunction or recent myocardial infarction. There is no definition of which drug or combination is optimal, and there is no evidence to support the use of the terms “first- and second-line” drugs in the treatment of angina. We suggest, therefore, that the best strategy should be individualized, choosing the antianginal drug according to the patients’ clinical characteristics and comorbidities.

Keywords: Coronary Artery Disease; Myocardial Ischemia; Cardiovascular Diseases; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A angina pectoris é o principal sintoma associado à síndrome coronária crônica (SCC). No Brasil, estima-se que cerca de 8% da população acima de 40 anos de idade apresente angina,¹ o que corresponde a aproximadamente cinco milhões de indivíduos convivendo com este sintoma no país. O tratamento dos pacientes com doença coronária crônica (DAC) estável tem dois objetivos principais: 1) reduzir eventos cardiovasculares; 2) reduzir/controlar os sintomas de angina e melhorar a qualidade de vida, frequentemente comprometida por episódios frequentes e/ou limitantes, com comprometimento funcional, laboral e psicossocial dos pacientes.²

Com o objetivo de minimizar os sintomas de angina, é importante destacar a importância de estimular mudanças no estilo de vida, atividade física, controle de fatores de risco e comorbidades, adequada informação e educação do paciente, além do tratamento com medicamentos antianginosos e em casos selecionados, revascularização miocárdica.

Embora não haja uma definição universal de tratamento clínico otimizado na SCC, os medicamentos devem ser ajustados às características e preferências dos pacientes, com o objetivo de controlar satisfatoriamente os sintomas e prevenir eventos cardiovasculares, com a máxima aderência dos pacientes e o mínimo de efeitos adversos. O tratamento medicamento inicial geralmente consiste de uma ou duas classes de drogas antianginosas, conforme a necessidade, além de medicamentos para prevenção secundária.

A despeito de várias classes de antianginosos atualmente disponíveis, que podem ser utilizadas inclusive em terapia combinada, aproximadamente 30% dos pacientes mantêm sintomas de angina após anos de seguimento, mesmo quando submetidos aos protocolos de otimização terapêutica de ensaios clínicos randomizados, com ou sem revascularização miocárdica associada.³ Na prática clínica, médicos e consequentemente pacientes, frequentemente se concentram nas possibilidades de tratamentos intervencionistas como angioplastias e cirurgias de revascularização miocárdica, e subestimam a capacidade do tratamento clínico, farmacológico e não farmacológico, em controlar os sintomas. No entanto, há evidências de que importante melhora funcional pode ser alcançada, mesmo em pacientes inicialmente diagnosticados como portadores de angina refratária, subgrupo em que um protocolo de otimização do tratamento clínico medicamentoso, revelou que cerca de 30% dos pacientes deixou de ter angina ou manteve classe funcional CCS I, e cerca da metade melhorou ao menos uma classe funcional depois de três meses.⁴

As últimas diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da DAC, estabelecem estratégias escalonadas para tratamento da angina, recomendando determinadas classes de antianginosos como opções prioritárias em detrimento de outras.⁵⁻⁷ A diretriz brasileira, por exemplo, recomenda o uso de nitratos de ação rápida para o alívio sintomático das crises agudas de angina para todos os pacientes, e para o uso contínuo, indica os betabloqueadores como única opção de primeira linha; bloqueadores de canais de cálcio, trimetazidina, e ivabradina como segunda linha; nitratos de ação prolongada como terceira linha; e alopurinol como quarta linha.⁵ Para justificar esta abordagem, verticalizada,

deveria haver evidências de superioridade dos antianginosos de primeira linha em comparação com os outros de segunda linha, e assim por diante, no que diz respeito à eficácia no controle dos sintomas de angina ou à redução de eventos cardiovasculares. A seguir analisaremos as evidências sobre o uso de cada uma das classes de medicamentos antianginosos disponíveis no Brasil.

BETABLOQUEADORES

Os efeitos antianginosos dos betabloqueadores são decorrentes da redução do consumo miocárdico de oxigênio, através do efeito antihipertensivo, inotrópico e cronotrópico negativo. Adicionalmente aumentam o tempo diastólico, e consequentemente a perfusão coronária.⁸ A dose dos betabloqueadores deve ser ajustada para limitar a frequência cardíaca a 55-60 batimentos por minuto em repouso.⁹ A descontinuação deve ser gradual e não abrupta para evitar efeito rebote.

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) recente ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, os betabloqueadores são capazes de reduzir mortalidade e eventos cardiovasculares,^{10,11} mas o benefício protetor em pacientes com DAC sem IAM prévio ou sem disfunção ventricular é menos estabelecida e carece de ensaios controlados por placebo.¹² Estudos e metanálises têm questionado o benefício prognóstico do uso de betabloqueadores em pacientes após o primeiro ano do IAM.¹³ Embora o papel prognóstico dos betabloqueadores na SCC seja questionável, a sua eficácia em reduzir o número e intensidade dos episódios de angina e isquemia é bem estabelecido.¹⁴ Os principais efeitos colaterais dos betabloqueadores são fadiga, depressão, bradicardia, bloqueio atrioventricular, broncoespasmo, vasoconstrição periférica, hipotensão postural, e disfunção erétil.⁷

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

São medicamentos que comprovadamente melhoram sintomas e isquemia miocárdica. Todas as classes de bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) reduzem os episódios de angina, aumentam a duração do exercício e reduzem o uso de nitroglicerina sublingual em pacientes com angina de esforço.¹⁵ São as drogas de escolha no tratamento da angina vasoespástica, também chamada de angina variante ou de Prinzmetal, juntamente com os nitratos, usadas isoladamente ou em combinação. No entanto, também não demonstraram reduzir eventos cardiovasculares ou mortalidade.^{16,17}

Os BCCs são um grupo heterogêneo de medicamentos que possuem a propriedade farmacológica comum de inibir seletivamente a abertura do canal de cálcio tipo L no músculo liso vascular e no miocárdio, promovendo vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. Os diidropiridínicos (DHP) (amlodipina, nifedipina e felodipina) têm uma maior seletividade vascular e os não-diidropiridínicos (não-DHP) (diltiazem e verapamil) são cronotrópicos e inotrópicos negativos. Ambos os efeitos contribuem para as propriedades antianginosas. Possíveis efeitos adversos dos DHPs são cefaléia, edema periférico e taquicardia reflexa; já os não-DHPs podem ocasionar bradicardia, distúrbios de condução e redução do inotropismo, sendo desaconselhável utilizar estes últimos em pacientes com disfunção ventricular esquerda.¹⁸

NITRATOS DE AÇÃO PROLONGADA

Os nitratos aliviam a angina pelo efeito vasodilatador coronário e periférico, mediado pela ação do óxido nítrico, com redistribuição do fluxo coronário e reduções na resistência vascular sistêmica e pré-carga.¹⁹ Os nitratos de ação prolongada demonstraram melhorar a tolerância ao exercício, o tempo até a depressão do segmento ST e o tempo até o início da angina em pacientes com SCC, embora em estudos com pequeno número de pacientes e seguimento relativamente curto.²⁰

Há, no entanto, limitações e preocupações com relação ao uso dos nitratos de ação prolongada. Quando utilizado por um período contínuo e prolongado, ocorre tolerância e perda de eficácia, o que requer a prescrição de um intervalo livre de nitratos de 10 a 14 horas.²¹ Adicionalmente, a interrupção deve ser gradual e não abrupta para evitar angina de rebote. A terapia de longo prazo com nitratos está associada à disfunção endotelial, por meio do acúmulo de radicais livres de oxigênio, que aumentam a sensibilidade arterial ao sistema simpático e vasoconstritores, como a angiotensina II.²²

Quanto ao impacto em desfechos cardiovasculares, a evidência mais robusta demonstrou uma maior taxa de eventos (morte, infarto não fatal e insuficiência cardíaca) com uso de nitratos de ação prolongada.²³ Por estas razões, a última diretriz brasileira rebaixou o grau de recomendação para estes medicamentos, estabelecendo como opção de terceira terceira linha para o tratamento da angina estável.⁵ Os efeitos colaterais mais comuns são hipotensão, dor de cabeça e rubor. As contraindicações incluem cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, estenose valvar aórtica grave e coadministração de inibidores da fosfodiesterase.²⁴

IVABRADINA

A ivabradina é um inibidor específico da corrente *I_f* nas células do nó sinusal, que reduz a frequência cardíaca, prolonga a diástole e conseqüentemente melhora a relação entre oferta e consumo de oxigênio. A ivabradina não produz efeito na pressão arterial, na contratilidade miocárdica, ou no restante do sistema de condução. Adicionalmente, aumenta a capacidade de exercício e reduz o número de episódios anginosos em comparação com atenolol em pacientes com angina estável. O efeito adverso mais comum, relatado em 14,5% dos pacientes, são os fosfenos, descritos como um aumento transitório da luminosidade em uma área limitada do campo visual que tipicamente ocorre nos primeiros dois meses de tratamento.^{25,26}

O estudo SIGNIFY, ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, com mais de 19.000 pacientes com SCC, frequência cardíaca maior que 70 batimentos por minutos e função ventricular preservada, demonstrou que a ivabradina era capaz de melhorar significativamente ao menos uma classe funcional de angina. No entanto, não foi capaz de mostrar diferença na incidência do desfecho primário composto de morte por doenças cardiovasculares ou IAM não fatal. No subgrupo de pacientes com angina limitante, foi evidenciado um aumento na incidência do desfecho primário.²⁷ No estudo BEAUTIFUL, com pacientes com cardiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda, a ivabradina também não reduziu eventos cardiovasculares, quando comparada ao placebo.²⁸ Não deve ser utilizado em combinação com bloqueadores de canais de cálcio não-DHP pelo risco de bradicardia e fibrilação atrial.⁷

TRIMETAZIDINA

A trimetazidina é um inibidor da oxidação de ácidos graxos que desvia o equilíbrio e aumenta o metabolismo glicolítico, melhorando o uso eficiente de oxigênio.²⁹ Em pacientes com angina estável, a trimetazidina aumenta a reserva de fluxo coronariano, retarda o início de isquemia relacionada ao exercício, e reduz o número de episódios semanais de angina e o consumo de nitrato sublingual. Costuma ser muito bem tolerada e seus efeitos anti-isquêmicos não estão associados a alterações hemodinâmicas (pressão arterial e frequência cardíaca).^{30,31} É contra-indicada na doença de Parkinson, distúrbios do movimento e insuficiência renal avançada.

A eficácia da trimetazidina em reduzir as crises de angina e o uso de nitrato de ação rápida, assim como a isquemia no teste ergométrico, foi documentada em metanálise de ensaios clínicos randomizados, com mais de 1.500 pacientes.³² O estudo ATPCI, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, avaliou mais de 6.000 pacientes com DAC submetidos à intervenção coronária percutânea por um seguimento de aproximadamente quatro anos, e não demonstrou redução na taxa de morte cardiovascular, internação por evento cardiovascular, ou angina recorrente, com o uso da trimetazidina em comparação com o placebo.

RANOLAZINA

A ranolazina é um inibidor seletivo da corrente tardia de sódio, que exerce efeitos benéficos na frequência da angina e no teste de tolerância ao exercício por meio da inibição da sobrecarga de cálcio nos cardiomiócitos, sem alterações substanciais na frequência cardíaca ou na pressão arterial.³³

No estudo MERLIN-TIMI 36, com mais de 6.000 pacientes, no cenário da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, a adição de ranolazina ao tratamento padrão não foi eficaz em reduzir o desfecho primário de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou isquemia recorrente.³⁴ No entanto, no subgrupo com mais de 3.000 pacientes que apresentavam angina estável prévia foi evidenciada melhora significativa nos sintomas de angina e isquemia miocárdica.³⁵ Em outro ensaio clínico de pacientes com diabetes e DAC, que recebiam um ou dois medicamentos antianginosos, a ranolazina reduziu a angina e o uso de nitroglicerina sublingual com boa tolerabilidade em comparação com o placebo.³⁶ No estudo RIVER-PCI, com mais de 2.500 pacientes com angina estável, e revascularização incompleta por angioplastia, a ranolazina não reduziu os desfechos cardiovasculares e nem foi capaz de reduzir os sintomas de angina em um ano.³⁷ As principais preocupações quanto ao uso da ranolazina são o prolongamento do intervalo QT e interação medicamentosa, por ser um potente inibidor do citocromo CYP3A4.

ALOPURINOL

Altas doses de alopurinol (600 mg por dia) foram associadas à melhora dos sintomas de angina e dos parâmetros de isquemia pelo teste ergométrico em poucos e pequenos ensaios clínicos randomizados, com um número bem reduzido de pacientes.^{38,39} É uma opção para o tratamento da angina, desde que bem tolerada, porém ensaios clínicos mais robustos são desejáveis para fundamentar o uso deste medicamento como antianginoso.

TERAPIA ANTIANGINOSA COMBINADA

Para o tratamento clínico medicamentoso otimizado, especialmente nos casos em que a angina tem difícil controle, procuramos utilizar as diferentes classes de drogas antianginosas de forma combinada, em doses máximas toleradas. Independentemente da estratégia inicial, a resposta à terapia antianginosa inicial deve ser reavaliada após 2-4 semanas do início do tratamento.⁷

Um ensaio clínico randomizado com cerca de 800 pacientes comparou verapamil com metoprolol e mostrou eficácia antianginosa semelhante.⁴⁰ Outro estudo revelou que a isquemia induzida pelo exercício é mais eficazmente controlada com anlodipina do que com atenolol, e a combinação de ambos foi ainda melhor.⁴¹ Uma metanálise comparou estudos com betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e nitratos, no tratamento da angina estável. Os betabloqueadores, em comparação com os BCCs, foram mais eficazes em reduzir o número semanal dos episódios de angina e foram menos descontinuados. No entanto, foram poucos os estudos que compararam os nitratos de longa duração com os BCCs ou com os betabloqueadores para tirar conclusões firmes sobre a eficácia relativa de cada uma destas classes.⁴²

Os betabloqueadores podem ser combinados com BCCs DHP ou com nitratos para reduzir a taquicardia induzida por estes últimos, mas com valor clínico incremental incerto.⁴³ O uso combinado de betabloqueadores com BCCs não-DHP, principalmente o verapamil, não é aconselhável, devido ao potencial de agravar a insuficiência cardíaca, e desencadear bradicardia e bloqueio atrioventricular.

A ivabradina mostrou ser não inferior ao atenolol ou à anlodipina no tratamento da angina em pacientes com SCC. A associação de ivabradina ao atenolol proporcionou redução da frequência cardíaca e dos sintomas de angina.⁴⁴ A associação de ivabradina com verapamil ou diltiazem não é recomendada.²⁷

A ABORDAGEM EM “DIAMANTE”

As recomendações das diretrizes para o tratamento da angina estável não consideram as características específicas

dos pacientes ao delinear os fármacos como de primeira, segunda ou terceira linhas. Por exemplo, um paciente com angina, pressão arterial e frequência cardíaca baixas, pela última diretriz européia, deve receber bloqueadores de canais de cálcio DHP e nitratos em baixas doses, e apenas como terceiro ou quarto passo, colocam a possibilidade de administrar trimetazidina ou ranolazina.⁷ Pelo que discutimos neste artigo, nenhuma comparação direta entre os tratamentos de primeira e segunda escolha demonstrou a superioridade de um grupo de medicamentos sobre o outro. As metanálises mostraram que todas as drogas antianginosas têm eficácia semelhante na redução dos sintomas, mas não fornecem evidências de melhora na sobrevida. Desta forma, a abordagem de primeira, segunda e terceira escolhas, proposta pelas diretrizes, é baseada mais em tradição e na opinião de especialistas do que em evidências. Diante de tais considerações, um consenso de especialistas, propôs uma abordagem em “diamante” como sendo mais apropriada do que as recomendações atuais para orientar os médicos na seleção do regime antianginoso mais adequado, levando em consideração os mecanismos fisiopatológicos e comorbidades de base de cada paciente. Assim como na hipertensão, a ideia de uma abordagem em diamante deixa os médicos livres para escolher os antianginosos mais adequados, de acordo com as necessidades do paciente.⁴⁵ Nesta abordagem em diamante, todos os antianginosos ficam em uma mesma linha, para se flexibilizar e individualizar o tratamento de acordo com o paciente, priorizando algumas combinações de medicamentos mais seguras, eficazes e sinérgicas, e alertando para a não utilização de combinações contra-indicadas ou com um perfil de segurança mais preocupante (Figura 1).

CONCLUSÕES

Todas as classes de antianginosos demonstraram eficácia no controle dos sintomas de angina, embora nenhuma comparação direta entre as opções de primeira e segunda linha tenha demonstrado a superioridade de um grupo de medicamentos sobre o outro. Metanálises revelaram que todos antianginosos

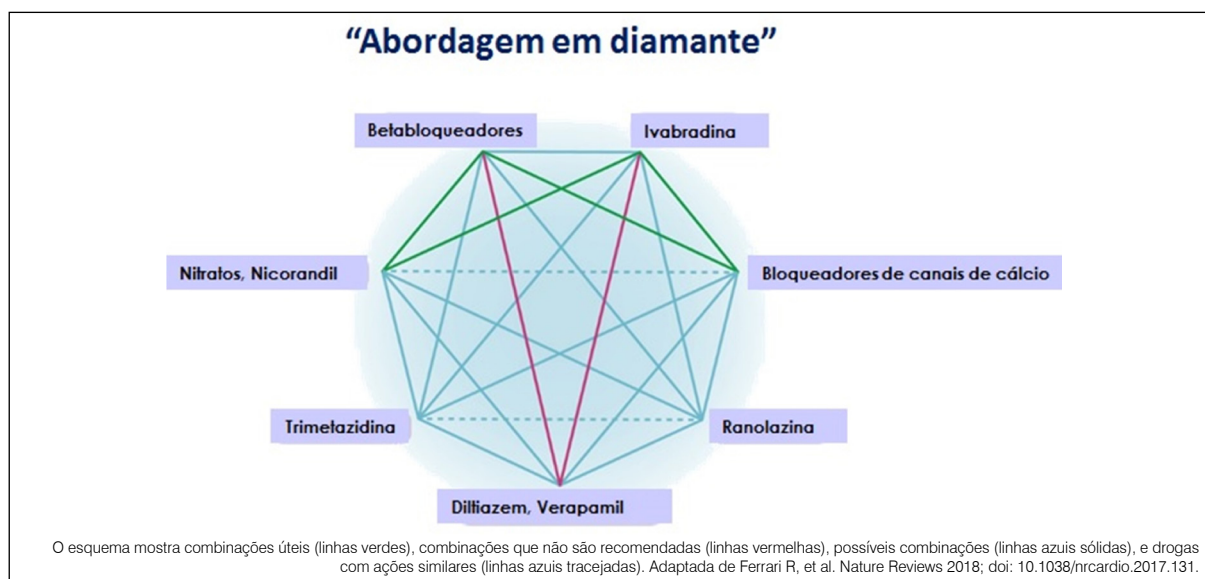


Figura 1. Possíveis combinações de diferentes classes de antianginosos.

têm eficácia similar, porém sem evidências para melhora de sobrevida, exceto no cenário da disfunção ventricular esquerda e durante o primeiro ano após o infarto do miocárdio, onde os betabloqueadores têm impacto bem estabelecido em reduzir a mortalidade. Os antianginosos mais novos, considerados de segunda linha pelas diretrizes, possuem evidência mais robusta e contemporânea quanto à eficácia e segurança, pois avaliaram um número muito maior de pacientes com angina estável e por um período mais prolongado, do que os antianginosos tradicionais, considerados de primeira linha. Desta forma, uma estratégia

individualizada e horizontalizada, que leve em consideração o perfil individual e comorbidades de cada paciente, potenciais interações medicamentosas, efeitos adversos, e disponibilidade dos fármacos, parece mais adequada e racional.

REFERÊNCIAS

1. Alves L, Cesar JA, Horta BL. Prevalence of angina pectoris in Pelotas, south of Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):179-85.
2. Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira AC, Danzi-Soares NeJ, Dourado LO, Poppi NT, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest.* 2014;146(1):73-80.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
4. Dourado LO, Poppi NT, Adam EL, Leite TN, Pereira AD, Krieger JE, et al. The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. *Int J Cardiol.* 2015;186:29-31.
5. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-56.
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44-164.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.
8. Oh PC, Kang WC, Moon J, Park YM, Kim S, Kim MG, et al. Anti-Anginal and Metabolic Effects of Carvedilol and Atenolol in Patients with Stable Angina Pectoris: A Prospective, Randomized, Parallel, Open-Label Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(3):221-8.
9. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26(10):967-74.
10. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
11. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(6):872-81.
12. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral β -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(1):12-20.
13. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2016;354:i4801.
14. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation.* 1994;90(2):762-8.
15. Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, Thadani U, Weidler DJ, Kostuk W, et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J.* 1995;129(3):527-35.
16. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):301-8.
17. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9437):849-57.
18. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-Blockers and Calcium Channel Blockers: First Line Agents. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(4):357-65.
19. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev.* 2010;18(4):190-7.
20. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1993;72(17):1249-56.
21. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2011;146(1):4-12.
22. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1289-95.
23. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology.* 2002;53(4):399-408.
24. Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(4):367-78.
25. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Group II. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2003;107(6):817-23.
26. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, Investigators I. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26(23):2529-36.
27. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1091-9.
28. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a



CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
29. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8.
30. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):171-9.
31. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(3):CD003614.
32. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-5.
33. Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169(4):262-70.
34. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297(16):1775-83.
35. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1510-6.
36. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2038-45.
37. Weisz G, Génèreux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10014):136-45.
38. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7.
39. Rahmani R, Moradi Farsani E, Bahrami S. Ranolazine Versus Allopurinol for Eligible Symptomatic Patients With a History of Angioplasty: Comparative Efficacy Study. *Interact J Med Res*. 2022;11(2):e39778.
40. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J*. 1996;17(1):76-81.
41. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1999;83(4):507-14.
42. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281(20):1927-36.
43. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17(1):96-103.
44. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, Investigators AS. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30(5):540-8.
45. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-32.

TRATAMENTO INVASIVO: BASES PARA A DECISÃO

INVASIVE MANAGEMENT: BASIS FOR DECISION-MAKING

Luhanda Leonora Cardoso
Monti Sousa¹ 
Luís Henrique Wolff
Gowdak¹ 

1. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Luís Henrique Wolff Gowdak
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar,
44 – 10º andar. 05403-900 São Paulo,
SP, Brasil.
luis.gowdak@incor.usp.br

RESUMO

Atualmente, denominamos síndrome coronariana crônica (SCC) o espectro de condições clínicas associadas à presença da isquemia miocárdica e sintomas (angina do peito ou equivalentes), independente do mecanismo causador (doença obstrutiva, disfunção microvascular ou espasmo coronariano). Ainda que a essência do tratamento de pacientes com SCC consista em mudanças do estilo de vida e controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular além de terapia antianginosa em doses maximamente toleradas, os procedimentos de revascularização (cirúrgicos ou percutâneos) têm sua indicação na falha da terapia clínica em oferecer controle sintomático adequado ou nos cenários em que oferecem redução do risco de eventos frente ao tratamento clínico isolado. Aqui, destacam-se os pacientes com lesão no tronco da artéria coronária esquerda, os multiarteriais (especialmente diabéticos ou com elevada complexidade angiográfica), pacientes com ICFer de etiologia isquêmica, aqueles com vaso derradeiro ou lesão proximal do ramo interventricular anterior. A escolha da modalidade de intervenção deve ser pautada em evidências científicas robustas e em consonância com os critérios de adequabilidade propostos pelas diretrizes vigentes. Em linhas gerais, parâmetros clínicos (fragilidade do paciente, presença de comorbidades e análise da função ventricular esquerda, por exemplo), angiográficos (complexidade anatômica) e técnicos (experiência da equipe local e disponibilidade de material) são analisados em conjunto pelo *Heart Team* para tomada de decisão.

Descritores: Doença da Artéria Coronariana; Angina Estável; Revascularização Miocárdica; Angioplastia; Prognóstico; Tomada de Decisão Clínica.

ABSTRACT

The spectrum of clinical conditions associated with the presence of myocardial ischemia and related symptoms (angina pectoris or equivalent), regardless of the causative mechanism (obstructive disease, microvascular dysfunction or coronary spasm) is called chronic coronary syndrome (CCS). Although the essence of the treatment of patients with SCC consists of changes in lifestyle and strict control of cardiovascular risk factors, in addition to antianginal therapy in maximally tolerated doses, surgical or percutaneous revascularization procedures are indicated when medical treatment fails to offer adequate symptoms control or in scenarios in which they provide a reduction in the risk of events compared to clinical therapy alone. Thus, patients with left main disease, multivessel disease (especially diabetics or those with high angiographic complexity), patients with HFref of ischemic etiology, and those with the last remaining patent vessel or proximal lesion of the anterior descending artery should be candidates for intervention. The choice of the intervention modality should be based on robust scientific evidence as proposed by current guidelines. In general terms, clinical parameters (patient frailty, comorbidities, and analysis of left ventricular function, for example), angiographic parameters (anatomical complexity), and technical parameters (experience of the local team and availability of specific devices such as IVUS) are analyzed by the Heart Team in the decision-making process.

Keywords: Coronary Artery Disease; Stable Angina; Myocardial Revascularization; Angioplasty; Prognosis; Clinical Decision-Making.

INTRODUÇÃO

Atualmente, denominamos síndrome coronariana crônica (SCC) ao espectro de condições clínicas associadas à presença da isquemia miocárdica e sintomas (angina do peito ou equivalentes), independente do mecanismo causador (doença obstrutiva, disfunção microvascular ou espasmo coronariano).¹ Note que o diagnóstico sindrômico também inclui aqueles pacientes em que houve controle dos sintomas por otimização do tratamento clínico ou após procedimentos de revascularização. Neste artigo, abordaremos os aspectos básicos que norteiam a tomada de decisão quanto à indicação de tratamento invasivo em pacientes com SCC por doença arterial coronária (DAC) obstrutiva.

Cabe enfatizar que a essência do tratamento de pacientes com SCC consiste em mudanças do estilo de vida e controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular além de terapia antianginosa em doses maximamente toleradas para controle ótimo de sintomas.^{1,2} Isto posto, todas as diretrizes concordam em que as indicações de revascularização miocárdica em pacientes com DAC obstrutiva devem contemplar a melhora sintomática (naqueles com angina persistente a despeito de terapia médica otimizada) ou oferecer melhora prognóstica em relação ao tratamento clínico.^{1,4} Uma vez definida a necessidade de tratamento intervencionista complementar ao tratamento clínico, a discussão recai sobre qual modalidade de revascularização (cirurgia ou percutânea) será oferecida. Em linhas gerais, parâmetros clínicos (fragilidade do paciente, presença de comorbidades e análise da função ventricular esquerda, por exemplo), angiográficos (complexidade anatômica) e técnicos (experiência da equipe local e disponibilidade de material) são analisados em conjunto para tomada de decisão. Não nos esqueçamos, todavia, que ao paciente devem ser dadas todas as informações e explicações necessárias para que também participe desta tomada de decisão. Ainda que haja recomendações explícitas nas diversas diretrizes quanto às indicações para o tratamento invasivo, diante de cenários os mais variados quanto à composição de todos os elementos acima citados (clínicos, angiográficos e técnicos), torna-se necessário a discussão colegiada em que especialistas de todas as áreas envolvidas ofereçam o seu ponto de vista quanto à indicação em discussão, no conceito hoje universalmente aceito de Heart Team.^{5,6}

INTERVENÇÃO PARA CONTROLE DA ANGINA

Angina do peito compromete de forma acentuada a qualidade de vida dos pacientes, determinando limites às atividades corriqueiras e impondo “autolimitação” como mecanismo de evitação das crises de angina. Em pacientes com angina persistente são frequentes os distúrbios do humor como depressão e ansiedade.⁷ Desta maneira, indica-se o tratamento intervencionista para a melhora da qualidade de vida em pacientes com angina limitante à despeito da combinação de agentes antianginosos em doses maximamente toleradas na presença de estenose coronariana hemodinamicamente significativa (isquemia documentada ou FFR $\leq 0,80$ ou iwFR $\leq 0,89$).^{1-4,8}

De fato, diversos estudos clínicos randomizados demonstraram que a revascularização é mais efetiva do que

o tratamento clínico isolado no controle dos sintomas.⁹ Um subanálise do estudo ISCHEMIA mostrou que a melhora na qualidade de vida, inferida por redução de angina, foi superior no grupo intervenção quando comparada ao grupo tratamento clínico isolado nos pacientes com maior frequência de angina pré-procedimento.¹⁰ Por outro lado, exemplificando a dificuldade na demonstração inequívoca do benefício em aumento da tolerância ao esforço (um dos determinantes da qualidade de vida) conferido pela intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com SCC, o estudo ORBITA mostrou que a ICP não promoveu aumento do tempo de exercício além daquele conferido pelo procedimento simulado em pacientes com SCC e estenose coronária grave.¹¹ Outro aspecto, por vezes, negligenciado, é a não correta otimização da terapia antianginosa antecedendo o encaminhamento para ICP.¹² Por se tratar de procedimento invasivo e não isento de riscos e necessidade de medicação adicional (dupla antiagregação plaquetária) pós-intervenção, cabe ao clínico a responsabilidade da otimização da terapia antianginosa valendo-se da combinação de fármacos com mecanismos complementares de ação, antes de imprimir o rótulo de “angina persistente” e encaminhar o paciente à intervenção.¹³ Deve-se também evitar a presunção, em paciente sintomático, de um eventual achado de lesão moderadamente obstrutiva ser o responsável pela isquemia miocárdica e angina, sem a específica avaliação do significado funcional daquela lesão. Isto porque reconhece-se a isquemia miocárdica como uma entidade multifatorial em que a presença de obstrução fixa epicárdica é apenas um dos possíveis mecanismos implicados em sua fisiopatologia;¹⁴ mais ainda, podem coexistir mais de um mecanismo fisiopatológico no mesmo paciente.¹⁵

INDICAÇÕES DE REVASCULARIZAÇÃO PARA REDUÇÃO DO RISCO DE EVENTOS

O impacto prognóstico da revascularização em SCC depende da extensão da coronariopatia e da área de miocárdio sob risco. Dessa forma, apenas os subgrupos com anatomia ou critérios de alto risco para eventos cardiovasculares se beneficiam de procedimentos, como por exemplo pacientes com padrão obstrutivo multiarterial com envolvimento do ramo interventricular anterior (RIVA) proximal, pacientes com acometimento importante do tronco da coronária esquerda (TCE), aqueles com artéria coronária derradeira ou ainda na presença de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) de causa isquêmica.^{1-4,16-22}

Não obstante, podem ser observadas diferenças quanto ao impacto prognóstico de determinada modalidade de intervenção versus o tratamento clínico. Windecker e cols.⁹ conduziram metanálise envolvendo 100 estudos randomizados e mais de 93 mil pacientes com SCC e demonstraram que a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) se associou à redução do risco de morte e infarto do miocárdio versus o tratamento clínico. Por sua vez, impacto prognóstico da ICP só foi obtida com o uso de stents farmacológicos de segunda geração em oposição à angioplastia por balão ou à ICP com stents convencionais (*bare metal*) ou farmacológicos de primeira geração.

Desde os estudos pioneiros da década de 1980, emergiu o conceito de segurança em se adotar uma estratégia conservadora para a maioria dos pacientes, reservando-se

a intervenção para os subgrupos de maior risco de eventos cardiovasculares. Desta época, citamos o clássico estudo CASS em que a mortalidade anual média no grupo cirúrgico não diferiu de maneira significativa daquela do grupo clínico em 5 anos de seguimento (1,1% vs. 1,6%, respectivamente).²³ Mais recentemente, o estudo COURAGE²⁴ valendo-se do tratamento percutâneo chegou ao mesmo resultado, qual seja, o de segurança em se adotar inicialmente a estratégia conservadora e somente encaminhar para intervenção aqueles identificados como de maior risco de eventos, discutidos brevemente a seguir.

Pacientes com lesão no tronco da artéria coronária esquerda (TCE)

Pacientes com lesão significativa no TCE possuem alto risco de óbito devido à extensa área de miocárdio em risco. Nesse cenário, a revascularização miocárdica para fins de prognóstico está indicada na presença de lesão > 50% associada à isquemia documentada ou > 70% independente de outras características.²⁵

Já na década de 1970, a subanálise do subgrupo de pacientes com lesão de TCE > 50% do já citado estudo CASS demonstrou pela primeira vez a superioridade da CRM sobre o tratamento clínico exclusivo na melhora de sobrevida a longo prazo.²⁶ Isto levou a que, por muito tempo, a CRM fosse a única modalidade de intervenção disponível nesta população. No entanto, a rápida evolução da cardiologia intervencionista motivou estudos de comparação entre CRM vs. ICP, permitindo a inclusão da ICP como alternativa ao tratamento cirúrgico.

No estudo SYNTAX, por exemplo, o seguimento de médio e longo prazos dos pacientes com lesão de TCE mostrou taxas semelhantes de MACCE entre as duas estratégias.^{27,28} Resultados semelhantes foram obtidos no estudo PRECOMBAT, ainda que com menor número de pacientes incluídos.²⁹

Recentemente, dois estudos se debruçaram sobre a comparação entre a CRM e a ICP valendo-se de stents de última geração. O estudo NOBLE avaliou a não inferioridade da ICP com stent farmacológico revestido por *biolimus* com polímero biodegradável vs. CRM em pacientes com acometimento de TCE >50% ou FFR < 0,80 e no máximo 3 lesões adicionais não complexas.³⁰ No primeiro ano, as taxas de MACCE foram semelhantes entre as estratégias. No entanto, aos 5 anos, pacientes submetidos à ICP apresentaram maiores taxas de MACCE, especificamente IAM espontâneo e revascularização adicional, sem diferenças nos desfechos mortalidade geral ou cardiovascular e AVC.

O estudo EXCEL, também de não-inferioridade, randomizou 1905 pacientes com lesão de TCE de baixa ou moderada complexidade para ICP com stent farmacológico revestido de *everolimus* com polímero durável *Xience* vs. CRM. Ao contrário do NOBLE, o EXCEL demonstrou a não inferioridade da ICP frente à CRM para o desfecho primário composto de morte por todas as causas, IAM ou AVC (ICP 22% vs. CRM 19%) no seguimento de 3³¹ e 5 anos.³² Metanálise recentemente publicada envolvendo os 4 principais estudos randomizados e 4394 pacientes concluiu que entre os pacientes com doença do TCE e complexidade anatômica coronariana baixa ou intermediária adicional não houve

diferença estatisticamente significativa em morte por todas as causas em 5 anos entre ICP e CABG,³³ fundamentando as recomendações constantes nas diretrizes atuais.¹⁻⁴

Pacientes com padrão obstrutivo multiarterial

A grande variedade da carga aterosclerótica determinando padrões obstrutivos variados (envolvimento uniarterial vs. multiarterial; lesões proximais em vasos maiores vs. lesões distais em vasos secundários) e comprometimento (ou não) da função do ventrículo esquerdo faz com que a simplificação desses padrões sob um único termo para definir a necessidade de intervenção pareça-nos inadequada. Diversos estudos comparam o tratamento intervencionista com o tratamento clínico neste cenário.

O estudo MASS II¹⁶ incluiu 611 pacientes com padrão obstrutivo multiarterial (58% triarterial e 42% biarterial) com FEVE preservada para uma de três estratégias terapêuticas (tratamento clínico vs. ICP vs. CRM). No seguimento de 5 anos, não houve diferença quanto às taxas de mortalidade por todas as causas; no entanto, pacientes submetidos à CRM tiveram uma redução de 44% no desfecho primário composto em relação aos mantidos em tratamento clínico.³⁴ No seguimento de 10 anos, em comparação com a CRM, o tratamento clínico se associou a uma incidência significativamente maior de IAM subsequente, mais alta taxa de revascularização adicional, e maior incidência de morte cardíaca.¹⁶ O estudo COURAGE²⁴ incluiu 2.287 pacientes com evidência objetiva de isquemia miocárdica e DAC significativa (triarteriais em 1/3 da população), randomizados para tratamento clínico com ou sem ICP associada. As taxas cumulativas de eventos primários em 4,6 anos foram de 19,0% no grupo ICP e 18,5% no grupo de terapia médica, diferença sem significância estatística, bem como nos componentes individuais de morte, IAM ou AVE.

Outros estudos compararam o impacto prognóstico da CRM vs. ICP em diversas populações com DAC obstrutiva multiarterial. No já mencionado estudo SYNTAX, o qual incluiu 1800 pacientes com lesão de TCE e/ou padrão obstrutivo triarterial, a taxa de MACCE foi significativamente maior em pacientes tratados por ICP em comparação à CRM no seguimento de 3 anos.³⁵ Entretanto, em pacientes com doença menos complexa (escores SYNTAX < 33 para padrão triarterial ou tercis baixo/intermediário para pacientes com TCE) a ICP passa a ser opção de revascularização aceitável. No estudo FAME 3,³⁶ 1500 pacientes com DAC triarterial foram randomizados para CRM ou ICP guiada por FFR com stents eluidores de *zotarolimus*. O desfecho primário foi a ocorrência dentro de 1 ano de qualquer evento cardíaco ou cerebrovascular adverso maior, definido como morte por qualquer causa, IAM, AVE ou necessidade de nova revascularização. A incidência ao final do primeiro ano do desfecho primário composto foi de 10,6% entre os pacientes submetidos à ICP guiada por FFR e 6,9% entre aqueles submetidos à CRM, achados que não foram consistentes com a não inferioridade da ICP guiada por FFR vs. CRM. Metanálise incluindo 11 estudos randomizados e 11.518 pacientes submetidos à ICP ou CRM confirmaram o benefício do tratamento cirúrgico na redução da mortalidade sobre ICP em pacientes com doença multiarterial, particularmente aqueles com diabetes e maior complexidade coronariana.³⁷

Pacientes com diabetes mellitus e doença multiarterial

Entre os pacientes multiarteriais, o estrato de pacientes diabéticos representa um dos subgrupos de maior benefício prognóstico com o tratamento cirúrgico. No estudo BARI2D,³⁸ entre os 2368 pacientes com diabetes tipo 2 e DAC, naqueles randomizados para CRM a taxa de eventos cardiovasculares maiores foi significativamente menor (22,4%) do que no grupo de terapia medicamentosa (30,5%). O estudo FREEDOM, por sua vez, incluiu 1900 pacientes com diabetes e DAC multiarterial para serem submetidos à ICP com stents farmacológicos ou CRM, tendo como desfecho primário composto a ocorrência de morte por qualquer causa, IAM não fatal ou AVE não fatal.³⁹ Em 5 anos de seguimento, o desfecho primário ocorreu com maior frequência no grupo ICP (26,6%) do que no grupo CRM (18,7%). Metanálise realizada para comparar os dois métodos de revascularização para pacientes com diabetes mellitus com lesões no tronco da coronária esquerda ou doença em múltiplas artérias coronárias confirmou a superioridade da CRM na redução do risco de eventos cardiovasculares incluindo IAM e necessidade de nova revascularização,⁴⁰ tornando-se a modalidade de revascularização preferencial nessa população.

Pacientes com ICFEr

O estudo CASS, ainda na década de 1980, foi o primeiro a sugerir que a CRM poderia melhorar a sobrevivência de pacientes com DAC e FE < 50%.²² Com os grandes avanços no tratamento clínico de pacientes com ICFEr nas últimas décadas, era necessário revisitar o tema. O estudo STICH veio preencher tal lacuna no conhecimento comparando-se o impacto do tratamento cirúrgico em 1212 pacientes multiarteriais (60% deles triarteriais) com FEVE reduzida (< 35%).⁴¹ Ao final do período inicial de acompanhamento (mediana de 56 meses), não houve diferença significativa entre a terapia médica isolada e a terapia médica mais CRM em relação ao desfecho de morte por qualquer causa. Por outro lado, os pacientes submetidos à CRM apresentaram menores taxas de morte por causas cardiovasculares e de morte por qualquer causa ou hospitalização por causas cardiovasculares. Com a extensão do seguimento clínico (mediana de 9,8 anos), a CRM foi superior ao tratamento clínico na redução de morte por todas as causas, morte cardiovascular e hospitalizações por causas cardiovasculares.⁴²

Definido o benefício prognóstico da CRM vs. o tratamento clínico contemporâneo nesta população, restava determinar se a ICP também poderia conferir semelhante benefício. Assim, o estudo REVIVED foi conduzido com a proposta de avaliar o papel da revascularização percutânea vs. o tratamento clínico em 700 pacientes com DAC multiarterial e FEVE < 35% e viabilidade miocárdica documentada em pelo menos 4 segmentos disfuncionais.⁴³ Em uma média de 41 meses, não houve diferença na ocorrência de qualquer evento de desfecho primário entre os grupos ICP (37,2%) e tratamento clínico otimizado (38,0%). A FEVE foi semelhante nos dois grupos aos 6 e 12 meses. Os escores de qualidade de vida aos 6 e 12 meses pareceram favorecer o grupo ICP, mas a diferença diminuiu aos 24 meses.

Pacientes com carga isquêmica > 10%

Fundamentadas nas observações de Hachamovitch e cols.⁴⁴ de que o aumento da carga isquêmica avaliada por medicina nuclear se associava a pior prognóstico nos pacientes mantidos em tratamento clínico, tendo-se identificado um ponto de inflexão ao redor de 10% de carga a partir do qual a intervenção levaria à redução do risco, este número passou a ser considerado critério de indicação para intervenção. Posteriormente, um subanálise do estudo COURAGE incluindo 314 pacientes que realizaram testes seriados de perfusão mostrou que naqueles submetidos à ICP houve maior proporção de pacientes com reduções de pelo menos 5% da carga isquêmica, fato que se associou a menor risco de morte ou IAM.⁴⁵

A necessidade de se testar prospectivamente a hipótese da carga isquêmica como marcador de pior prognóstico levou à concepção do estudo ISCHEMIA.⁴⁶ Desta maneira, 5179 pacientes com isquemia moderada ou grave foram randomizados para uma estratégia invasiva inicial (angiografia e revascularização quando viável) e terapia médica ou a uma estratégia conservadora inicial de terapia clínica isolada e angiografia em caso de falha da terapia clínica. O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardiovasculares, IAM ou hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou parada cardíaca ressuscitada. Os autores não encontraram evidências de que uma estratégia invasiva inicial, em comparação com uma estratégia conservadora inicial, reduziu o risco de eventos cardiovasculares isquêmicos ou morte por qualquer causa em uma média de seguimento de 3,2 anos. Diante dos resultados apresentados, é possível que pacientes com o perfil daqueles incluídos no estudo ISCHEMIA e com boa aderência ao tratamento clínico possam ser inicialmente tratados de forma conservadora. Entretanto, a estratégia invasiva pode ser considerada a qualquer momento no seguimento desses pacientes, seja por falha terapêutica, evento isquêmico agudo ou redução na FEVE. Por essa razão, as Diretrizes Norte-americanas de Revascularização,⁴ publicadas após a divulgação dos resultados do estudo ISCHEMIA, já não mais indicam a intervenção baseada na extensão da carga isquêmica para melhora de prognóstico.

Pacientes com estenose > 50% em artéria coronária derradeira

A artéria coronária derradeira caracteriza-se pela estenose > 50% em um único vaso maior patente, diante da oclusão dos outros dois territórios coronários em seus ramos principais. Ainda que não haja estudos clínicos randomizados especificamente conduzidos em pacientes com vaso derradeiro e estenose > 50% na presença de isquemia documentada ou lesão hemodinamicamente significativa, os autores das principais diretrizes¹⁻⁴ recomendam a abordagem invasiva para melhoria de prognóstico, destacando, todavia, que o nível de recomendação é baseado na opinião de especialistas. A caracterização desta população pode ser vista em um estudo de coorte britânico em que, dos mais de 500 mil pacientes do banco de dados, 2432 foram submetidos à ICP em vaso derradeiro.⁴⁷

Tais pacientes eram mais idosos, tinham mais comorbidades e maior prevalência de disfunção sistólica ventricular esquerda moderada a grave do que aqueles submetidos à ICP em vaso não derradeiro. Esse grupo também apresentou maior mortalidade durante a internação hospitalar (12% vs. 1,5%), em 30 dias (15% vs. 2%, $P < 0,001$) e em um ano (24% vs. 5%, $P < 0,001$), mostrando o perfil de muito alto risco cardiovascular dessa população, mesmo submetida à intervenção.

Pacientes com acometimento proximal do ramo interventricular anterior

A presença de lesão obstrutiva proximal do ramo interventricular anterior (RIVA) aumenta a taxa de mortalidade em 5 anos em pacientes mantidos em tratamento clínico em comparação aos pacientes submetidos à intervenção. Em uma revisão sistemática conduzida por Yusuf e cols.⁴⁸ a partir de 7 estudos randomizados comparando o impacto da cirurgia de revascularização miocárdica vs. tratamento clínico em pacientes com angina estável e sintomas adequadamente controlados, a mortalidade em 5 anos em pacientes mantidos em tratamento clínico aumentou de 8,3% naqueles sem doença proximal do RIVA para 14,6% entre os com envolvimento proximal do RIVA. Em pacientes com padrão obstrutivo triarterial, a presença de lesão proximal do RIVA novamente aumenta o risco de morte em 5 anos (de 14,5% para 19,1%). O estudo MASS I,⁴⁹ não obstante ter sido realizado na era da angioplastia por balão e sem dispor dos efetivos medicamentos atualmente em uso na prevenção secundária em pacientes com DAC, demonstrou que a abordagem terapêutica mais agressiva com cirurgia de revascularização inicial para pacientes com estenose proximal importante do RIVA associou-se à menor incidência de eventos adversos a médio prazo do que a angioplastia coronária ou tratamento médico.

CONCLUSÃO

A indicação de revascularização do miocárdio como complemento ao tratamento clínico, bem como a escolha da modalidade de intervenção (ICP ou CRM) deve ser pautada em evidências científicas robustas e em consonância aos critérios de adequabilidade propostos pelas diretrizes vigentes. Na maior parte dos casos, a revascularização será indicada por sintomas, ficando o benefício prognóstico restrito aos grupos com anatomia de alto risco e/ou disfunção ventricular. Carga isquêmica $> 10\%$ do VE está sendo revista como elemento isolado na definição de intervenção para fins prognósticos (Figura 1).

A complexidade angiográfica pode ser avaliada de forma objetiva pelo Syntax Score I, a fim de prever o grau de dificuldade e a chance de sucesso com a ICP. A avaliação dos leitos distais quanto a factibilidade técnica para a confecção de enxertos deve ser discutida em conjunto com o cirurgião cardiovascular, antecipando-se a completude (ou não) da revascularização. Obviamente, análise cuidadosa das características clínicas do paciente em discussão como idade avançada, fragilidade e funcionalidade, presença e gravidade de comorbidades permitem uma estimativa do risco da intervenção vs. o benefício antecipado.

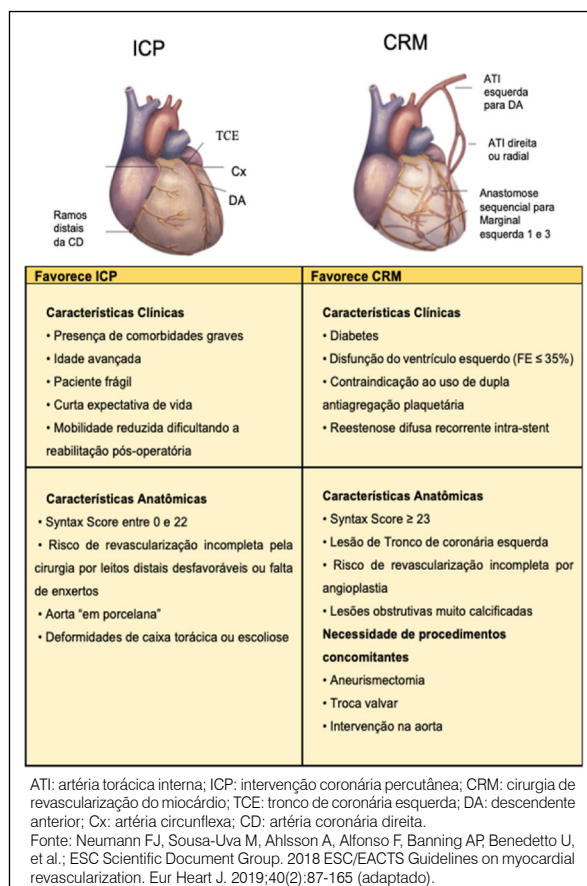


Figura 1. Critérios clínicos e anatômicos para tomada de decisão entre os métodos de revascularização.

Escores de risco cirúrgico foram desenvolvidos com o objetivo de estimar a mortalidade operatória e devem ser ferramenta de rotina na prática clínica. Ao se considerar a indicação de tratamento percutâneo em lesões complexas ou de alto risco (TCE ou tentativa de recanalização de oclusão total crônica), há que se avaliar a disponibilidade de matérias especiais a esse cenário, além da experiência do Cardiologista Intervencionista na realização desses procedimentos. Igualmente, na indicação da CRM, as taxas de morte e complicações da equipe cirúrgica local devem estar disponíveis, permitindo sua comparação com aquelas taxas antecipadas para procedimentos de semelhante complexidade e risco. Tendo em vista que tanto a subutilização, quanto a indicação inadequada de revascularização miocárdica, associam-se à elevada morbimortalidade, cabe ao *Heart Team* a tomada de decisão compartilhada e individualizada de casos complexos e/ou duvidosos, após análise atenta de todos os elementos acima elencados que ajudam no tantas vezes desafiador processo de tomada de decisão no paciente com síndrome coronariana crônica.⁵⁰

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS



- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
- Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(Suppl 2):1-56.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e18-114.
- Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr, et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(32):2510-8.
- Dourado LOC, Pereira AC, Poppi NT, Cavalcante R, Gaiotto F, Dallan LAO, et al. The role of the heart team in patients with diffuse coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(7):584-91.
- Geovanini GR, Gowdak LHW, Pereira AC, Danzi-Soares N de J, Dourado LOC, Poppi NT, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2014;146(1):73-80.
- Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR Jr, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(Suppl 1):1-81.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
- Mark DB, Spertus JA, Bigelow R, Anderson S, Daniels MR, Anstrom KJ, et al. Comprehensive quality-of-life outcomes with invasive versus conservative management of chronic coronary disease in ISCHEMIA. *Circulation*. 2022;145(17):1294-307.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40.
- Borden WB, Spertus JA, Mushlin AI, Roe MT, McCoy LA, Redberg RF. Antianginal therapy before percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):436-43.
- César LAM, Mioto BM. How and when to revascularize patients with chronic coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2020;308:26-7.
- Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2018;138(14):1463-80.
- Young A, Garcia M, Sullivan SM, Liu C, Moazzami K, Ko YA, et al. Impaired peripheral microvascular function and risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1801-9.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
- Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*. 2001;142(1):119-26.
- Rodríguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodríguez Alemparte M, Delacasa A, et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):582-8.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1117-24.
- Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*. 1985;312(26):1665-71.
- Myers WO, Davis K, Foster ED, Maynard C, Kaiser GC. Surgical survival in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Ann Thorac Surg*. 1985;40(3):245-60.
- Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68(5):939-50.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
- Lee PH, Ahn JM, Chang M, Baek S, Yoon SH, Kang SJ, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1233-46.
- Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, et al. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol*. 1981;48(4):765-77.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1325-34.
- Park DW, Ahn JM, Park H, Yun SC, Kang DY, Lee PH, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT Trial. *Circulation*. 2020;141(18):1437-46.
- Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395(10219):191-9.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
- Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after pci or cabg for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820-30.
- Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10318):2247-57.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of

3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(9):1082-9.

35. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2125-34.
36. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2022;386(2):128-37.
37. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-48.
38. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
39. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
40. Xin X, Wang X, Dong X, Fan Y, Shao W, Lu X, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stenting compared with bypass grafting in diabetic patients with multivessel and/or left main coronary artery disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):7268.
41. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
42. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
43. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1351-60.
44. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
45. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
46. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407.
47. Shoib A, Rashid M, Kontopantelis E, Sharp A, Fahy EF, Nolan J, et al. Clinical characteristics and outcomes from percutaneous coronary intervention of last remaining coronary artery: An analysis from the British Cardiovascular Intervention Society Database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(9):e009049.
48. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
49. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1600-5.
50. Iqbal J, Serruys PW, Taggart DP. Optimal revascularization for complex coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):635-47.

REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: NOVAS ABORDAGENS CIRÚRGICAS

CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY: NEW SURGICAL APPROACHES

Luiz Augusto F. Lisboa¹ 
Marco Antonio P. Oliveira^{2,3} 

1. Instituto do Coração (Incor),
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, Divisão
de Cirurgia Cardiovascular, São Paulo,
SP, Brasil.

2. Hospital Beneficência Portuguesa
de São Paulo, Divisão de Cirurgia
Cardiovascular, São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 -
2º andar sala 11.
São Paulo – SP, Brasil.
luiz.lisboa@incor.usp.br

RESUMO

Em abril de 1968, Renee Favaloro publicou a primeira série de cirurgias de revascularização miocárdica. Ao longo dos anos, desde essa publicação histórica, a cirurgia de revascularização miocárdica foi entusiasticamente adotada por cirurgiões cardíacos em todo o mundo. Atualmente, de acordo com os dados mais recentes dos registros brasileiros e do banco de dados americano da *Society of Thoracic Surgeons*, a maioria dos procedimentos de cirurgia cardíaca em adultos são operações de revascularização do miocárdio. Nas cinco décadas desde o procedimento inicial de Favaloro, a cirurgia de revascularização miocárdica testemunhou mudanças e evoluções substanciais. Melhorias técnicas e tecnológicas contínuas tornaram a operação mais segura e menos invasiva. A cirurgia sem circulação extracorpórea, por miniacesso, com maior número de enxertos arteriais, a revascularização híbrida e a cirurgia com assistência robótica representam o extremo da evolução do procedimento originalmente descrito em 1968. Todas essas novas técnicas compartilham a questão do aumento da complexidade técnica e logística, além de evidências de suporte e aplicabilidade mais limitadas em comparação com a operação padrão. Entretanto, essas técnicas têm se desenvolvido de maneira segura e menos agressiva, tornando-se mais atrativa para os pacientes com doença arterial coronariana e que necessitem de tratamento cirúrgico. Neste artigo, são revisadas as técnicas e fornecido um resumo do estado da arte das diferentes abordagens da cirurgia de revascularização miocárdica.

Descritores: Revascularização Miocárdica; Cirurgia Cardíaca; Doença da Artéria Coronariana.

ABSTRACT

In April 1968, Renee Favaloro published the first series of coronary artery bypass graft surgeries. Over the years since that landmark publication, coronary artery bypass graft surgery has been enthusiastically embraced by cardiac surgeons around the world. Currently, according to the most recent data from Brazilian registries and the American database of the Society of Thoracic Surgeons, most cardiac surgery procedures in adults are coronary artery bypass graft operations. Over five decades since the first Favaloro procedure, coronary artery bypass graft surgery has witnessed substantial changes and evolution. Continuous technical and technological improvements have made the operation safer and less invasive. Surgeries without cardiopulmonary bypass, by miniaccess, with a greater number of arterial grafts, hybrid revascularization, and surgeries with robotic assistance represent the extreme evolution of the procedure originally described in 1968. All these new techniques share the issue of increasing technique and logistics, and more limited evidence of support and applicability compared to standard operations. However, these techniques have been developed in a safe and less aggressive way, making them more attractive for patients with coronary artery disease who need surgical treatment. In this article, the techniques are reviewed and a summary of different state-of-the-art approaches to coronary artery bypass graft surgery is provided.

Keyword: Myocardial Revascularization; Cardiac Surgery; Coronary Artery Disease.

INTRODUÇÃO

A abordagem ideal para a revascularização de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) tem sido foco de múltiplos ensaios clínicos nas últimas décadas. Evidências recentes e robustas consolidaram a cirurgia de revascularização

do miocárdio (CRM) como o procedimento mais eficaz para o tratamento da DAC aterosclerótica avançada, devido ao maior benefício no alívio dos sintomas anginosos, na redução do risco de infarto agudo do miocárdio e melhor sobrevida em longo prazo em comparação com outras terapias.¹⁻⁴

Entretanto, a revascularização miocárdica com a intervenção coronária percutânea (ICP) com stents farmacológicos, por também apresentar bons resultados em médio prazo e por ser um procedimento menos invasivo com menor morbidade e menor tempo de internação, é atualmente o procedimento mais realizado na DAC.^{5,6}

A maioria das CRM é realizada através de esternotomia mediana e com auxílio da circulação extracorpórea (CEC), que mantém a circulação sistêmica e oferta de oxigênio para o paciente, permitindo a parada cardíaca e produzindo assim condições ideais para um tratamento cirúrgico com técnicas mais precisas e reduzindo os efeitos adversos da cirurgia. Essa incisão fornece excelente exposição do coração e ao final do procedimento o esterno é reparado por meio da fixação de fios de aço. Ao longo de décadas de estudo, as técnicas de CRM foram evoluindo consideravelmente como o maior uso de enxertos arteriais, a ampliação da CRM sem CEC, abordagem por miniacesso, cirurgia híbrida e a cirurgia com assistência robótica. Além de novas técnicas cirúrgicas, avanços na anestesia e no pós-operatório vêm proporcionando um tratamento cirúrgico menos agressivo, com redução da morbi-mortalidade, recuperação mais rápida do paciente, menor tempo de internação e retorno precoce para suas atividades diárias.^{7,8}

Diversos cenários tornaram a CRM mais eficaz, mais segura, menos agressiva e, conseqüentemente, mais atrativa, se expandindo na prática clínica para pacientes progressivamente mais idosos, com mais comorbidades e mantendo os mesmos benefícios a longo prazo.

REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM ENXERTOS ARTERIAIS

A CRM é um procedimento em que artérias ou veias autólogas são usadas como enxertos para desviar o fluxo das artérias coronárias obstruídas por placas ateroscleróticas, reestabelecendo o fluxo coronário, aumentando a perfusão miocárdica e corrigindo a isquemia do coração. Desse modo, a CRM é capaz de aliviar a angina protegendo o miocárdio contra as lesões obstrutivas coronárias graves existentes e também de proteger contra a progressão ou da instabilidade dessas placas no futuro.⁹ Essa capacidade da CRM e os seus benefícios são demonstrados em várias situações da DAC avançada, onde evidências robustas e agora com seguimento de longo-prazo trouxeram resultados que nos permitem atualmente guiar com segurança as condutas cirúrgicas.^{2,4,10}

É importante ressaltar que a CRM é um procedimento seguro e muito efetivo, mas seus benefícios em reduzir a incidência de morte súbita, melhorar a tolerância ao esforço físico e a sintomatologia clínica, estão relacionados à prevenção da progressão da DAC e à perviabilidade do enxerto. A escolha do enxerto e seu preparo na revascularização do miocárdio são de extrema importância, pois a patência do enxerto, a curto e longo prazo, está intimamente associada à morbi-mortalidade. Na prática atual, aproximadamente 80% de todos os enxertos são veias safenas, devido à facilidade de retirada e ao menor desafio técnico no manuseio e anastomoses com enxertos de veias safenas em comparação com os enxertos arteriais múltiplos. Entretanto, limitações da CRM com pontes de veia safena tornaram-se aparentes

com o aumento do número de pacientes operados e que voltavam a apresentar angina ou infarto agudo do miocárdio. O estudo desses pacientes mostrou como principais causas do retorno da angina, além da progressão da aterosclerose na artéria coronária, o desenvolvimento de aterosclerose nos enxertos de veia safena.^{11,12} A veia safena quando utilizada como enxerto, e conectada à circulação arterial coronária, sofre proliferação endotelial, e após alguns anos, pode desenvolver doença obstrutiva caracterizada por trombose, hiperplasia da íntima e aterosclerose. Esses três fatores ocorrem, principalmente, entre o quinto e o décimo ano de pós-operatório, tendo como conseqüência, retorno da angina e algumas vezes necessidade de reintervenção.^{13,14}

Ao longo desses anos, importantes mudanças relacionadas à técnica e tipos de enxertos utilizados na revascularização miocárdica têm ocorrido. As vantagens observadas com o uso da ATI esquerda anastomosada na coronária interventricular anterior, mostrando que a ATI pode estar livre de hiperplasia e de doença aterosclerótica em longo prazo, estimularam o maior uso de enxertos arteriais.

Artéria torácica interna

A escolha de enxertos para tratar as obstruções das artérias coronárias tem sido um debate contínuo, desde que o uso de um único enxerto de artéria torácica interna (ATI) provou ter resultados superiores em longo prazo em relação aos enxertos de veias safenas. Na década de 80, vários trabalhos correlacionaram os benefícios clínicos da CRM com a ATI esquerda à sua maior patência em longo prazo. Esses estudos mostraram que os benefícios clínicos estavam associados a patência da ATI esquerda de 85 a 96% em 10 anos, comparado à aproximadamente 50 a 60% da taxa de patência da veia safena.^{15,16} Na década de 90 vários estudos procuraram mostrar os benefícios do uso de ambas ATI na revascularização miocárdica, tanto na redução de eventos cardiovasculares, quanto na maior sobrevida a longo prazo.^{17,18}

No estudo de Buxton et al. a sobrevida em 10 anos foi de 86% para o grupo com duas ATI e de 71% para o grupo com uma ATI ($p < 0,001$); o uso de apenas uma ATI também foi preditor para infarto do miocárdio e reoperação tardia com razão de risco de 1,3 (1,1 – 1,6).¹⁷ No trabalho de Lytle et al. a sobrevida em 12 anos foi de 79% para o grupo com duas ATI e de 71% para o grupo com uma ATI ($p < 0,001$); a maior vantagem com o uso de ambas ATI foi na redução da reoperação tardia (77 vs. 62%, $p < 0,001$), com razão de risco de 4,79 (2,92 – 12,1).¹⁸ Dois estudos de metanálise confirmaram a melhor sobrevida na revascularização miocárdica com ambas as ATI. Na revisão de Taggart et al. a razão de risco foi de 0,81 (IC 95%, 0,70 – 0,94) e na análise de Rizzoli et al. foi de 0,79 (IC 95%, 0,66 – 0,91), mostrando benefícios evidentes na sobrevida tardia, com o uso de ambas ATI.^{19,20} Em outra metanálise de nove estudos observacionais e 15.583 pacientes com seguimento de longo prazo, mostrou que a sobrevida foi significativamente melhor entre pacientes nos quais foram utilizadas ambas ATI quando comparados com os que receberam apenas uma ATI, com uma razão de risco de 0,79 (IC 95%, 0,75-0,84).²¹

Apesar desses estudos com evidências do maior benefício com o uso de enxertos arteriais na CRM e das diretrizes com recomendações para ampliar o uso de enxertos arteriais, a

incidência do uso de múltiplos enxertos arteriais com ambas as ATI e / ou artéria radial permanece baixa.^{22,23} Na prática contemporânea, a grande maioria dos procedimentos de CRM é realizada com a ATI esquerda anastomosada ao ramo interventricular anterior e os demais ramos coronários obstruídos são tratados com enxertos de veia safena para a revascularização completa do miocárdio. Entretanto, existe uma variedade significativa entre diferentes serviços de cirurgia cardiovascular em relação aos enxertos utilizados.

O estudo ART - Arterial Revascularization Trial é o único estudo randomizado que comparou 3.102 pacientes submetidos à CRM com uma vs. duas ATI. A curto prazo os resultados da CRM foram semelhantes com o uso de uma ou duas ATI, com mortalidade em 30 dias de 1,2% em ambos grupos e taxas comparáveis de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, revascularização repetida, embora exista um risco aumentado de infecção esternal com o uso de ambas ATI. O seguimento clínico com dez anos mostrou que não houve diferença entre os grupos com uma ou duas ATI com relação à ocorrência de eventos cardíacos, respectivamente 27,3 vs. 24,9% (razão de risco 0,90; IC95%, 0,79-1,03) ou mortalidade 21,2 vs. 20,3% (razão de risco 0,96; IC95%, 0,82-1,12 $p=0,62$).²⁴ O bom resultado em ambos os grupos pode ser decorrente do uso de enxerto de artéria radial em 20% dos pacientes do grupo que receberam apenas uma ATI, o que pode ter melhorado os resultados nesse grupo, fornecendo um segundo enxerto arterial. Além disso, as altas taxas de adesão à terapêutica clínica ideal para prevenção secundária em ambos os grupos, talvez tenha limitando o aparecimento precoce da doença aterosclerótica e melhorado a patência dos enxertos de veia safena.

Quando a CRM é realizada com as duas ATI, o uso da ATI direita in situ ou livre (anastomosada diretamente na aorta ou em uma configuração Y com a ATI esquerda) permanece uma questão de debate. Glineur D et al. em estudo randomizado com 304 pacientes analisaram a evolução clínica e a patência dos enxertos das ATI in situ vs. composto em Y. No seguimento clínico de 3 anos a patência da ATIE in situ foi de 98,2% e da ATI direita foi de 93,0% (in situ) e 96,5% (composto em Y), $P = 0,1$ sendo comparável entre os enxertos compostos e in situ e não houve diferenças nas taxas de infarto do miocárdio e sobrevida. No entanto, o enxerto composto reduziu significativamente a taxa de necessidade de re-revascularização em sete anos de seguimento, provavelmente devido à revascularização arterial mais completa com enxertos compostos: $3,2 \pm 0,8$ anastomoses distais vs. $2,4 \pm 0,5$ com enxertos in situ ($P < 0,01$).²⁵

Um grande número de evidências clínicas e angiográficas apoia o uso de ambas ATI, em vez de um único enxerto de ATI, associadas aos enxertos de veias safenas adicionais. Particularmente em pacientes jovens (< 65 ou 70 anos) o benefício do uso de ambas ATI é maior. Isso pode ser o resultado da combinação da expectativa de vida mais longa em pacientes mais jovens e curvas de sobrevida divergentes entre uso de uma e duas ATI com seguimento de longo prazo. No entanto, alguns cirurgiões ainda relutam em ampliar o uso de ambas ATI na CRM pelo receio de um risco aumentado de mediastinite ou mesmo infecção superficial de ferida operatória. Esse risco é mais aparente em mulheres, pacientes obesos, diabete melito (particularmente aqueles

com diabete melito mal regulada ou insulino dependente), na presença de insuficiência renal e na doença pulmonar obstrutiva crônica. Para limitar o risco de infecção da ferida operatória ou mediastinite é preferida a dissecação esquelizada, em vez de pediculada, da ATI porque mantém a vasculatura esternal e reduz significativamente o risco de complicações da ferida esternal, principalmente quando ambas as ATI são utilizadas.^{22,23}

Arteria radial

A artéria radial é freqüentemente usada em pacientes nos quais o uso de ambas ATI não é viável ou aconselhável, ou ainda para aumentar o número de enxertos arteriais na revascularização arterial completa. Vários ensaios clínicos randomizados compararam a perviabilidade do enxerto de artéria radial e enxerto de veia safena.^{26,27} Uma metanálise de Cao C et al. com cinco estudos e 1.708 resultados angiográficos disponíveis para análise comparando enxertos de artéria radial ($n = 859$) vs. veia safena (849) na CRM, constatou que em quatro anos os enxertos de artéria radial estavam associados a uma perviedade do enxerto significativamente melhor que os enxertos de veias (respectivamente, 89,9 vs. 63,1%, $p < 0,0001$).²⁸

A artéria radial vem sendo comparada com a ATI direita, como segundo enxerto arterial na CRM. No estudo RAPCO - Radial Artery Patency and Clinical Outcomes, um total de 394 pacientes com menos de 70 anos de idade foram randomizados para receber uma artéria radial ou ATI direita livre. Com seguimento médio de 5,5 anos, as estimativas de Kaplan-Meier de patência do enxerto foram de 89,8 e 83,2%, respectivamente ($P = 0,06$).²⁹ Portanto, foi proposto que a artéria radial fosse usada como alternativa à ATI direita em pacientes com alto risco de mediastinite ou como enxerto para revascularização de ramos coronários com alto grau (>90%) de obstrução arterial, particularmente a artéria coronária direita.

Outro estudo interesse recente avaliou se a artéria radial como um complemento ao uso de ambas ATI seria superior a enxertos de veia safenas adicionais. Foram analisados dois grupos de 275 pacientes ajustados por escore de propensão e com seguimento médio de 10,6 anos, concluíram que a sobrevida em longo prazo em pacientes de baixo risco submetidos à CRM com duas ATI não foi prolongada pelo uso da artéria radial como terceiro enxerto arterial em preferência à veia safena.³⁰ No entanto, Shi WY et al., relataram em uma análise de 262 pares de propensão que a sobrevida em 15 anos foi de 82% entre os pacientes que receberam enxerto radial vs. 72% com enxerto de veia safena como terceiro enxerto ($P = 0,021$).³¹ Essa questão do terceiro enxerto arterial ainda permanece em aberto.

O uso da artéria radial como enxerto na CRM deve ser, preferencialmente, anastomosada em coronárias com alto grau de estenose (> 90%) para evitar competição de fluxo que, de outra forma, poderia levar a um "sinal de espasmo" do enxerto. No estudo RAPS - Radial Artery Patency Study com 440 pacientes, a taxa de oclusão do enxerto de artéria radial foi de 11,8% em pacientes com estenose de 70% a 89% na coronária, mas apenas 5,9% em pacientes com estenose $\geq 90\%$ ($P = 0,03$).³² O cuidado na dissecação da artéria radial, preferencialmente com o pedículo (as veias adjacentes),

juntamente com a irrigação subadvential de vasodilatadores, são etapas úteis para evitar espasmos. O uso da artéria radial após angiografia coronariana com acesso radial deve ser desencorajado devido a um potencial dano endotelial.

REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPOREA

A revascularização do miocárdio sem circulação extracorporeal (CEC) sempre esteve presente na história do tratamento cirúrgico da insuficiência coronária, porém de modo isolado. A partir da década de 80, a CRM sem CEC passou a ser sistematizada e realizada de forma rotineira.^{33,34} Entretanto, o seu uso se expandiu a partir do final da década de 90 com o desenvolvimento de estabilizadores regionais do coração que permitiu maior precisão na realização da anastomose coronário com o coração batendo, bem como a utilização de shunt intracoronário reduzindo o tempo de isquemia miocárdica regional.^{35,36}

Os benefícios da CRM sem CEC, para um seletivo grupo de pacientes, com recuperação mais rápida e menor custo, foram bem demonstrados. A análise do banco de dados da "Society of Thoracic Surgeons" (STS) com 118.140 pacientes operados de revascularização miocárdica mostrou diferença significativa em favor da revascularização miocárdica sem CEC em relação à morbidade (10,62 vs. 14,15%) e também na mortalidade (2,3 vs. 2,9%), quando comparada com a cirurgia com CEC.³⁷ No entanto nesse trabalho, os efeitos em longo prazo da revascularização miocárdica, muitas vezes incompleta, e a taxa de perviabilidade das anastomoses realizadas com o coração batendo, foram pouco estudados.

Vários estudos randomizados compararam a CRM com e sem CEC.^{38,39} A metanálise desses ensaios foram realizadas em diferentes momentos e chegaram a uma conclusão uniforme: CRM sem CEC reduz significativamente as taxas de curto prazo de acidente vascular cerebral e insuficiência renal, mas não reduz o risco de mortalidade ou infarto do miocárdio em pacientes de baixo ou médio risco.⁴⁰ Entretanto, quando avaliada a cineangiogramia pós-operatória, houve mais enxertos ocluídos entre os pacientes operados sem CEC (98 vs. 88%, $p=0.002$), o que pode influenciar negativamente a evolução clínica em longo prazo.⁴¹

Dois dos maiores ensaios contemporâneos CORONARY - CABG Off or On Pump Revascularization Study com 4.752 pacientes, e GOPCABE - German Off Pump Coronary Artery Bypass in Elderly Study com 2.539 pacientes observaram que houve taxas comparáveis em um ano de mortalidade, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência renal necessitando de diálise e re-revascularização. Ambos os estudos mostraram no acompanhamento de cinco anos não haver diferenças na ocorrência de eventos cardiovasculares bem como na sobrevida entre as duas técnicas.^{42,43} Em uma análise recente com 13.226 pacientes, a sobrevida ajustada ao risco em 10 anos foi quase idêntica entre CRM com e sem CEC (72,8 vs. 72,1%, respectivamente; $P = 0,56$), assim como a evolução livre de morte e reintervenção (razão de risco 0,98; IC 95%, 0,92-1,06; $P = 0,23$).⁴⁴

Uma das questões fundamentais da CRM sem CEC continua sendo a experiência e o conhecimento do cirurgião. O estudo ROOBY - Randomized On / Off Bypass relatou resultados significativamente melhores na CRM com CEC

mas foi severamente criticado por causa da experiência surpreendentemente assimétrica na CRM com e sem CEC entre os cirurgiões envolvidos.⁴⁵ Em ensaios que exigiram experiência substancial dos cirurgiões participantes, como CORONARY e GOPCABE, os resultados da cirurgia sem CEC não foram inferiores.^{42,43}

REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO POR MINIACESSO

Na busca de manter os benefícios do tratamento cirúrgico da insuficiência coronária, com técnicas menos invasivas e com menor trauma cirúrgico, tem-se realizado a revascularização do miocárdio com a ATI por minitoracotomia, evitando-se a CEC e a esternotomia total.

O primeiro relato de revascularização do miocárdio por minitoracotomia, foi descrito por Benetti & Ballester em 1995, onde a ATI esquerda foi dissecada com o auxílio do videotoroscópio e anastomosada na artéria coronária interventricular anterior por minitoracotomia anterior esquerda, em dois pacientes.⁴⁶ Subramanian et al. também relataram experiência com revascularização do miocárdio por minitoracotomia, porém com dissecação direta da ATI esquerda, sem o uso do toroscópio.⁴⁷

Uma das principais preocupações dessa nova técnica era a qualidade da anastomose coronária com a ATI, sem CEC e por miniacesso. Problemas na anastomose coronária e necessidade de reoperação precoce entre 10% e 15% dos pacientes, foram descritos por alguns autores no início da experiência.^{48,49} Com o advento de estabilizadores regionais de coronária a anastomose coronária com o coração batendo passou a ser realizada com maior segurança e a revascularização do miocárdio sem CEC com esternotomia total ou por miniacesso passou a ter maior aceitação por parte dos cirurgiões cardiovasculares.

A minitoracotomia para a revascularização do miocárdio é indicada, principalmente, em pacientes com DAC uniarterial não apropriadas para angioplastia ou que apresentam reestenose após colocação de stent. A operação realizada mais frequentemente é a revascularização da artéria coronária interventricular anterior com a ATI esquerda, entretanto lesões isoladas da artéria coronária direita também podem ser abordadas utilizando-se a ATI direita.

Outras indicações são pacientes com doença coronária multiarterial e com alto risco para circulação extracorpórea, que se beneficiariam com anastomose da ATI esquerda com a artéria interventricular anterior, como cirurgia paliativa. Nessa situação, também poderíamos indicar o procedimento "híbrido", onde após a revascularização da artéria coronária interventricular anterior sem CEC e por miniacesso, o paciente seria submetido a angioplastia / stent das outras artérias coronárias com lesões.

A nossa experiência com a cirurgia por miniacesso começou em 1995. Estudamos prospectivamente 120 pacientes portadores de DAC uniarterial, sendo 114 (95,0%) com lesão isolada proximal na artéria coronária interventricular anterior e seis (5,0%) com lesão isolada proximal na artéria coronária direita. Em cinco pacientes (4,2%), houve necessidade da conversão de minitoracotomia para esternotomia total. A cineangiografia pós-operatória imediata foi realizada em 104 (90,4%) dos 115 pacientes que tiveram a cirurgia concluída

pelo miniacesso. A ATI estava pérvia em 102 pacientes (98,1%). Todos os pacientes foram acompanhados por um período de 6 a 42 meses (média de 24,9 meses). Nesse período a probabilidade de evolução livre de eventos cardíacos (infarto agudo do miocárdio, necessidade de angioplastia, reoperação ou óbito) foi de 94,9% e sobrevida de 98,3%.⁵⁰

REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO HÍBRIDA

A revascularização miocárdica híbrida (RMH) tem como estratégia combinar a CRM com a ICP, extraindo o melhor de cada tratamento disponível para oferecer menor trauma cirúrgico e maior benefício aos pacientes portadores de DAC multiarterial. Os benefícios esperados estão relacionados a uma revascularização completa, segura, menos invasiva e com menor morbimortalidade inicial, mantendo-se os bons resultados da cirurgia em médio e longo prazo.⁵¹

A técnica cirúrgica empregada é semelhante à CRM minimamente invasiva com o uso da ATI esquerda na revascularização da coronária interventricular anterior sem CEC e por miniacesso, associada a ICP com stents farmacológicos na revascularização dos demais ramos coronários obstruídos, permitindo a revascularização completa do miocárdio. A cirurgia pode ser realizada por esternotomia parcial inferior ou minitoracotomia. A justificativa para a escolha da RMH em vez da ICP ou da CRM clássica decorre das hipóteses de que o enxerto da ATI esquerda anastomosada na coronária interventricular anterior contribui com a maior parte da vantagem de sobrevida fornecida pela revascularização do miocárdio (além de ser uma das anastomoses mais favoráveis para serem realizadas sem CEC) e a taxa de reestenose dos ramos coronários que não a interventricular anterior após ICP com stents farmacológicos pode não ser significativamente diferente da taxa de oclusão dos enxertos de veia safena.

A estratégia não é nova. Cirurgiões cardiovasculares e cardiologistas intervencionistas têm realizado esta abordagem combinada desde que a primeira ICP foi posteriormente seguida por uma CRM, principalmente nos casos de síndrome coronariana aguda. Entretanto, no início, essa estratégia não era programada e sim, realizada por necessidade. Na década de 1990, a estratégia híbrida foi definida como a associação da CRM com a ICP em um procedimento combinado e programado, podendo ser realizados simultaneamente em um mesmo procedimento em sala cirúrgica híbrida, ou estagiado (separados por dias). Ainda não há evidências substanciais em ensaios clínicos randomizados para apoiar a disseminação da RMH em oposição à CRM multiarterial.⁵² Apenas pacientes selecionados são considerados candidatos à estratégia híbrida. Em uma análise do banco de dados da *Society of Thoracic Surgeons* com 198.622 pacientes tratados com CRM nos Estados Unidos entre 2011 e 2013, apenas 0,5% foram submetidos à RMH.⁵³ No entanto, devido à eficácia dos stents de nova geração, combinados com técnicas cirúrgicas mais modernas, espera-se que o volume de procedimentos híbridos possa aumentar. Outro fator que pode contribuir para a expansão da RMH é a crescente complexidade dos pacientes encaminhados para o laboratório de hemodinâmica e o aumento do risco cirúrgico de pacientes encaminhados à cirurgia, tornando a abordagem híbrida mais atraente para minimizar os riscos do procedimento.

Recentemente, dois estudos randomizados, *POL-MIDES (HYBRID) Study*, n=200 pacientes e *MERGING clinical trial*, n=60 pacientes, compararam a RMH com a CRM convencional e analisaram a segurança e resultados clínicos dos procedimentos. Não houve diferenças significativas nas taxas de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, sangramento grave ou revascularização repetida entre os grupos, com até 2 anos de seguimento.^{54,55} Entretanto, no estudo *MERGING* a maioria dos pacientes que apresentaram desfechos clínicos maiores (19,3% RMH vs. 5,9% CRM, p = NS) estavam alocados no braço híbrido e os eventos ocorreram ainda no período peri-operatório, entre os dois estágios do procedimento, isto é, antes da ICP.⁵⁵ Isso pode ser um sinal de alerta nessa terapia onde a revascularização cirúrgica é realizada inicialmente de forma incompleta. No seguimento clínico de 5 anos do *POL-MIDES (HYBRID) Study*, os resultados se mantiveram sem diferença estatística na incidência de eventos cardiovasculares maiores e a mortalidade foi semelhante entre os pacientes submetidos à RMH vs. CRM convencional (respectivamente, 6,4 vs. 9,2%; p = 0,69).⁵⁶

Como ainda não há evidências substanciais de ensaios clínicos randomizados em larga escala para apoiar o amplo uso da RMH em oposição à CRM multiarterial ou à ICP, a RMH atualmente está limitada a pacientes com indicações específicas. Os principais critérios para RMH atualmente incluem:

1. *SYNTAX* score baixo ou intermediário (≤ 22), mas com lesão complexa no ramo coronário interventricular anterior não passível de ICP, mas com leito distal passível de revascularização cirúrgica com a ATI esquerda e uma complexidade de lesões residuais no território da coronária circunflexa e/ou direita, viável para ICP e nenhuma contraindicação à terapia antiplaquetária dupla;
2. *SYNTAX* score alto (≥ 33) e com lesão proximal no ramo coronário interventricular anterior, passível de revascularização cirúrgica com a ATI esquerda e uma complexidade baixa ou intermediária das lesões residuais nos territórios da artéria coronária circunflexa e/ou direita, viável para ICP e nenhuma contraindicação à terapia antiplaquetária dupla;
3. Paciente com indicação de CRM que necessitam de revascularização completa, mas com uma múltiplas comorbidades ou fragilidade;
4. Aorta calcificada ou em porcelana onde a manipulação da aorta para CEC ou para anastomose proximal aumentariam as complicações relacionadas à dissecação da aorta ou AVC;

As contraindicações para a RMH incluem a impossibilidade da ICP no território dos ramos coronários circunflexos e/ou coronária direita; e a contraindicação à terapia antiplaquetária dupla.

A RMH pode ser realizada tanto de maneira simultânea em sala cirúrgica híbrida (única etapa) como também estagiada (duas etapas). No procedimento simultâneo a realização da CRM e da ICP ocorre na mesma sala de operação, com a ICP realizada minutos após a CRM. A vantagem é a revascularização completa realizada no mesmo procedimento; a desvantagem fica por conta da necessidade do ataque do antiagregante plaquetário logo após a cirurgia, aumentando o risco de sangramento, além da necessidade de uma sala cirúrgica híbrida. No procedimento estagiado, a ICP e a CRM são realizadas em momentos ou dias distintos. Existe uma tendência em realizar primeiro a CRM e depois a ICP, com a

parede anterior do coração já protegida com o enxerto da ATI esquerda. A desvantagem é a revascularização incompleta na primeira etapa, com risco de eventos isquêmicos no pós-operatório imediato. A melhor forma de realizá-la, entretanto, ainda esta em debate, pois as abordagens possuem vantagens e desvantagens e não há estudos comparativos controlados.

REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM AUXÍLIO ROBÓTICO

O uso da telemanipulação robótica para CRM foi relatados no final da década de 1990. Após uma explosão inicial de entusiasmo, a adoção da cirurgia coronária robótica permanece muito limitada. De acordo com um relatório da *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery*, a tecnologia robótica foi usada em apenas 0,97% de todos os procedimentos de CRM realizados nos Estados Unidos de 2006 a 2012.⁵⁷ A baixa adoção entre os cirurgiões deve-se, provavelmente, ao alto custo do robô associado às suas ferramentas descartáveis necessárias, o maior tempo operatório, a necessidade de treinamento específico e a ausência de uma demonstração clara de melhores resultados.⁵⁸ Hoje, o termo CRM assistida por robótica pode se referir a um número de procedimentos diferentes, como a cirurgia por miniacesso, cirurgia endoscópica ou revascularização híbrida, podendo ser realizados com ou sem CEC.⁵⁹

Atualmente, a operação mais realizada envolve a dissecação robótica da ATI esquerda, com posterior anastomose à coronária interventricular anterior sem CEC e por miniacesso direto (pequena toracotomia esquerda). O interesse neste procedimento foi recentemente renovado pela crescente adoção da revascularização híbrida como descrito anteriormente. A maioria dos centros usam a CRM robótica minimamente invasiva para a parte cirúrgica do procedimento híbrido. A articulação dos instrumentos e a visão estereoscópica fornecida pela tecnologia robótica facilitam a dissecação da ATI esquerda, seguida da abertura do pericárdio e identificação da exata localização da coronária a ser revascularizada, minimizando a extensão da subsequente minitoracotomia.⁶⁰ A curva de aprendizado para CRM robótica assistida parece ser relativamente curta, especialmente naquelas instituições que já têm grande experiência com técnicas de revascularização do miocárdio.⁵⁸

Um passo seguinte em direção à CRM robótica total endoscópica ainda é um procedimento com aplicabilidade muito mais limitada. A CRM robótica total endoscópica é realizada por acessos endoscópicos e sem uma incisão aberta. A CEC é realizada por canulação periférica e a parada cardíaca e proteção miocárdica realizada com um "endo-clamp". A anastomose coronária é realizada inteiramente com o tórax fechado e com instrumentos robóticos.⁶⁰ As taxas de conversão para cirurgia aberta permanecem relativamente alta devido à complexidade da canulação, os desafios de trabalhar inteiramente dentro do espaço intratorácico fechado e uma curva de aprendizado prolongada associada ao procedimento.

A CRM robótica total endoscópica também pode ser realizada com o coração batendo (sem CEC). Nessa situação há o auxílio de estabilizadores miocárdicos endoscópicos específicos. Esses estabilizadores são acoplados nos instrumentos robóticos e facilitam o acesso à parede lateral e inferior do ventrículo esquerdo, proporcionando a oportunidade de uma revascularização mais completa.⁶¹

O uso de anastomose coronária mecânica também pode ajudar a tornar esse procedimento mais consistente e reproduzível. Os resultados dos diferentes tipos de CRM robótica ainda são escassos. É importante notar, no entanto, que a maioria dos relatórios são de séries isoladas de um único centro, em coortes selecionadas de pacientes de baixo risco, com definições heterogêneas, tornando difícil uma comparação direta com a CRM convencional. Uma meta-análise recente sobre dados de CRM robótica total endoscópica de 17 estudos e 3.721 pacientes relataram uma taxa de eventos de 0,8% para mortalidade operatória, 2,2% para infarto do miocárdio e 1,5% para acidente vascular cerebral peri-operatório; 2,9% para necessidade de nova revascularização e enxerto aberto de 94,8% em um acompanhamento médio 10,1 meses.⁶²

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
2. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: The FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):629-38.
3. Howlett JG, Stebbins A, Petrie MC, Jhund PS, Castelvécchio S, Cherniavsky A, et al. CABG improves outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy: 10-year follow-up of the STICH Trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7(10):878-87.
4. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. FAME 3 Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2022;386(2):128-37.
5. Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Yoshikawa Y, et al. Coronary Revascularization in the Past Two Decades in Japan (From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registries Cohort-1, -2, and -3). *Am J Cardiol*. 2021;153:20-9.
6. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(3):308-439.
7. Shahian DM, Torchiana DF, Engelman DT, Sundt TM 3rd, D'Agostino RS, Lovett AF, et al. Mandatory public reporting of cardiac surgery outcomes: The 2003 to 2014 Massachusetts experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):110-24.
8. Mejia OAV, Lisboa LAF, Canejo LF, Arita ET, Brandão CMA, Dias RR, et al. Analysis of > 100,000 Cardiovascular Surgeries Performed at the Heart Institute and a New Era of Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):603-12.
9. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964-76.
10. Mijolevic M, Head SJ, Parasca CA, Serruys PW, Mohr FW, Morice

- MC, et al. Causes of Death Following PCI Versus CABG in Complex CAD: 5-Year Follow-Up of SYNTAX. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):42-55.
11. Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation*. 1983;68(3 Pt 2):111-7.
 12. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):616-26.
 13. Bulkley BH, Hutchins GM. Accelerated "atherosclerosis". A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation*. 1977;55(1):163-9.
 14. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998;97(9):916-31.
 15. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314(1):1-6.
 16. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(2):248-58.
 17. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation*. 1998;98(Suppl 19):111-6.
 18. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(5):855-72.
 19. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358(9285):870-5.
 20. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(5):781-6.
 21. Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation*. 2014;130(7):539-45.
 22. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2019;55(1):4-90.
 23. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e18-e114.
 24. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med*. 2019;380(5):437-46.
 25. Glineur D, Boodhwani M, Hanet C, de Kerchove L, Navarra E, Astarci P, et al. Bilateral Internal Thoracic Artery Configuration for Coronary Artery Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(7):e003518.
 26. Buxton BF, Fuller J. Clinical trials and graft patency data in coronary artery surgery--a 30-year perspective. *Heart Lung Circ*. 2004;13(Suppl 3):S7-S12.
 27. Tatoulis J. Giant leaps in surgical myocardial revascularisation. *Heart Lung Circ*. 2011;20(3):149-56.
 28. Cao C, Manganas C, Horton M, Bannon P, Munkholm-Larsen S, Ang SC, et al. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):255-61.
 29. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, Matalanis G, Horrigan ML, Rosalion A, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(1):60-5.
 30. Benedetto U, Caputo M, Zakkar M, Bryan A, Angelini GD. Are three arteries better than two? Impact of using the radial artery in addition to bilateral internal thoracic artery grafting on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):862-869.e2.
 31. Shi WY, Tatoulis J, Newcomb AE, Rosalion A, Fuller JA, Buxton BF. Is a third arterial conduit necessary? Comparison of the radial artery and saphenous vein in patients receiving bilateral internal thoracic arteries for triple vessel coronary disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(1):53-60.
 32. Desai ND, Naylor CD, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, et al. Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: insight from a randomized trial. *Circulation*. 2007;115(6):684-91.
 33. Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(1):63-6.
 34. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest*. 1991;100(2):312-6.
 35. Halkos ME, Puskas JD. Teaching off-pump coronary artery bypass surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(3):224-8.
 36. Rivetti LA, Gandra SM. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(6):1742-7.
 37. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1282-9.
 38. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2003;348(5):394-402.
 39. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):797-808.
 40. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(4):1031-41.
 41. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004;350(1):21-8.
 42. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2359-68.
 43. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Hilker M, Doenst T, Böning A, et al. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation*. 2019;139(16):1865-71.
 44. Kirmani BH, Holmes MV, Muir AD. Long-Term Survival and Freedom From Reintervention After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Propensity-Matched Study. *Circulation*. 2016;134(17):1209-20.
 45. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med*. 2017;377(7):623-32.
 46. Benetti FJ, Ballester C. Use of thoracotomy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation. Experience in 2 cases. *J Cardiovasc Surg*. 1995;36(2):159-61.

47. Subramanian VA, McCabe JC, Geller CM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: two-year clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(6):1648-55.
48. Alessandrini F, Luciani N, Marchetti C, Gaudino M, Possati G. Early results with the minimally invasive thoracotomy for myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(6):1081-5.
49. Pagni S, Qaqish NK, Senior DG, Spence PA. Anastomotic complications in minimally invasive coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(Suppl 6):64-7.
50. Oliveira SA, Lisboa LA, Dallan LA, Rojas SO, Poli de Figueiredo LF. Minimally invasive single-vessel coronary artery bypass with the internal thoracic artery and early postoperative angiography: midterm results of a prospective study in 120 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(2):505-10.
51. Leyvi G, Dabas A, Leff JD. Hybrid Coronary Revascularization - Current State of the Art. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(12):3437-45.
52. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):85-97.
53. Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, Halkos ME, Puskas JD, Thourani VH, et al. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Circulation.* 2014;130(11):872-9.
54. Gąsior M, Zembala MO, Tajstra M, Filipiak K, Gierlotka M, Hrapkiewicz T, et al. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(11):1277-83.
55. Esteves V, Oliveira MAP, Feitosa FS, Mariani J Jr, Campos CM, Hajjar LA, et al. Late clinical outcomes of myocardial hybrid revascularization versus coronary artery bypass grafting for complex triple-vessel disease: Long-term follow-up of the randomized MERGING clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(2):259-64.
56. Tajstra M, Hrapkiewicz T, Hawranek M, Filipiak K, Gierlotka M, Zembala M, et al. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(9):847-52.
57. Whellan DJ, McCarey MM, Taylor BS, Rosengart TK, Wallace AS, Shroyer AL, et al. Trends in Robotic-Assisted Coronary Artery Bypass Grafts: A Study of The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 2006 to 2012. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):140-6.
58. Patrick WL, Iyengar A, Han JJ, Mays JC, Helmers M, Kelly JJ, et al. The learning curve of robotic coronary arterial bypass surgery: A report from the STS database. *J Card Surg.* 2021;36(11):4178-86.
59. Gaudino M, Bakaeen F, Davierwala P, Di Franco A, Fremes SE, Patel N, et al. New Strategies for Surgical Myocardial Revascularization. *Circulation.* 2018;138(19):2160-8.
60. Ravikumar N, George V, Shirke MM, Ashry A, Harky A. Robotic coronary artery surgery: Outcomes and pitfalls. *J Card Surg.* 2020;35(11):3108-15.
61. Balkhy HH, Nisivaco S, Kitahara H, Torregrossa G, Patel B, Grady K, et al. Robotic off-pump totally endoscopic coronary artery bypass in the current era: report of 544 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;61(2):439-46.
62. Leonard JR, Rahouma M, Abouarab AA, Schwann AN, Scuderi G, Lau C, et al. Totally endoscopic coronary artery bypass surgery: A meta-analysis of the current evidence. *Int J Cardiol.* 2018;261:42-46.

ANGINA ESTÁVEL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: DIABETES

STABLE ANGINA IN SPECIAL SITUATIONS: DIABETES

Otávio Rizzi Coelho-Filho¹
Otávio Rizzi Coelho²

1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica. São Paulo, SP, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas da (UNICAMP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Otávio Rizzi Coelho-Filho
Av. Oroszimbo Maia 430 sala 1019
Campinas, São Paulo, Brasil.
CEP: 13010-211
otaviocoelho@uol.com.br

RESUMO

Nas próximas duas décadas, a epidemia de diabetes do tipo 2 (DMT2), que frequentemente vem acompanhada de outras morbidades, como hipertensão, obesidade e dislipidemia, deve acometer mais de 600 milhões de pessoas. O DMT2 apresenta grande impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com angina estável, sobretudo nos mais jovens e naqueles com múltiplas morbidades. Apesar de todas as complicações do DMT2 serem igualmente relevantes, a doença cardiovascular e a doença arterial coronária (DAC) são especialmente importantes, pois constituem as causas principais de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes. A despeito de nos últimos 15 anos ter ocorrido um significativo declínio nas taxas de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e amputações nos pacientes com DMT2, as complicações isquêmicas têm ressurgido, sobretudo nos indivíduos mais jovens e de idade média. Esses dados alertam para a necessidade de uma atenção redobrada para a implementação de medidas de controle do risco cardiovascular em pacientes com DMT2, sobretudo naqueles com DAC estabelecida. Dessa forma, para que se almejem melhoras de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes diabéticos, as mais diversas sociedades nacionais e internacionais reconhecem a prevenção de eventos isquêmicos vasculares como sendo uma das suas principais prioridades. Apesar de estratégias compreensivas de controle do risco cardiovascular terem se mostrado eficientes em pacientes com DMT2, as taxas de eventos cardiovasculares ainda permanecem elevadas entre esses indivíduos, mesmo com o controle adequado dos fatores de risco modificáveis — visto em estudos clínicos recentes. Isso reforça a necessidade de medidas adicionais para o controle de eventos nessa população. Felizmente, diversas recentes estratégias terapêuticas se tornaram disponíveis nos últimos anos, incluindo avanços em anticoagulação e terapia antiplaquetária, novos medicamentos para redução do colesterol e novos agentes para controlar a glicemia sérica com potenciais benefícios cardiovasculares. Neste capítulo, discutiremos as principais estratégias terapêuticas a serem implementadas em pacientes com DMT2 e angina estável, no sentido de otimizar a redução dos eventos cardiovasculares, o controle de sintomas e a melhora da qualidade de vida.

Descritores: Diabetes; Doença das Coronárias; Enfarte Agudo do Miocárdio.

ABSTRACT

In the next two decades, the epidemic of type 2 diabetes (T2DM), which is often accompanied by other comorbidities, such as hypertension, obesity and dyslipidemia, is expected to affect more than 600 million people. T2DM has a great impact on the survival and quality of life of patients with stable angina, especially in younger patients and in those with multiple comorbidities. Although all T2DM complications are equally relevant, cardiovascular disease and coronary artery disease (CAD) are especially important, as they are the main causes of morbidity and mortality in this group of patients. Despite the fact that in the last 15 years there has been a significant decline in the rates of acute myocardial infarction, stroke and amputations in patients with T2DM, ischemic complications have reappeared, especially in younger and middle-aged individuals. These data reveal the need for increased attention to the implementation of cardiovascular risk control measures in patients with T2DM, especially in those with established CAD. Thus, in order to improve the survival and quality of life of diabetic patients, the most diverse national and international societies recognize the prevention of vascular ischemic events as one of their main priorities. Although comprehensive strategies to control cardiovascular risk have been shown to be efficient in patients with T2DM, rates of cardiovascular events remain high among these individuals, even with adequate control of modifiable risk factors — as seen in recent clinical studies. This reinforces the need for additional measures to control events in this population.

Fortunately, several recent therapeutic strategies have become available in recent years, including advances in anticoagulation and antiplatelet therapy, new cholesterol-lowering drugs, and new agents to control blood glucose with potential cardiovascular benefits. This chapter discusses the main therapeutic strategies to be implemented in patients with T2DM and stable angina, in order to optimize the reduction of cardiovascular events, control of symptoms and improvement of quality of life.

Keywords: Diabetes; Coronary Disease; Acute myocardial infarction.

INTRODUÇÃO

Nas próximas duas décadas, a epidemia de diabetes do tipo 2 (DMT2), que frequentemente vem acompanhada de outras morbidades, como hipertensão, obesidade e dislipidemia, deve acometer mais de 600 milhões de pessoas.¹ O DMT2 apresenta grande impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com angina estável, sobretudo nos mais jovens e naqueles com múltiplas morbidades.² Apesar de todas as complicações do DMT2 serem igualmente relevantes, a doença cardiovascular e a doença arterial coronária (DAC) são especialmente importantes, pois constituem as causas principais de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes.³ A despeito de nos últimos 15 anos ter ocorrido um significativo declínio nas taxas de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e amputações nos pacientes com DMT2, as complicações isquêmicas têm ressurgido, sobretudo nos indivíduos mais jovens e de idade média.⁴ Esses dados alertam para a necessidade de uma atenção redobrada para implementações de medidas de controle do risco cardiovascular em pacientes com DMT2, sobretudo naqueles com DAC estabelecida. Dessa forma, para que se almejem melhoras de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes diabéticos, as mais diversas sociedades nacionais e internacionais reconhecem a prevenção de eventos isquêmicos vasculares como sendo uma das suas principais prioridades.⁵⁻⁸ Apesar de estratégias compreensivas de controle do risco cardiovascular terem se mostrado eficientes em pacientes com DMT2,⁹ as taxas de eventos cardiovasculares ainda permanecem elevadas entre esses indivíduos, mesmo com o controle adequado dos fatores de risco modificáveis – visto em estudos clínicos recentes.¹⁰⁻¹² Isso reforça a necessidade de medidas adicionais para o controle de eventos nessa população. Felizmente, diversas recentes estratégias terapêuticas se tornaram disponíveis nos últimos anos, incluindo avanços em anticoagulação e terapia antiplaquetária,^{13,14} novos medicamentos para redução do colesterol^{11,15,16} e novos agentes para controlar a glicemia sérica com potenciais benefícios cardiovasculares.^{11,17,18}

Apesar da abundância de novas estratégias terapêuticas para reduzir o risco de eventos cardiovasculares no DMT2, a implementação dessas abordagens tem sido mais lenta que o esperado no mundo real, mantendo grandes lacunas na qualidade do tratamento comumente oferecido.¹⁹ Não infreqüentemente, uma grande proporção de pacientes com DMT2 e DAC, incluindo aqueles com síndrome coronariana aguda, não recebem terapias com benefícios clínicos comprovados, como estatina de alta potência, dupla antiagregação plaquetária, inibidor da enzima de conversão e/ou bloqueador do receptor de angiotensina e agentes hipoglicemiantes com benefícios cardiovasculares

comprovados.²⁰ As constantes falhas do tratamento oferecido no mundo real para pacientes com DMT2 e DAC são uma oportunidade para que clínicos e cardiologistas envolvidos no manejo desses indivíduos otimizem as condutas oferecidas. Assim, é possível promover uma abordagem mais abrangente, focada no controle multifatorial de diversas condições clínicas contribuintes, o que já foi documentado como efetivo na redução de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco.²¹

Neste capítulo, discutiremos as principais estratégias terapêuticas a serem implementadas em pacientes com DMT2 e angina estável, no sentido de otimizar a redução dos eventos cardiovasculares, o controle de sintomas e a melhora da qualidade de vida.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

A presença do DMT2 está associada com o aumento de duas vezes no risco de DAC,²² dessa forma, o controle desse fator de risco é medida mandatória para o manejo de eventos cardiovasculares. O alvo da pressão arterial sistólica de pacientes com DAC e DMT2 deve ser menor ou igual 130mmHg (se tolerada) e não menor que 120mmHg. No que lhe concerne, a pressão arterial diastólica deve ser menor que 80mmHg, mas não menor que 70mmHg.²³ A terapia anti-hipertensiva inicial deve incluir a combinação de um bloqueador do sistema renina angiotensina com algum bloqueador de canal de cálcio ou diurético tiazídico. Os inibidores da enzima de conversão reduzem a proteinúria, controlam a progressão da nefropatia diabética e devem ser preferidos sobre outras classes.²³ Como os pacientes com DMT2 e DAC são considerados de muito alto risco, o alvo do LDL colesterol mais aceito é <70mg/dL ou a redução de pelo menos 50% dos seus níveis basais.^{8,24} Para a grande maioria dos pacientes diabéticos com DAC o alvo da hemoglobina glicada (Hb1AC) deve ser <7%.²⁵ Grandes estudos contemporâneos testando novos hipoglicemiantes, especificamente investigando a segurança dos inibidores do cotransporte de sódio e glicose pelos túbulos renais e os agonistas de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), têm demonstrado não apenas que esses agentes são seguros, como também reduzem significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DMT2.^{8,26}

A realização de eletrocardiograma de 12 derivações em repouso deve fazer parte da triagem de rotina de todos os pacientes com DMT2 assintomáticos para a investigação de anormalidades de condução, sobrecargas e hipertrofia ventricular e arritmias. A elevada prevalência de DAC significativa associada com altas taxas de mortalidade cardiovascular nos pacientes diabéticos sugerem que o emprego de métodos de imagem não invasivos contemporâneos, funcionais ou

anatômicos, pode ser útil para quantificar a extensão da doença. Dessa maneira seria viável identificar pacientes que poderiam ser candidatos a terapias invasivas,⁷ muito embora não haja nenhuma evidência robusta de benefícios desses tratamentos em relação a desfechos, em pacientes assintomáticos. A Tabela 1 inclui as principais recomendações a respeito do manejo clínico de pacientes com DMT2 e DAC da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁷

TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

Um dos fatores que classicamente estão associados com o aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DMT2 é o estado pró-trombótico,^{27,28} que altera a coagulação e a atividade plaquetária.²⁹ Tanto a hiperglicemia como a hiperinsulinemia modificam o funcionamento do endotélio, que perde a ação cardioprotetora de diversos mecanismos intrínsecos, como a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico, levando a um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e de vasoconstrição.³⁰ Além disso, a desregulação da atividade plaquetária e o aumento da densidade de receptores de adesão intensificam a ativação e a adesão plaquetária,³¹ resultando em uma atividade plaquetária exacerbada, que tende, inclusive, a responder inadequadamente à terapia antiplaquetária.³² O crescimento da taxa de clareamento das plaquetas resulta em diminuição do seu tempo de vida útil, com multiplicação de formas imaturas e maiores.³³

ASPIRINA E CLOPIDOGREL

A terapia antiplaquetária constitui uma das principais intervenções médicas para a prevenção secundária em pacientes com DMT2. A resposta inadequada à aspirina³⁴ e ao clopidogrel em adição à aspirina³⁵ em pacientes com DMT2, que ainda é exacerbada com a presença de insuficiência renal,³⁶ poder estar presente e intensificar o risco de eventos cardiovasculares.³⁷ Devido ao aumento da taxa de clareamento das plaquetas em pacientes com DMT2, a resposta diminuída a terapias antiplaquetárias e antitrombóticas pode ser aperfeiçoada com o aumento das doses habituais utilizadas,³⁸ apesar de a segurança dessa estratégia não ter sido definitivamente comprovada. O emprego do clopidogrel isoladamente pode ser uma opção aceitável comparada à aspirina isoladamente em pacientes com DMT2 e DAC sem angioplastia com *stent*

há pelo menos um ano. No estudo CAPRI (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*), que investigou o efeito do clopidogrel em 19.185 pacientes com infarto do miocárdio prévio, acidente vascular encefálico isquêmico prévio ou doença arterial periférica,³⁹ o clopidogrel foi superior à aspirina para reduzir eventos cardiovasculares sem aumentar o risco de sangramento. Em uma interessante análise subsequente, incluindo 3.866 pacientes com DMT2, os benefícios do clopidogrel contra os da aspirina foram não apenas comprovados, mas também amplificados.⁴⁰ O uso prolongado do clopidogrel em adição à aspirina em pacientes com DMT2 com DAC estável selecionados pode ser uma alternativa para reduzir o risco de eventos isquêmicos a um custo variável de aumento do risco de sangramento.⁴¹ Dessa forma, parece ser razoável ponderar os riscos e os benefícios da implementação do uso crônico da terapia antiplaquetária dupla (aspirina e clopidogrel), reservando essa terapia para aqueles indivíduos com marcadores de alto risco adicionais, tais como infarto do miocárdio prévio, idade reduzida de apresentação, tabagismo e DAC significativa em múltiplos vasos. Para tanto, calculadoras de risco estão disponíveis e podem ser aplicadas clinicamente.²⁷

TICAGRELOR

O estudo THEMIS (*Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study*)⁴² documentou o benefício do ticagrelor em pacientes diabéticos com DAC. Comparando os desfechos clínicos da dupla antiagregação com aspirina e dose baixa de ticagrelor à aspirina isoladamente, em 19.271 pacientes com DMT2 e DAC com infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico prévios, o estudo demonstrou que os pacientes recebendo ticagrelor apresentaram menor risco para eventos cardiovasculares combinados, incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (ticagrelor *versus* placebo: 7,7% *versus* 8,5%; P=0,04). Por outro lado, os pacientes tratados com ticagrelor apresentaram maior risco de sangramento pelo critério TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) (2,2% *versus* 1,0%; P<0,001).⁴³ Especialmente, a eficácia clínica real do ticagrelor nesse estudo foi mais evidente naqueles pacientes com história prévia de angioplastia coronariana.⁴⁴

Tabela 1. Recomendações a respeito do manejo clínico de pacientes com DMT2 e DAC.

Recomendação	Classe	Nível de Evidência
Controle de fatores de risco com alvos específicos para pacientes com DAC e DMT2 (pressão arterial, LDL colesterol e hemoglobina glicada).	I	A
A realização de eletrocardiograma de 12 derivações periódico em pacientes com DMT2 assintomáticos para a investigação de anormalidades de condução, sobrecargas e hipertrofia ventricular e arritmias.	I	C
Inibidor da enzima de conversão é recomendado para pacientes com angina estável e DMT2 para prevenção de eventos cardiovasculares.	I	B
Os inibidores de cotransporte de sódio e de glicose (empagliflozina, canagliflozina ou dapagliflozina) são recomendados para pacientes com DMT2 e doença cardiovascular.	I	A
Agonistas de GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i> , liraglutida ou semaglutida) são recomendados para pacientes com DMT2 e doença cardiovascular.	I	A
Em pacientes com DMT2 assintomáticos (idade > 40 anos) podem ser considerados o exame de imagem funcional ou a tomografia com múltiplos detectores de coronárias para a investigação avançada de risco cardiovascular.	IIB	A

Adaptada de: Knuuti J *et al.* Eur Heart J; 2020.⁷

RIVAROXABANA

A eficácia da rivaroxabana em pacientes com doença aterosclerótica estável foi investigada no estudo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*).⁴⁵ Nele, mais de 27 mil pacientes com doença aterosclerótica vascular estável-foram alocados para uma das três estratégias seguintes: rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia, com aspirina; rivaroxabana 5 mg, duas vezes ao dia, isoladamente; e aspirina isoladamente. A ocorrência de eventos cardiovasculares maiores foi significativamente menor com a combinação específica de rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia, mais aspirina, em comparação com as outras duas estratégias. Apesar do crescimento do risco de sangramento com a rivaroxabana, não foram observadas altas dos índices de ocorrência de sangramentos fatais. Todavia os benefícios da rivaroxabana foram consistentes nos grupos de pacientes com DMT2, sugerindo que o uso de rivaroxabana em dose baixa adicionada à aspirina pode constituir uma opção terapêutica alternativa na prevenção secundária de pacientes diabéticos com DAC estável.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

A prevalência da hipertensão arterial chega a ser duas vezes maior em pacientes diabéticos do que na população geral, com a grande maioria dos indivíduos com DMT2 apresentando algum grau de hipertensão (70-80%).⁴⁶ A presença da hipertensão arterial em pacientes com DMT2 aumenta significativamente o risco de complicações vasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, assim como o de morte cardiovascular.⁴⁶ Dados epidemiológicos também apontam o aumento do risco de complicações macrovasculares e microvasculares nos diabéticos, ainda que com pequenas elevações dos níveis da pressão arterial sistólica, mesmo acima de 115mmHg.⁴⁶ Com a publicação do estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), o controle intensivo da pressão arterial em pacientes diabéticos emergiu como uma possível estratégia para reduzir o risco de eventos cardiovasculares nessa população. Nesse estudo, o tratamento pressórico intensivo (meta da pressão arterial sistólica <120mmHg), em comparação com a terapia-padrão (meta da pressão arterial sistólica <140mmHg), esteve associado com reduções de cerca de 25% do risco relativo e de 0,55 no risco absoluto por ano de eventos cardiovasculares combinados em hipertensos com alto risco cardiovascular.⁴⁷ Provavelmente devido aos dados do estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*),⁴⁸ pacientes com DMT2 foram propositadamente excluídos do estudo SPRINT, dificultando a generalização dos resultados dessa observação para todos os pacientes com diabetes e DAC. Apesar disso, evidências apontam existir benefício com o controle intensivo da pressão arterial nos indivíduos pré-diabéticos do estudo SPRINT,⁴⁷ assim como em uma subsequente metanálise⁴⁹ e em outro grande estudo observacional.⁵⁰ É importante salientar que o tratamento agressivo da pressão arterial pode também estar associado com risco, e até mesmo aumento, de eventos nos pacientes do DAC e diabetes.^{46,51,52} A redução excessiva da pressão arterial nos pacientes com DAC, especialmente nas presenças de hipertrofia ventricular esquerda e disfunção ventricular, uma vez que essa estratégia pode aumentar o risco de infarto

pela queda da pressão de perfusão coronariana.^{53,54} Nesse sentido, dados dos estudos INVEST (*International Verapamil SR Trandolapril Study*), CLARIFY (*Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease*), ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*) e TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*) demonstraram que níveis de pressões arteriais sistólica <120 mmHg e diastólica <70 mmHg estiveram associados com eventos cardiovasculares adversos, exceto pela redução consistente de acidente vascular encefálico.^{54,55} Dessa forma, mesmo nos dias atuais, persiste a controvérsia a respeito do alvo ideal para a pressão arterial em pacientes com DMT2 e DAC para a prevenção de eventos cardiovasculares. Apesar de a diretriz da AHA de 2017 recomendar valores-alvo <130/80mmHg para pacientes com diabetes, esses valores podem não ser ótimos para todos os indivíduos desse grupo, sobretudo nos que apresentam DAC. Conforme exposto, o impacto do tratamento intensivo da pressão arterial na redução de eventos coronários e cerebrais não é homogêneo, podendo variar de acordo com a presença morbidades e eventos prévios recentes (síndrome coronariana aguda ou acidente vascular encefálico). Dessa forma, enquanto a grande maioria dos pacientes com DMT2 e DAC se beneficiariam de índices <140/90 mmHg, valores mais baixos, como <130/80 mmHg, podem ser apropriados para indivíduos com elevado risco de acidente vascular encefálico ou para aqueles com complicações microvasculares, como a nefropatia.^{5,46,56}

TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

O elevado risco cardiovascular observado em pacientes com DMT2 pode ser atribuído, em parte, à dislipidemia observada nesses indivíduos.⁵⁷ Tipicamente, a dislipidemia nos pacientes diabéticos inclui o aumento dos níveis de triglicérides, que promove o aparecimento das partículas pequenas e densas do LDL colesterol; a redução do HDL colesterol e a predominância de partículas de LDL muito aterogênicas são resultados do desbalanço catabólico comumente observado no diabetes.⁵⁸ Apesar da modificação do estilo de vida continuar sendo uma etapa fundamental do tratamento do diabetes, diversos estudos clínicos confirmaram os benefícios da terapia com estatina nas prevenções primária e secundária de pacientes com DAC.^{15,59-61} Dessa forma, um grande número de evidências demonstram benefícios semelhantes com a redução do LDL colesterol em pacientes com e sem DMT2. Apesar disso, devido ao elevado risco de eventos cardiovasculares nos diabéticos, o emprego das estatinas nessa população se associa com diminuições mais proeminentes do risco absoluto de eventos. O estudo HPS (*Heart Protection Study*), que analisou o uso da sinvastina 40 mg contra o do placebo, tanto para a prevenção primária como para a secundária, incluiu um grande contingente de diabéticos (n=5.963), assim como de diabéticos com DAC (n=3.982).⁶¹ Nos pacientes com DMT2, a sinvastina reduziu em 22% o risco para eventos vasculares maiores, independentemente dos valores de LDL colesterol basais.⁵⁹ O estudo TNT (*Treating to New Targets*), que verificou mais de 10 mil pacientes, dos quais 1.051 tinham diabetes, mostrou que doses elevadas de estatina (atorvastatina 80 mg) foram capazes de reduzir o

risco de eventos cardiovasculares com semelhante magnitude na presença ou na ausência de DMT2.²⁵ Além disso, o estudo CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*),⁶² que avaliou grande amostra de pacientes com diabetes (n=18.686), confirmou os benefícios das estatinas, mostrando 22% de redução de risco para eventos vasculares maiores a cada 39 mg/dL de diminuição do LDL colesterol. Tal vantagem foi documentada em paciente sem e com DMT2.⁶³ Apesar de múltiplos dados, incluindo até mesmo metanálises,^{64,65} terem demonstrado que o uso das estatinas pode estar associado com um pequeno, mas significativo, aumento do risco de desenvolver diabetes, essa possibilidade é modesta e foi comprovadamente menor que a observada com outras medicações, como os diuréticos tiazídicos e os betabloqueadores.⁶⁵ Além disso, os benefícios da diminuição de eventos cardiovasculares com as estatinas nos pacientes com DMT2 e DAC parecem muito superiores que os riscos observados com o pequeno aumento da glicemia.^{63,66}

CONTROLE GLICÊMICO

Por muito tempo as recomendações para os pacientes com diabetes se restringiam ao controle estrito da glicemia plasmática, mesmo quando o foco era o manejo de complicações micro e macrovasculares. Apesar de o tratamento do DMT2 ter focado no alvo da hemoglobina glicosilada, três estudos clínicos sobre o controle agressivo da glicemia, com meta direcionada na Hb1AC para níveis <6-6,5, não confirmaram que essa estratégia severa seria capaz de reduzir o risco de eventos cardiovasculares, em comparação com o tratamento-padrão.⁶⁷⁻⁶⁹ Em contraste, estudos contemporâneos de segurança cardiovascular mostraram que novos agentes hipoglicemiantes poderiam não apenas reduzir a Hb1AC com segurança, mas também diminuir a ocorrência de eventos cardiovasculares.^{10,12,70,71} O resultado dessas investigações clínicas sugere que a estratégia utilizada para o controle glicêmico é muito importante, visto que os benefícios com a queda de eventos não é explicada apenas pelo controle da glicemia. O conjunto dessas evidências está afastando a teoria baseada exclusivamente no controle glicêmico, também denominada “glucocêntrica”.

O primeiro grande estudo a investigar a estratégia intensiva do controle glicêmico em diabéticos foi o UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), que mostrou que o tratamento intensivo (Hb1AC 7%), comparado à abordagem convencional (Hb1AC 7,9%), reduziu o risco de infarto (RR 0,84 [IC 95%, 0,71–1,00]) nos pacientes com diagnóstico recente de DMT2, mas sem atingir significância estatística (P=0,052).⁷² Em uma análise mais prolongada do UKPDS, com dez anos de seguimento, apesar da perda da diferença da Hb1AC entres os grupos de tratamento intensivo e convencional, o risco de infarto foi significativamente menor nos pacientes tratados com a estratégia agressiva (RR 0,85 [IC 95%, 0,74–0,97]).⁷³ Apesar de esse estudo ter sido realizado antes da implementação de diversas medidas cardioprotetoras utilizadas atualmente, tais resultados sugerem que o controle glicêmico, especialmente quando implementado precocemente no curso do DMT2, pode reduzir modestamente o risco de eventos cardiovasculares. Outros estudos sobre o tratamento intensivo vs. o padrão para o controle glicêmico em pacientes com diabetes de longa data e múltiplos fatores de risco não

confirmaram esses achados.⁶⁷⁻⁶⁹ Tais estudos incluíram um grande número de pacientes com doença macrovascular estabelecida (ACCORD, 35,2%; ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*], 32,3%; e VADT [*Veterans Affairs Diabetes Trial*], 40,3%) e tiveram como meta a Hb1AC <6,5%. Enquanto o ACCORD foi precocemente terminado pelo aumento do risco de morte nos pacientes randomizados para o tratamento intensivo,⁶⁹ dois dos estudos mencionados demonstraram a ausência de benefício para prevenir eventos cardiovasculares maiores com o tratamento intensivo.⁶⁷⁻⁶⁹ Diversos mecanismos foram propostos para explicar a ausência de vantagem com a estratégia intensiva de controle glicêmico nesse contexto, incluindo o maior risco de hipoglicemia, os agentes utilizados para o controle glicêmico e o tempo de intervenção muitas vezes ineficaz em reduzir a aterosclerose do DMT2. Em resumo, os dados dos estudos discutidos sobre o controle intensivo da glicemia sugerem que a estratégia com alvo da Hb1AC <6,5% não reduz o risco de eventos cardiovasculares subsequentes. Dessa forma, a ADA (*The American Diabetes Association Standards of Medical Care*) recomenda como razoável o alvo da Hb1AC <7% em pacientes diabéticos adultos.⁷⁴ Além disso, uma estratégia menos estrita (<8% ou <8,5%) pode ser apropriada para indivíduos com história de hipoglicemia grave e doença cerebrovascular avançada com múltiplas comorbidades. O tratamento intensivo aumenta risco de hipoglicemia em cerca de duas a três vezes, segundo os dados oriundos de estudos clínicos consagrados.^{67-69,72,75} A hipoglicemia é um evento com potenciais riscos e deve ser particularmente evitada nos pacientes com DAC, pois pode causar, além de arritmias fatais, quedas, coma e morte.⁷⁶ Múltiplos estudos mostram que a hipoglicemia apresenta robusta associação com eventos cardiovasculares e até mesmo com morte.⁷⁷⁻⁸² Apesar de ainda persistir o debate quanto à hipoglicemia ser um marcador de vulnerabilidade ou um mediador causal de eventos cardiovasculares, a sua ocorrência deve ser reduzida ao máximo nos pacientes com DMT2, especialmente naqueles com DAC.⁸³

INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DPP4)

Devido à controvérsia sobre o uso da rosiglitazona, a agência regulatória norte-americana (FDA - *US Food and Drug Administration*) recomendou, em 2008, que estudos seriam necessários para demonstrar a segurança cardiovascular de novos medicamentos hipoglicemiantes. O primeiro grupo de medicamentos a passar por esse tipo de estudo, desenvolvido exclusivamente para comprovar a segurança cardiovascular vs. a do tratamento-padrão, foram os inibidores de DPP4 que, além de um poder de controle glicêmico comparável ao dos hipoglicemiantes tradicionais, apresenta risco de hipoglicemia muito baixo. Até o momento, quatro estudos mostram que os inibidores do DPP4 apresentam efeitos neutros em relação ao risco de eventos cardiovasculares.^{70,71,84,85} Cumprido salientar que a saxagliptina esteve associada a um aumento de 26% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca no estudo SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus*), sem uma explicação convincente a respeito dos mecanismos causadores.⁷¹ A alogliptina, outro inibidor de

DPP4, também demonstrou uma tendência de crescimento da hospitalização por insuficiência cardíaca no estudo EXAMINE Trial (*Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*),⁷⁰ sendo que o FDA mantém restrições ao uso desses dois inibidores do DPP4 em pacientes com insuficiência cardíaca. Apesar disso, pesquisas subsequentes, incluindo estudos originais e metanálises, não evidenciaram aumento do risco de insuficiência cardíaca com os inibidores de DPP4.^{86,87}

INIBIDORES DO COTRANSPORTE DE SÓDIO E GLICOSE (SGLT2)

Os inibidores do cotransporte de sódio e glicose (SGLT2) são um grupo de medicamentos, originalmente desenvolvidos para o controle da glicemia em diabéticos, que apresentam, além da eficácia, importantes vantagens clínicas, com reduções significativas de diversos desfechos cardiovasculares em tal população. No estudo de segurança EMPA-REG OUTCOME, a empaglifozina reduziu a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores em 14% (HR 0.86 [IC 95%, 0,75–0,99]) nos diabéticos com doença cardiovascular, sendo que essa diminuição foi levada, primariamente, pela queda dos índices de morte cardiovascular (3,7% contra 5,0%; 38% RRR).¹⁰ A empaglifozina também reduziu os riscos de morte total, hospitalização por insuficiência cardíaca e progressão da disfunção renal.^{71,88} Enquanto as curvas de eventos pareciam se separar bem precocemente, as análises subsequentes de seguimento apontaram que os benefícios da empaglifozina foram independentes da diminuição da Hb1AC.⁸⁹ Outro inibidor de SGLT2, a canaglifozina, também mostrou vantagens para os diabéticos com doença aterosclerótica ou alto risco cardiovascular, com reduções significativas de eventos cardiovasculares maiores (RRR 14%), hospitalização por insuficiência cardíaca (RRR 33%) e progressão para a insuficiência renal (RRR 40%).¹⁸ Mais recentemente, o estudo DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*)¹⁷ investigou o efeito de outro inibidor de SGLT2, a dapaglifozina, em indivíduos com DMT2, com predomínio de pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares. A dapaglifozina reduziu consideravelmente o desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 17%, assim como outros desfechos, como a progressão para a insuficiência renal.

AGONISTAS GLP-1 (GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1)

A última categoria de estudos de segurança cardiovascular testou os agonistas GLP-1, um grupo de medicamentos injetáveis que mimetizam os efeitos dos inibidores de DPP4 e também lenificam o esvaziamento gástrico, reduzindo também o apetite. O uso desses fármacos diminui significativamente os níveis da Hb1AC, assim como o peso corporal. Apesar do primeiro agente dessa classe, a lixisenatida, um agonista GLP-1 de rápida ação, não ter mostrado impacto na redução de eventos cardiovasculares maiores,⁹⁰ a liraglutida, outro agonista GLP-1, diminuiu em 13% o RR de eventos cardiovasculares maiores e em 22% o RR de morte cardiovascular em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica ou alto risco cardiovascular.⁹¹ No estudo SUSTAIN 6, a semaglutida

reduziu em 26% o RR de eventos cardiovasculares maiores, apresentando efeito neutro na mortalidade.¹² Por fim, outro agonista GLP-1, a exenatida, que tem ação prolongada, exibiu ação neutra em eventos cardiovasculares, e a albiglutida reportou redução de 22% em eventos cardiovasculares maiores.^{12,92,93} Com bases nesses dados, fica claro que, apesar do controle glicêmico apresentar alguma implicação na queda de eventos, o modo como a redução da glicemia é alcançada traz importante impacto na prevenção de tais ocorrências. Dessa maneira, as recomendações das sociedades de cardiologia e diabetes/endocrinologia mundiais incorporaram o uso dos agonistas de GLP-1 para pacientes com DMT2, sobretudo para aqueles com elevado risco cardiovascular, o que é o caso dos diabéticos com DAC. Em ambos os consensos das associações europeia e americana de diabetes, assim como na recomendação da *American College of Cardiology*, os agonistas GLP-1 e os inibidores de GLP-1 devem ser empregados em diabéticos com elevado risco cardiovascular, visto que diminuem o risco de eventos cardiovasculares subsequentes.⁹⁴⁻⁹⁶

OPÇÕES PARA REVASCULARIZAÇÃO

É importante ressaltar que a abordagem medicamentosa otimizada permanece sendo a base do tratamento da angina estável nos pacientes com diabetes.^{97,98} Por outro lado, nos indivíduos com DMT2 e DAC em múltiplos vasos, com lesões complexas e extensas áreas com isquemia miocárdica, a adição da revascularização ao tratamento clínico otimizado pode trazer benefícios.^{97,99-102} Tanto os resultados da revascularização cirúrgica como os da percutânea nos pacientes com DMT2 são limitados, com aumento dos riscos de eventos adversos periprocedimento e de ocorrências em longo prazo pela progressão da aterosclerose, pelo surgimento de novas lesões coronárias e pela reestenose.^{29,102,103} O benefício de cada intervenção coronária pode variar de acordo com a complexidade da DAC, da extensão da isquemia, assim como da presença de comorbidades, tornando mandatória a individualização das estratégias para cada caso.^{104,105} Em pacientes com DAC multiarterial, doença no tronco da coronária esquerda e anatomia complexa, a cirurgia de revascularização está associada à diminuição de eventos cardiovasculares maiores em comparação ao tratamento com angioplastia, ao custo de um pequeno aumento do risco de acidente vascular encefálico.^{106,107} A queda do índice de eventos cardiovasculares com a estratégia cirúrgica é, na grande maioria vezes, obtida pela menor necessidade de novas revascularizações, particularmente nos anos iniciais após a revascularização.¹⁰⁷ Além disso, grande número de dados sugerem que a revascularização cirúrgica proporciona revascularização mais completa em comparação com àquela promovida pela angioplastia, com menor chance de eventos em médio e longo prazos.^{108,109}

IMPORTÂNCIA DO EMPREGO DE ENXERTOS ARTERIAIS

O estudo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), que randomizou pacientes com DAC multiarterial para cirurgia de revascularização ou angioplastia, documentou o benefício duradouro da estratégia cirúrgica, sobretudo nos

pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda.^{110,111} Nessa pesquisa, os pacientes com DMT2 randomizados para a estratégia cirúrgica apresentaram significativa melhora de sobrevida, que se manteve mesmo após dez anos da entrada no estudo.¹¹² Grande parte do benefício observado com a cirurgia sobre a angioplastia com balão tem sido atribuída à durabilidade da patência dos enxertos, resultando em vantagens precoces de redução de infarto observadas nos pacientes revascularizados com enxerto de artéria torácica interna.¹¹³ Estudos subsequentes utilizando técnicas contemporâneas de revascularização confirmaram os benefícios do uso de enxertos arteriais.^{100,114} Apesar de dados retrospectivos indicarem que o emprego de enxertos bilaterais das artérias torácicas internas é seguro, podendo até oferecer vantagens clínicas,¹¹⁵⁻¹¹⁷ essa estratégia cirúrgica é menos utilizada em pacientes diabéticos por receio de infecção e complicações relacionadas com a ferida operatória.^{115,118,119} Cumpre salientar que o único estudo randomizado que investigou os eventuais benefícios do emprego de enxertos arteriais bilaterais falhou em mostrar superioridades precoce e tardia.^{120,121}

ANGIOPLASTIA COM STENTS FARMACOLÓGICOS

Cerca de 15% dos pacientes com DMT2 necessitarão de nova revascularização dois anos após uma intervenção percutânea com *stent* metálico convencional, tempo que pode ser reduzido em 60-70% com o uso de *stents* farmacológicos.¹²² Com o avanço dos métodos utilizados na angioplastia dos pacientes com diabetes, os benefícios da estratégia de revascularização cirúrgica vêm sendo constantemente testados. O FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*) foi o primeiro grande estudo randomizado comparando a estratégia cirúrgica com as técnicas atuais, incluindo 94% de enxertos de artéria torácica interna, com a angioplastia utilizando *stents* farmacológicos (*stents* de primeira geração eluídos com paclitaxel ou sirolimus) em pacientes diabéticos com DAC.¹²³ Com excelente adesão ao tratamento médico otimizado em ambos os grupos, o desfecho primário composto, em cinco anos, incluindo morte total, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico, ocorreu mais frequentemente nos pacientes submetidos à angioplastia (26,6% vs. 18,7%; $P=0,005$); assim como observado nos desfechos individuais de morte (16,3% vs. 10,9%; $P<0,05$), infarto do miocárdio (13,9% vs. 6%; $P<0,001$), apesar de o acidente vascular encefálico ter corrido mais frequentemente após a estratégia cirúrgica (5,2% vs. 2,4%; $P=0,03$). Interessantemente, esses resultados foram consistentes em todos os subgrupos do estudo.^{108,123,124} Uma análise com seguimento prolongado (média 7,5 anos) encontrou melhora de 25% na sobrevida com a cirurgia em comparação com a angioplastia (81,7% vs. 75,7%; $P=0,01$), com as curvas se separando após

dois anos de seguimento e mantendo-se separadas por todo o período.¹²⁵ Além disso, a estratégia cirúrgica também esteve associada com a melhora da qualidade de vida até dois anos após o procedimento.¹²⁶

Em uma bem conduzida metanálise com mais de 11.500 pacientes oriundos de 11 estudos de revascularização, a estratégia cirúrgica obteve vantagem de cinco anos de sobrevida comparada à abordagem com angioplastia na população de diabéticos ($n=4.386$).¹⁰⁶ Análises subsequentes dos estudos BARI2D,⁹⁷ COURAGE⁹⁸ e FREEDOM¹²³ evidenciaram redução de cinco anos no desfecho de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico nos pacientes com diabetes randomizados para o braço de revascularização cirúrgica em comparação aos que foram tratados com angioplastia.^{106,127} Mesmo com a adição do desfecho de necessidade de nova revascularização, o tratamento medicamentoso otimizado com a revascularização cirúrgica manteve resultados superiores aos da angioplastia.¹²⁸

Quando a revascularização é indicada, tanto a angioplastia com os *stents* de última geração eluídos com drogas como a revascularização cirúrgica com uso de enxertos arteriais (artéria torácica interna) são estratégias válidas e recomendadas.¹⁰⁵ Para pacientes com DAC muito complexa ou com múltiplas comorbidades, uma abordagem individualizada, centrada no paciente e composta por um time de cardiologistas, intervencionistas e cirurgiões (*Heart Team*) deve ser instituída para estabelecer a melhor opção. Apesar disso, salientamos que o tratamento medicamentoso otimizado deve sempre ser implementando, pois, essa estratégia reduz significativamente a chance de eventos cardiovasculares.

CONCLUSÕES

A doença arterial coronária (DAC) frequentemente acomete pacientes com múltiplas comorbidades, o que, em muitas situações, introduz particularidades no seu manejo. O diabetes tipo 2 (DMT2), vêm ganhando ênfase nesse contexto por ser uma situação clínica com elevada prevalência nos pacientes com DAC e por aumentar significativamente o risco de eventos cardiovasculares. O DMT2 apresenta grande impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com angina estável, sobretudo nos mais jovens e naqueles com múltiplas morbidades. Apesar de todas as complicações do DMT2 serem igualmente relevantes, a DAC é especialmente importante, pois constitui a principal causa de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th. [Internet]. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2019 [Acesso em: abril de 2021]. Disponível em: www.diabetesatlas.org/en/.
2. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations with Cardiovascular and Mortality Risks.

Findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*. 2019;139(29):2228-37.

3. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of

- Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-31.
4. Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA*. 2019;321(19):1867-8.
 5. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103-23.
 6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-646.
 7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
 8. Précima DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar COM, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
 9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
 10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
 11. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50.
 12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
 13. Laine M, Gaubert M, Frère C, Peyrol M, Thuny F, Yvorra S, et al. Comparison of Platelet reactivity following prasugrel and ticagrelor loading dose in ST-segment elevation myocardial infarction patients: The COMPASSION study. *Platelets*. 2015;26(6):570-2.
 14. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
 15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
 16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
 17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
 18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondum N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
 19. Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, McGuire DK, Mehta SN, Maddox TM, et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR® Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(15):1637-45.
 20. Arnold SV, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, Mues KE, et al. Use of Guideline-Recommended Risk Reduction Strategies Among Patients With Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140(7):618-20.
 21. Nassif ME, Kosiborod M. Are We Ready to Bell The Cat? A Call for Cardiologists to Embrace Glucose-Lowering Therapies Proven to Improve Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2018;138(1):4-6.
 22. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
 23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(5):922-44.
 24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
 25. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1220-6.
 26. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3215-7.
 27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-49.
 28. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
 29. Barsness GW, Holmes DR Jr, Gersh BJ. Integrated management of patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease: PCI, CABG, and medical therapy. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(11):583-617.
 30. Lee JH, Lee R, Hwang MH, Hamilton MT, Park Y. The effects of exercise on vascular endothelial function in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:15.
 31. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1282-91.
 32. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1005-14.
 33. Tschöepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17(4):433-8.
 34. Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, Soyulu A, Tokac M. Comparison of increased aspirin dose versus combined aspirin plus clopidogrel therapy in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease and impaired antiplatelet response to low-dose aspirin. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):396-400.
 35. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1339-43.
 36. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreiro JL, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1139-46.
 37. Mangiacapra F, Patti G, Peace A, Gatto L, Vizzi V, Ricottini E, et al. Comparison of platelet reactivity and periprocedural outcomes

- in patients with versus without diabetes mellitus and treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010;106(5):619-23.
38. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813.
 39. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
 40. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90(6):625-8.
 41. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66.
 42. Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, Leiter LA, Mehta SR, Simon T, et al. THEMIS Steering Committee. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients Intervention study. *Clin Cardiol.* 2019;42(5):498-505.
 43. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1309-20.
 44. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1169-80.
 45. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, et al. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events-TIMI 50 trial. *Circulation.* 2015;131(12):1047-53.
 46. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research, and the American Diabetes Association. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2015;132(8):691-718.
 47. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
 48. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
 49. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81.
 50. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):243-51.
 51. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011;123(24):2799-810.
 52. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138(17):e484-594.
 53. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389(10085):2226-37.
 54. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388(10056):2142-52.
 55. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010;304(1):61-8.
 56. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(1):79-92.
 57. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Solomon MD, Go AS, Jaffe MG, et al. Metabolic Dyslipidemia and Risk of Coronary Heart Disease in 28,318 Adults With Diabetes Mellitus and Low-Density Lipoprotein Cholesterol < 100 mg/dl. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1700-4.
 58. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99.
 59. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005-16.
 60. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006;332(7550):1115-24.
 61. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
 62. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
 63. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
 64. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
 65. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369(9557):201-7.
 66. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(2):148-52.
 67. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
 68. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
 69. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.

70. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
71. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
72. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
73. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
74. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2021;39(1):14-43.
75. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
76. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
77. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901.
78. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR, Frier BM, Strachan MW, et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3301-8.
79. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.
80. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.
81. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-22.
82. Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):104-11.
83. Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, Kim MK, Kaneda H, Mitsutake Y, et al. BARI-2D Study Group. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(4):395-403.
84. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
85. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
86. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):15.
87. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351-61.
88. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
89. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation*. 2018;138(17):1904-17.
90. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
91. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
92. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
93. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29.
94. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
95. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-93.
96. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL Jr, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-23.
97. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
98. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
99. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, Hardison RM, Feit F, Gersh BJ, et al. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2012;126(17):2115-24.
100. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120(25):2529-40.
101. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407.
102. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):255-62.
103. Barsness GW, Gersh BJ, Brooks MM, Frye RL, BARI 2D Trial Investigators. Rationale for the revascularization arm of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol*. 2006;97(12A):31G-40G.
104. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or

- 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1067-75.
105. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):570-91.
 106. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet.* 2018;391(10124):939-48.
 107. Bhatt DL. CABG the clear choice for patients with diabetes and multivessel disease. *Lancet.* 2018;391(10124):913-4.
 108. Esper RB, Farkouh ME, Ribeiro EE, Hueb W, Domanski M, Hamza TH, et al. SYNTAX Score in Patients With Diabetes Undergoing Coronary Revascularization in the FREEDOM Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2826-37.
 109. Jiménez-Navarro MF, López-Jiménez F, Barsness G, Lennon RJ, Sandhu GS, Prasad A. Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart.* 2015;101(15):1233-9.
 110. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335(4):217-25.
 111. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 1997;96(6):1761-9.
 112. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600-6.
 113. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, et al. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;342(14):989-97.
 114. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):964-76.
 115. Kajimoto K, Yamamoto T, Amano A. Coronary artery bypass revascularization using bilateral internal thoracic arteries in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(3):1097-104.
 116. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, et al. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(3):862-9.
 117. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH, Taggart DP, Yan TD. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(4):390-400.
 118. Agrifoglio M, Trezzi M, Barili F, Dainese L, Cheema FH, Topkara VK, et al. Double vs single internal thoracic artery harvesting in diabetic patients: role in perioperative infection rate. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:35.
 119. Momin AU, Deshpande R, Potts J, El-Gamel A, Marrinan MT, Omigie J, et al. Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1765-72.
 120. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J.* 2010;31(20):2470-81.
 121. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2540-9.
 122. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331.
 123. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84.
 124. Farkouh ME, Sidhu MS, Brooks MM, Vlachos H, Boden WE, Frye RL, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes of Myocardial Revascularization in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):400-11.
 125. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6):629-38.
 126. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(15):1581-90.
 127. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, Chaitman BR, Boden WE, Vlachos H, et al. Medical Treatment and Revascularization Options in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):985-95.
 128. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, Vlachos H, Chaitman BR, Frye R, et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: A pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis.* 2018;277:186-94.

ANGINA ESTÁVEL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: INOCA

STABLE ANGINA IN SPECIAL SITUATIONS: INOCA

Luciana Oliveira Cascaes
Dourado¹
Caio Menezes Machado de
Mendonça¹
Renato Maluf Auge¹

1- Instituto do Coração (Incor),
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, Divisão
Clínica - Unidade de Coronariopatias
Crônicas, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar 44,
São Paulo, São Paulo.
luciana.dourado@incor.usp.br

RESUMO

INOCA (*ischemic non obstructive coronary artery disease*) é uma condição heterogênea caracterizada clinicamente por dor torácica de etiologia isquêmica na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva, que impõe importante prejuízo de qualidade de vida, além do aumento do risco de eventos cardiovasculares. Os mecanismos envolvidos no surgimento dos sintomas e da isquemia não são totalmente compreendidos, e parecem ser multifatoriais. A disfunção microvascular coronariana e espasmo coronariano epicárdico, isoladamente ou em combinação, são mecanismos bem documentados. O diagnóstico confirmatório pode ser realizado através de testes invasivos para a caracterização dos endótipos de INOCA, sendo eles a disfunção microvascular e o componente vasoespástico. Entretanto, por ser uma avaliação invasiva de difícil acesso e de alto custo, o diagnóstico torna-se presuntivo na maioria dos casos. O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar e deve ser guiado pelo principal mecanismo fisiopatológico envolvido, tendo como objetivo a melhora de sintomas, o controle de fatores de risco cardiovasculares e a identificação de fatores precipitantes.

Descritores: Angina Pectoris; Angina Microvascular; Angina Vasoespástica.

ABSTRACT

INOCA (*ischemia with no obstructive arteries*) is a heterogeneous condition clinically characterized by chest pain of ischemic etiology in the absence of obstructive coronary artery disease, which imposes significant impairment in quality of life, in addition to an increased risk of cardiovascular events. The mechanisms involved in the onset of symptoms and ischemia are not fully understood and appear to be multifactorial. Coronary microvascular dysfunction and epicardial coronary spasm, either alone or in combination, are well-documented mechanisms. Confirmatory diagnosis can be performed through invasive tests for the characterization of INOCA endotypes, which are microvascular dysfunction and vasospasm. However, as it is an invasive evaluation of difficult access and high cost, diagnosis is presumptive in most cases. Treatment involves a multidisciplinary approach and should be guided by the pathophysiological mechanism involved and aims to improve symptoms, control cardiovascular risk factors, and identify precipitating factors.

Keywords: Angina Pectoris; Microvascular Angina; Vasospastic Angina.

INTRODUÇÃO

A presença de dor torácica crônica (duração > 3 meses) com características isquêmicas típicas (angina do peito) ou atípicas em termos de localização, tipo e fatores precipitantes, acompanhada da documentação de isquemia miocárdica, na ausência de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, ou seja, lesões coronarianas com estenose <50% e/ou reserva de fluxo fracionado >0,8, caracterizam a condição recentemente denominada de INOCA (*Ischemic non obstructive coronary artery disease*).¹⁻⁴

É uma condição heterogênea, e os mecanismos envolvidos no surgimento dos sintomas e da isquemia não são totalmente compreendidos. A disfunção microvascular coronariana (DMC) e o espasmo coronariano, isoladamente ou em combinação, são mecanismos bem documentados na INOCA,

e o estabelecimento do principal mecanismo envolvido pode impactar na terapêutica desses pacientes,⁵ e o estabelecimento do principal mecanismo pode impactar na terapêutica desses pacientes.⁶ Entretanto, como o diagnóstico confirmatório dos distúrbios microcirculatórios ou vasomotores são de difícil acesso e de alto custo, o diagnóstico confirmatório é pouco realizado na prática, sendo presuntivo na maioria dos casos.⁷

Por muito tempo foi considerada uma condição benigna, o que refletia na subvalorização diagnóstica e terapêutica desses pacientes, a INOCA está associada a prejuízos na qualidade de vida e aumento do risco de morte, infarto do miocárdio⁸ e acidente vascular encefálico comparado à população geral,⁹ especialmente aqueles indivíduos que persistem sintomáticos ou apresentam aterosclerose discreta a moderada,^{1,10} e deve, portanto, ser adequadamente diagnosticada e tratada.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

É uma condição relativamente frequente em pacientes com dor torácica isquêmica, podendo ser documentada em até 60% das mulheres e 30% dos homens submetidos à coronariografia durante a investigação angina do peito.^{2,3,10} Esses indivíduos são frequentemente mais jovens, têm apresentação clínica frequentemente atípica e apresentam menor prevalência de fatores de risco cardiovasculares em relação a pacientes com DAC obstrutiva. O tabagismo está associado à disfunção vascular coronariana, parecendo ser fator de risco para angina microvascular e vasoespástica. Alguns estudos demonstraram associação da DMC com idade, diabetes, hipertensão e dislipidemia,^{1,4} assim como as doenças inflamatórias.⁴

Dessa forma, escores de risco cardiovascular de prevenção primária para populações assintomáticas podem subestimar o risco nesses pacientes,⁸ enquanto escores de risco de prevenção secundária desenvolvidos em pacientes com doença cardiovascular estabelecida podem superestimar o risco.^{3,11} Escores de risco específicos para DAC não obstrutiva já foram descritos, na tentativa de adequar a terapia desses pacientes.¹²

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da INOCA é multifatorial. Nessa síndrome, os potenciais mecanismos responsáveis pela isquemia miocárdica decorrem de fluxo sanguíneo coronário prejudicado seja por espasmo coronariano epicárdico ou disfunção microvascular coronariana. Os distúrbios que afetam a estrutura e função da microcirculação coronariana podem ser divididos em: DMC estrutural e funcional.³

A DMC estrutural é caracterizada pela redução da condutância microvascular e prejuízo na capacidade de entrega de oxigênio para o miocárdio. A redução na condutância microvascular é resultado do remodelamento das arteríolas coronarianas enquanto o prejuízo na entrega de oxigênio é resultado da rarefação capilar miocárdica ou baixa densidade microvascular coronariana. A documentação da DMC estrutural pode ser realizada através da reserva de fluxo coronariano reduzida após estímulo com vasodilatador não dependente de endotélio, como adenosina durante avaliação hemodinâmica invasiva.¹

No caso da DMC funcional, ocorre um prejuízo à vasodilatação fluxo-mediada/endotélio-dependente da microcirculação. A produção reduzida e/ou a degradação aumentada de óxido nítrico (NO) e de outros fatores de relaxamento vascular derivados de endotélio podem resultar em uma limitada capacidade de vasodilatação mediada pelo endotélio. A presença de fatores de risco cardiovascular parecem induzir a disfunção endotelial, resultando na baixa sensibilidade aos estímulos vasodilatadores e hipersensibilidade aos estímulos vasoconstritores. Além disso, mecanismos hormonais, possivelmente a deficiência estrogênica, parecem contribuir para a disfunção vascular, justificando o maior acometimento em mulheres, especialmente no climatério.¹³

A angina vasoespástica ocorre devido à disfunção vascular envolvendo artérias epicárdicas, onde ocorre vasoconstrição de um ou mais segmentos. A hiperatividade da musculatura lisa vascular parece ser o principal mecanismo responsável, e a disfunção endotelial parece ser um fator contribuinte à ocorrência do fenômeno de vasoconstrição.⁴

Durante o episódio sintomático, ocorre tipicamente uma contração total ou subtotal de um segmento coronariano epicárdico hiperreativo em decorrência de uma exposição a um estímulo vasomotor. Angina microvascular e angina vasoespástica epicárdica podem coexistir no mesmo paciente, o que está associado a pior prognóstico.¹⁴

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Pacientes com INOCA podem apresentar amplo espectro de sintomas, desde descritos clássicos como angina do peito e/ou dispneia relacionados a esforço físico (durante ou após) ou mesmo em repouso, até sintomas atípicos em natureza (p.ex. dor em pontada, dor nas costas) ou em duração (p.ex. dor prolongada). Tais sintomas são menos prováveis de serem aliviados com o uso de nitratos em relação aos pacientes com DAC obstrutiva. Esses sintomas atípicos, por sua vez, levam à subvalorização da condição, em que um diagnóstico não cardiológico pode ser atribuído.

Mulheres jovens e no período perimenopausa tendem a apresentar sintomas menos característicos. Além disso, os pacientes com INOCA podem apresentar variação da apresentação clínica e intensidade de sintomas ao longo da evolução.

Os episódios de angina vasoespástica frequentemente ocorrem em repouso, especialmente à noite, e podem ser precipitados por algumas drogas como produtos à base de epinefrina, cocaína, maconha, sumatriptano e anfetaminas, tabaco, agentes betabloqueadores, temperaturas frias, elevação da pressão arterial, estresse emocional, ou hiperventilação. Alterações eletrocardiográficas isquêmicas ocorrem durante os episódios de angina.⁴

Os pacientes com INOCA podem apresentar cargas isquêmicas elevadas da mesma forma que aqueles com DAC obstrutiva, não sendo esse um parâmetro de diferenciação desses pacientes. Além disso, a mudança no padrão de isquemia ao longo da evolução dos indivíduos com INOCA não se correlaciona com a mudança no padrão de angina,¹⁰ ou seja, indivíduos que melhoram clinicamente podem permanecer com isquemia documentada e vice-versa.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de INOCA depende essencialmente da associação de múltiplos fatores, tais como história clínica compatível, pesquisa de fatores de risco, documentação de isquemia miocárdica e exclusão de componente aterosclerótico obstrutivo.¹⁵ Na ausência de repercussão hemodinâmica por componente obstrutivo epicárdico, isquemia e comprometimento da perfusão miocárdica podem ser secundários a anormalidades da microcirculação coronariana.¹⁵⁻¹⁸

A abordagem diagnóstica de INOCA envolve a avaliação coronariana epicárdica, além da função e integridade da microvasculatura coronariana, de forma invasiva ou não invasiva¹ (Tabela 1). A estratificação não-invasiva de doença arterial coronariana nos pacientes com quadro clínico compatível, pode inicialmente ser realizada através de métodos funcionais de pesquisa de isquemia ou de uma avaliação da anatomia coronariana epicárdica através de angiotomografia de coronária.⁹

Embora os testes provocativos de isquemia positivos sejam critérios para diagnóstico de INOCA não são específicos

Tabela 1. Fisiopatologia e critérios diagnósticos dos endótipos de INOCA.

Endótipos de INOCA	Fisiopatologia	Crítérios diagnósticos
Angina microvascular	Disfunção microvascular	<p>Diagnóstico invasivo e teste de adenosina</p> <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 • HMR ≥ 1,9 <p>Teste de vasoreatividade com acetilcolina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma ou < 90% de redução do diâmetro do vaso • Angina • Alterações isquêmicas no ECG
Angina vasoespástica	Espasmo epicárdico	<p>Diagnóstico invasivo e teste de adenosina</p> <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 <p>Teste de vasoreatividade com acetilcolina</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 90% de redução do diâmetro do vaso • Angina • Alterações isquêmicas no ECG
Angina microvascular e vasoespástica	Associação entre disfunção microvascular e espasmo epicárdico	<p>Diagnóstico invasivo e teste de adenosina</p> <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 • HMR ≥ 1,9 <p>Teste de vasoreatividade com acetilcolina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer variação do diâmetro do vaso • Angina • Alterações isquêmicas no ECG

ou sensíveis para DMC.⁴ É o que ocorre com avaliações não-invasivas de isquemia como a cintilografia de perfusão miocárdica e a ecocardiografia com estresse com dobutamina, que comparam diferenças regionais relativamente grandes na perfusão do ventrículo esquerdo ou na motilidade de suas paredes, respectivamente. Nos casos de isquemia que afeta globalmente o ventrículo esquerdo como na disfunção microvascular, elas se mostram ineficazes.^{19,20}

A partir da documentação de isquemia, faz-se imperativa a exclusão de componente epicárdico obstrutivo para o diagnóstico preciso de INOCA. É nesse contexto que são utilizados métodos invasivos como reserva de fluxo fracionado (FFR), que corresponde à razão entre a pressão média distal à lesão coronariana e a pressão média na aorta em hiperemia máxima. Considera-se como valores normais, ou

seja, não correspondentes à repercussão hemodinâmica, aqueles com FFR > 0,8.²¹

Uma vez descartada repercussão hemodinâmica de possíveis placas ateroscleróticas visualizadas em exames anatômicos (cinecoronariografia ou angiotomografia de coronárias), são necessários testes invasivos adicionais para a caracterização dos endótipos de INOCA, sendo eles a disfunção microvascular e o componente vasoespástico.

Nenhuma das técnicas atuais permite a visualização anatômica da microcirculação coronariana de forma direta, sendo sua avaliação baseada em parâmetros funcionais tais como o fluxo sanguíneo miocárdico e a reserva de fluxo coronariano (CFR). Define-se reserva de fluxo coronariano a razão entre o fluxo sanguíneo em hiperemia estimulada e o fluxo sanguíneo em repouso. A CFR decorre tanto do fluxo sanguíneo da circulação coronariana epicárdica quanto da microcirculação coronária,¹³ no entanto, nos casos em que foi descartada obstrução epicárdica hemodinamicamente significativa, uma CFR reduzida relaciona-se a disfunção microvascular. A fim de calcular a CFR, necessitamos encontrar vasodilatação e hiperemia máximas que são alcançadas através da administração intravenosa de vasodilatadores derivados de endotélio, como a adenosina. O cálculo da reserva de fluxo coronariano pode ser encontrado através de termodiluição^{22,23} ou pela velocidade do fluxo ao Doppler,²⁴ sendo o primeiro método o mais indicado e com um valor de corte atribuído de ≥ 2,0 como normal.^{25,26}

A resistência microvascular pode ser calculada a partir da combinação das aferições de pressão e fluxo, tanto por termodiluição quanto por baseado no Doppler. O produto da pressão coronariana distal em hiperemia máxima pelo tempo médio de hiperemia é definido como índice de resistência microvascular (IMR).²⁷ Valores de IMR ≥ 25 são representativos de disfunção microvascular.²⁸ O índice de velocidade de resistência miocárdica em hiperemia (HRM) é baseado no Doppler e é calculado ao dividir a pressão intracoronária pela velocidade de fluxo em hiperemia. Valores de HMR > 1,9 são considerados alterados e correspondem à disfunção microvascular.

A partir da CFR, do IMR e do HRM podemos diagnosticar disfunção microvascular.

Para o diagnóstico de angina secundária a vasoespasmo epicárdico foram padronizados critérios internacionais, englobando critérios clínicos, eletrocardiográficos e angiográficos²⁸ (Tabela 2).

A maioria dos pacientes com angina vasoespástica apresenta teste provocativo de isquemia negativo, e somente 10 a 30% dos pacientes apresentam espasmo induzido por esforço. O holter de 24-48 horas para a documentação de alterações eletrocardiográficas isquêmicas pode ser uma ferramenta não invasiva útil no diagnóstico desses pacientes.³⁰

Apesar de as técnicas invasivas serem o atual padrão-ouro para diagnóstico hemodinâmico de INOCA, ainda são métodos caros e pouco disponíveis na prática clínica. Estimativas não-invasivas de disfunção microvascular através de métodos funcionais como ecocardiografia com Doppler pulsátil, ressonância magnética cardíaca, tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada de coronárias com avaliação em vasodilatação e perfusão de repouso estão sendo desenvolvidas² como uma perspectiva futura de facilitar o diagnóstico definitivo.

Tabela 2. Critérios diagnósticos de angina vasoespástica.

1. *Angina responsiva a nitratos* – durante episódio espontâneo, com pelo menos um dos seguintes:
 - a. Angina de repouso – especialmente durante à noite ou no início da manhã
 - b. Variação diurna à tolerância ao exercício – reduzida pela manhã
 - c. Hiperventilação pode precipitar um episódio anginoso
 - d. Bloqueadores dos canais de cálcio (não os betabloqueadores) suprimem o episódio
2. *Alterações isquêmicas transitórias no ECG de repouso* – durante episódio espontâneo, incluindo qualquer um dos seguintes em pelo menos duas derivações contíguas:
 - a. Supradesnivelamento do segmento ST ≥ 0.1 mV
 - b. Infradesnivelamento do segmento ST ≥ 0.1 mV
 - c. Novas ondas U negativas
3. *Espasmo arterial coronariano* – definido como uma oclusão transitória total ou subtotal de uma artéria coronária (> 90% de constrição) associado à angina e alterações isquêmicas no ECG, tanto de forma espontânea quanto em resposta a um estímulo provocativo (tipicamente com acetilcolina, derivado ergotamínico ou hiperventilação)

O diagnóstico definitivo de angina vasoespástica compreende a apresentação clínica de angina responsiva a nitratos durante episódio espontâneo associada às alterações eletrocardiográficas ou aos critérios angiográficos.

O diagnóstico possível de angina vasoespástica compreende a apresentação clínica de angina responsiva a nitratos durante episódio espontâneo, porém sem as alterações eletrocardiográficas típicas ou não documentadas, além de não preencher os critérios angiográficos.

TRATAMENTO

O tratamento da INOCA deve compreender uma abordagem multidisciplinar com avaliação individual do paciente, levando em consideração o subtipo (DMC e/ou vasoespamo epicárdico) e as comorbidades associadas. A mudança do estilo de vida e controle agressivo de fatores de risco cardiovasculares, especialmente aquele com aterosclerose manifesta, são a base do tratamento. Essas intervenções abrangem o controle da pressão arterial, manejo glicêmico e lipídico adequados, cessação do tabagismo e incentivo à atividade física, o tratamento das comorbidades e a identificação de gatilhos desencadeantes de angina.

Dentre os poucos estudos randomizados, o CorMica⁶ observou melhora de sintomas anginosos e qualidade de vida quando o tratamento foi realizado de acordo com o subtipo de INOCA (baseado nos resultados de CFR, índice de resistência microcirculatória e teste com acetilcolina), em relação ao tratamento padrão.

Estilo de vida

A avaliação do estilo de vida deve ser realizada em todos os pacientes com INOCA para a identificação de fatores de risco cardiovasculares, melhora da qualidade de vida e de prognóstico. As intervenções em estilo de vida semelhantes às adotadas para prevenção e tratamento de pacientes com DAC obstrutiva devem ser consideradas nessa população. Nenhum padrão específico de dieta mostrou-se efetivo na melhora de sintomas relacionados à disfunção microvascular. Por outro lado, o exercício físico regular mostrou-se efetivo na melhora sintomática e da capacidade física em pacientes com disfunção microvascular³¹ e deve ser sempre incentivado.

Fatores de risco

Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais devem ser adequadamente abordados e tratados em pacientes com INOCA, uma vez que contribuem na fisiopatologia da disfunção microvascular e vasoespástica. O objetivo da abordagem é melhorar sintomas, reduzir gatilhos desencadeantes e, consequentemente, promover a qualidade de vida.

No tratamento farmacológico anti-hipertensivo, dá-se

preferência pelas drogas que possam agir no mecanismo predominante dos subtipos de INOCA. Os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) atuam diretamente na função vascular coronária através da modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e melhoram a reserva de fluxo coronário e medidas de fluxo coronariano através do aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico.³ Independente do controle lipídico, o uso das estatinas deve ser considerado devido às suas propriedades anti-inflamatórias e seu efeito benéfico na disfunção endotelial.

Tratamento antianginoso

Angina microvascular

Drogas antianginosas convencionais (betabloqueadores (BB), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), nitratos, trimetazidina, ranolazina, alopurinol, estatinas) e não convencionais (terapia de reposição hormonal, antidepressivos, neuroestimulação) apresentam resultados variáveis na melhora sintomática.

Os BB com propriedades vasodilatadoras como nebivolol e carvedilol parecem promover maior benefício. O nebivolol melhora a CFR decorrente da ativação da síntese de NO e inibição da endotelina-1, enquanto que o carvedilol parece melhorar a função microvascular dependente de endotélio.³²

Nitratos de longa duração são frequentemente pouco efetivos na presença de DMC devido ao efeito de roubo de fluxo, podendo até agravar os sintomas. Nitratos de curta duração podem ser úteis no controle sintomático imediato, embora possam apresentar efeito parcial.¹

Drogas de 2ª linha, como ranolazina, ivabradina e trimetazidina podem ser opções no escalonamento do tratamento antianginoso, assim como o uso de antidepressivos tricíclicos para a modulação da dor, em pacientes com hiperalgesia ou sintomas depressivos.¹¹ A ranolazina, usada em pequenos estudos clínicos, parece promover melhora de CFR, controle de sintomas e métricas de testes provocativos de isquemia. A ivabradina parece melhorar a angina em pacientes com angina microvascular sem mudar a função microvascular coronariana, sugerindo que a melhora seja atribuída isoladamente ao controle de frequência cardíaca.²

Recentemente, os efeitos dos inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT2) e dos agonistas dos receptores de GLP1 tem sido atribuídos em parte na modulação infamatória e no estresse oxidativo, podendo exercer efeito na fisiopatologia da disfunção vascular. Entretanto, não existem estudos que reforcem seu uso específico na INOCA até o momento.² Em mulheres perimenopausais sem DAC obstrutiva, a associação de BB e alfa-agonista em baixa dose ou BB seletivo (nebivolol, bisoprolol) e BCC pode ser bastante efetiva no controle sintomático, uma vez que a queda dos níveis de estrógeno pode provocar disfunção autonômica associada. O tratamento com reposição estrogênica nessa população pode ser considerada caso a caso, avaliando risco e benefício, em casos de refratariedade de sintomas.

Outras drogas, como os inibidores da fosfodiesterase (sildenafil) podem ser considerados para o tratamento sintomático com disfunção microvascular,² na ocorrência de falha nas outras terapias.

Angina vasoespástica

Os BCC devem ser considerados como de primeira linha em pacientes com evidência de espasmo epicárdico ou microvascular, já que o uso de BCC é um fator preditor independente de sobrevida livre de evento em paciente com angina vasoespástica. Pode ser necessário o uso de posologia extra-habitual (altas doses) de BCC ou mesmo a combinação de diidropiridínicos com não-diidropiridínicos. Os nitratos de longa duração podem ser associados como drogas antianginosas adjuvantes nesses pacientes. Diferentemente, os BB são contraindicados no tratamento da angina vasoespástica, uma vez que já foi identificada piora sintomática com o uso destes, inclusive quando associados aos BCC.^{33,34}

A despeito das opções terapêuticas consagradas, 25% dos pacientes com INOCA permanecem refratários ao tratamento. Nesses casos, para a melhora da qualidade de vida dos pacientes, pode-se considerar, caso a caso, terapias alternativas no tratamento da angina refratária, como a neuroestimulação, a contrapulsção externa facilitada e a redução de seio coronariano.

REFERÊNCIAS

1. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention*. 2021;16(13):1049-69. doi:10.4244/EIJY20M07_01.
2. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1352-71. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.042.
3. Ya'Qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Non-obstructive Plaque and Treatment of INOCA: More to Be Learned. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(9):681-7. doi:10.1007/s11883-022-01044-4.
4. Bastiany A, Pacheco C, Sedlak T, Saw J, Miner SES, Liu S, et al. A Practical Approach to Invasive Testing in Ischemia With No

PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com INOCA não é tão benigno quanto foi considerado por muito tempo, especialmente quando existe documentação de DMC.

A DMC é um conhecido preditor de risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE), incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca, além de ser um potencial precursor de aterosclerose e preditor independente de mortalidade cardíaca.⁴

Lee et al³⁵ demonstraram, recentemente, que pacientes com INOCA apresentam um risco 1,4 vezes maior de eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) em 5 anos em relação à população geral. Além disso, quando os pacientes com INOCA apresentam disfunção microvascular documentada, com CFR $\leq 2,5$, apresentam um risco quase 5 vezes maior de MACE do que pacientes sem disfunção microvascular. Nesse mesmo estudo, pacientes com INOCA sem a documentação de disfunção microvascular não apresentaram diferença de risco de MACE em relação à população geral.

Da mesma forma, a angina vasoespástica pode estar associada à morbidade significativa e prognóstico variável, com sobrevida de até 93% em 10 anos, de acordo com um antigo estudo de seguimento de longo prazo.³⁶ Os determinantes independentes da sobrevida livre de evento incluem o uso de BCC, extensão e gravidade da doença arterial coronariana e espasmo de múltiplos vasos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem da INOCA é um desafio, uma vez que abrange condições heterogêneas em apresentação clínica e fisiopatologia, e que pode levar ao extremo prejuízo de qualidade de vida, assim como ao aumento de risco de eventos cardiovasculares e que, portanto, deve ser valorizada e adequadamente tratada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Obstructive Coronary Arteries (INOCA). *CJC Open*. 2022;4(8):709-20. doi:10.1016/j.cjco.2022.04.009.

5. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, Pepine CJ, Handberg E, Merz NB. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk?. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
6. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23 Pt A):2841-55. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.006.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-47. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Sedlak T, Herscovici R, Cook-Wiens G, Handberg E, Wei J, Shufelt C, et al. Predicted Versus Observed Major Adverse Cardiac Event Risk in Women With Evidence of Ischemia and No Obstructive

- Coronary Artery Disease: A Report From WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e013234. doi:10.1161/JAHA.119.013234.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 10. Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, Peteiro J, Sendon JLL, Senior R, et al. Natural History of Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation.* 2021;144(13):1008-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046791.
 11. Beltrame JF, Tavella R, Jones D, Zeitz C. Management of ischaemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). *BMJ.* 2021;375:e060602. doi:10.1136/bmj-2021-060602.
 12. Hwang IC, Lee H, Yoon YE, Choi IS, Kim HL, Chang HJ, et al. Risk stratification of non-obstructive coronary artery disease for guidance of preventive medical therapy. *Atherosclerosis.* 2019 Nov;290:66-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.018.
 13. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2825-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.054.
 14. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, et al. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(19):2350-60. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
 15. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
 16. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):48-62. doi:10.1038/nrcardio.2014.160.
 17. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1101-11. doi:10.1093/eurheartj/ehz513.
 18. Thomson LE, Wei J, Agarwal M, Haft-Baradaran A, Shufelt C, Mehta PK, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(4):10. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002481.
 19. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, Pupita G, Yamamoto Y, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993;72(2):134-9. doi:10.1016/0002-9149(93)90148-6.
 20. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1948-53. doi:10.1056/NEJMoa012369.
 21. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
 22. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation.* 2002;105(21):2482-6. doi:10.1161/01.cir.0000017199.09457.3d.
 23. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klaus V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J.* 2004;25(3):219-23. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.009.
 24. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, et al. Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [15O]H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(20):2044-54. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.011.
 25. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(10):1158-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.053.
 26. Usui E, Murai T, Kanaji Y, Hoshino M, Yamaguchi M, Hada M, et al. Clinical significance of concordance or discordance between fractional flow reserve and coronary flow reserve for coronary physiological indices, microvascular resistance, and prognosis after elective percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2018;14(7):798-805. doi:10.4244/EIJ-D-17-00449.
 27. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation.* 2003;107(25):3129-32. doi:10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1.
 28. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(12): e005361. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005361.
 29. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtm U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38(33):2565-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
 30. Group JJW. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J.* 2014;78(11):2779-801. doi:10.1253/circj.cj-66-0098.
 31. Eriksson BE, Tyni-Lennè R, Svedenhag J, Hallin R, Jensen-Urstad K, Jensen-Urstad M, et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1619-25. doi:10.1016/s0735-1097(00)00931-1.
 32. Spione F, Arealos V, Gabani R, Sabaté M, Brugaletta S. Coronary Microvascular Angina: A State-of-the-Art Review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:800918. doi:10.3389/fcvm.2022.800918.
 33. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, Robertson D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation.* 1982;65(2):281-5. doi:10.1161/01.cir.65.2.281.
 34. Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, Dupuis BA, Bertrand ME. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol.* 1983;52(3):230-3. doi:10.1016/0002-9149(83)90113-3.
 35. Lee SH, Shin D, Lee JM, de Hoef TP, Hong D, Choi HK, et al. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e025171. doi:10.1161/JAHA.121.025171.
 36. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota K, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation.* 1988;78(1):1-9. doi:10.1161/01.cir.78.1.1.

ANGINA ESTÁVEL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: NA REFRATARIEDADE

STABLE ANGINA IN SPECIAL SITUATIONS: IN REFRACTORY CONDITIONS

Luciana Oliveira Cascaes
Dourado¹

1- Instituto do Coração (Incor),
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, Divisão
clínica Unidade de Coronariopatias
Crônicas, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar 44,
São Paulo, São Paulo.
luciana.dourado@incor.usp.br

RESUMO

A angina refratária é uma condição crônica que acomete um número crescente de pacientes devido ao aumento da sobrevivência da população com doença arterial coronariana, ocorrida em decorrência dos avanços terapêuticos na área. A presença de angina de peito limitante que provoca prejuízo de qualidade de vida apesar do tratamento clínico otimizado, decorrente de isquemia miocárdica, em indivíduos não elegíveis para procedimentos convencionais de revascularização do miocárdio, caracterizam a angina refratária. O foco do tratamento é a melhora de sintomas, qualidade de vida e morbidade psicológica, sendo fundamental a abordagem multiprofissional na avaliação e manejo dos pacientes. O tratamento clínico envolve além do fino ajuste farmacológico antianginoso, o controle de condições associadas. Na refratariedade ao tratamento convencional, as terapias alternativas tornam-se opções para a melhora dos sintomas e sua indicação deve ser feita de acordo com a disponibilidade local e com as características clínicas individuais. Dessa forma, o manejo de pacientes com AR representa um grande desafio clínico.

Descritores: Angina Estável; Tratamento Clínico; Terapias Alternativas.

ABSTRACT

Refractory angina is a chronic condition that affects an increasing number of patients due to the increased survival of the population with coronary artery disease as a result of therapeutic advances in the area. The presence of limiting angina pectoris that causes loss of quality of life despite optimized clinical treatment, due to myocardial ischemia, in individuals not eligible for conventional coronary artery bypass grafting procedures, characterizes refractory angina. The focus of treatment is the improvement of symptoms, quality of life and psychological morbidity. Multidisciplinary approach in the evaluation and management of patients is of paramount importance. Clinical treatment involves, in addition to fine antianginal pharmacological adjustment, control of associated conditions. In the case of conditions refractory to conventional treatment, alternative therapies are options for symptom improvement. These alternative therapies should be recommended according to local availability and individual clinical characteristics. Management of patients with refractory angina represents a major clinical challenge.

Keywords: Angina, Stable; Clinical Protocols; Alternative Therapies.

INTRODUÇÃO

A angina refratária (AR) é uma condição crônica caracterizada pela presença de angina do peito ou equivalente anginoso limitante, decorrente de isquemia miocárdica determinada por doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva ou não obstrutiva, não passível de controle através da combinação de tratamento clínico, angioplastia e/ou cirurgia de revascularização miocárdica.¹⁻³

Apesar dos enormes avanços no tratamento clínico e nos procedimentos de revascularização com significativo aumento da sobrevivência na DAC, um número crescente de indivíduos permanecem extremamente sintomáticos, referidos como refratários ao tratamento convencional. Estima-se que 5 a 10% dos pacientes portadores de DAC evoluem com AR.⁴ Embora a mortalidade desses pacientes seja relativamente

baixa, variando de 2 a 4% ao ano,⁵ é uma condição que implica em importante prejuízo da qualidade de vida, sendo o esse o foco principal do manejo desses pacientes.

DIAGNÓSTICO DA AR

O diagnóstico de AR é estabelecido quando existe a persistência de sintoma debilitante a despeito do tratamento clínico otimizado (i.e. controle de condições associadas, além do tratamento antianginoso com utilização de 3 ou mais drogas antianginosas, se toleradas), em indivíduos com documentação de isquemia miocárdica, e em que a revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) é inelegível seja em decorrência de anatomia coronariana desfavorável, risco cirúrgico proibitivo ou doença não obstrutiva.

Na avaliação clínica, a graduação da classe funcional

de angina (CCS)⁶ pode ser complementada com outros parâmetros mais objetivos de percepção de dor, como a quantificação do número de episódios de angina e consumo de nitrato sublingual semanais, especialmente nas avaliações subsequentes.⁷ Além disso, fatores que possam agravar a angina devem ser investigados ativamente.

A documentação de isquemia por um teste funcional é recomendada nos casos em que as lesões coronarianas sejam de significado funcional duvidoso, ou mesmo quando os sintomas são atípicos, especialmente em mulheres, diabéticos e idosos.⁸ Nesses casos, a escolha do teste provocativo de isquemia deve ser feita de acordo com as características do paciente, disponibilidade do exame e expertise local.

A avaliação anatômica é fundamental para a condução terapêutica dos pacientes, possibilitando a avaliação de elegibilidade ou não de intervenções coronarianas.^{4,8,9}

As reavaliações clínicas devem ser realizadas com frequência para que seja possível o escalonamento sequencial das medidas clínicas e farmacológicas.⁷ Serviços com experiência no tratamento de angina refratária envolvem equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, psicólogo, profissional da educação física) na condução desses pacientes, que forma que se garanta uma abordagem clínica mais completa, e a execução das medidas terapêuticas seja reforçada.^{10,11}

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ANTIANGINOSO

A base do tratamento antianginoso deve ser direcionada à otimização do tratamento clínico-medicamentoso, das condições clínicas associadas.^{4,8} Dessa forma, medidas não farmacológicas e mudança de estilo de vida, como a aderência a hábitos alimentares saudáveis, abandono do tabagismo, controle de peso e atividade física regular devem ser incentivados e orientados.

As drogas antianginosas de 1ª linha (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, nitratos de curta duração) serão sempre a primeira opção terapêutica no tratamento sintomático. As drogas de segunda linha (nitratos de longa duração, ivabradina, trimetazidina, ranolazina, alopurinol) são drogas, geralmente, de associação, e devem ser escolhidas de acordo com a frequência cardíaca (FC), pressão arterial e tolerância, e têm sua recomendação reservada para pacientes com contraindicações às de primeira linha, ou que não as toleram ou, ainda, se houver persistência da angina.⁹

A associação de drogas antianginosas deve ser cautelosa e levar em consideração os efeitos hemodinâmicos provocados pela maioria das drogas, que podem agravar os sintomas anginosos, se utilizados em situações desfavoráveis.¹² A combinação de agentes fisiológicos (que atuam sobre a frequência cardíaca e pressão arterial) e agentes metabólicos (atuam no metabolismo/consumo de energia miocárdica), é estratégia da otimização terapêutica na angina refratária. Os agentes metabólicos são particularmente importantes no tratamento daqueles pacientes com bradicardia e hipotensão.⁹

Nesse cenário, a individualização terapêutica antianginosa é necessária – a escolha da droga e/ou sua associação deve ser baseada na fisiopatologia predominantemente envolvida no sintoma e nas comorbidades presentes em cada.¹² Frequentemente, pacientes inicialmente considerados como portadores de angina refratária apresentam significativa melhora da angina com a intensificação do tratamento clínico.⁷

É importante ressaltar que nenhuma droga antianginosa se mostrou efetiva na melhora da sobrevida de pacientes com angina estável (sem disfunção ventricular) ou redução de eventos cardiovasculares, exceto o uso betabloqueador após o infarto agudo do miocárdio e/ou na insuficiência cardíaca. Dessa forma, o foco essencial do tratamento nos pacientes com angina refratária é o controle de sintomas e não a melhora de prognóstico.

Nitratos de curta duração

Os nitratos sublinguais de curta duração devem ser prescritos para todos os pacientes durante ou previamente aos episódios de angina (angina de limiar fixo), devido seu efeito de alívio imediato da angina. Inicialmente age como venodilatador, reduzindo a pré-carga levando à redução do volume ventricular e, conseqüentemente, da tensão da parede miocárdica, provocando redução do consumo miocárdico de oxigênio, assim como vasodilatação coronariana, redução da pressão diastólica ventricular e da pressão arterial sistêmica.

Betabloqueadores

Os betabloqueadores são drogas de primeira linha, principalmente em pacientes com fração de ejeção ventricular (FEVE) reduzida (<40%), com angina pós-infarto e insuficiência cardíaca, uma vez que melhoram sintomas associado à redução de mortalidade cardiovascular e morte súbita nessa situação. Atuam na redução da FC, contratilidade, condução atrioventricular e ectopias ventriculares. Esses efeitos resultam na redução do consumo miocárdico de oxigênio em repouso e no esforço, aumento do tempo diastólico e a perfusão coronariana. Quando houver necessidade da sua associação aos bloqueadores de canais de cálcio não-diidropiridínicos deve-se atentar ao risco de bradicardia e bloqueios avançados.

Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos (amlodipina, nifedipina) ou não-diidropiridínicos (diltiazem e verapamil) atuam na inibição do influxo de cálcio da musculatura lisa da parede arterial e do miocárdio, respectivamente. Os diidropiridínicos reduzem a resistência vascular coronariana e sistêmica, provocando a redução de consumo miocárdico de oxigênio e melhorando a vasodilatação coronariana. Os não-diidropiridínicos atuam na contratilidade miocárdica e no nó atrioventricular provocando efeitos ino e cronotrópicos negativos.

Ivabradina

Inibidor seletivo e específico da corrente If no nó sinusal, que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a FC, reduz a FC e parece aumentar o fluxo sanguíneo coronariano e o desenvolvimento de circulação colateral, além da manutenção da função endotelial.

A sua utilização deverá ser feita em situações específicas,¹³ estando indicado em pacientes com ritmo sinusal que mantenham frequência cardíaca acima de 70 bpm, já em dose máxima tolerada de betabloqueador ou na contraindicação aos betabloqueadores. O seu uso concomitante com diltiazem e verapamil está contraindicado. A dose máxima prescrita deverá ser de 7,5mg 2 vezes ao dia. Na ausência de melhora dos sintomas após 3 meses de uso, a droga deve ser suspensa.

Trimetazidina

Droga de efeito metabólico, através da inibição da 3-cetoacetil-CoA tiolase na mitocôndria, enzima envolvida na oxidação dos ácidos graxos, via preferencial de produção de ATP no miocárdio isquêmico. Dessa forma, otimiza o metabolismo aeróbio e, conseqüentemente, a eficiência energética do miócito, melhorando a angina e a capacidade funcional.^{14,15}

É uma droga bastante segura, sem efeitos hemodinâmicos, amplamente utilizada em associação com as demais drogas sem ocorrência de interação, ou em monoterapia, quando necessário.

A dose habitual é de 35 mg duas vezes ao dia, ou mais recentemente, 80mg em tomada única. Pacientes com insuficiência renal com *clearance* de creatinina entre 30 e 60 l/min, a dose deve ser reduzida para 35 mg 1 vez ao dia e é contraindicada quando <30ml/min e na doença de Parkinson pois pode causar ou agravar os sintomas de parkinsonismo (tremores, acinesia, hipertonia).

Ranolazina

O exato mecanismo de ação da ranolazina não é bem compreendido. Atua inibindo a corrente tardia de sódio, prevenindo a sobrecarga de cálcio intracelular e o conseqüente aumento da tensão diastólica da parede ventricular.

A melhora sintomática ocorre sem efeito hemodinâmico e, possivelmente, se deve à redução da tensão de parede do ventrículo esquerdo com redução no consumo miocárdico de oxigênio pela prevenção de sobrecarga de cálcio durante a isquemia.¹⁶

Pelo mesmo mecanismo, provoca prolongamento do intervalo QT corrigido (efeito dose-dependente), que é uma contraindicação à droga. Também é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática e cirrose, em que a droga permanece recirculante, aumentando risco de QT longo. A dose recomendada é de 500 a 1.000mg duas vezes ao dia, havendo necessidade de reavaliação com eletrocardiograma após a sua introdução.

A associação de ranolazina e trimetazidina, embora não seja contraindicada, não é formalmente prevista supostamente devido ao efeito metabólico de ambas – apesar de atuarem através de diferentes mecanismos.¹² Existem poucos dados até o momento que preveem segurança e eficácia adicional antianginosa com essa associação.¹⁷

Nitratos de longa duração

Por muito tempo considerados como drogas de 1a linha no tratamento da angina (e ainda utilizadas como tal no sistema público de saúde pela disponibilidade e custo), atualmente, são considerados drogas de 2a linha. Quando utilizados por períodos prolongados e sem um intervalo mínimo de 8 a 10 horas entre uma das tomadas, perdem a efetividade por induzirem a tolerância. A piora da função endotelial é uma complicação potencial, motivo pelo qual seu uso de rotina vem sendo abandonado.

Alopurinol

Droga antiga no tratamento da hiperuricemia, e de baixo custo, esse inibidor da xantina oxidase demonstrou reduzir o consumo miocárdico de oxigênio através da melhora das medidas de vasodilatação endotélio-dependente e do estresse oxidativo, além de aumentar limiar de isquemia em

avaliação eletrocardiográfica de esforço, quando utilizado em altas doses (600 mg ao dia).¹⁸ Pode ser considerado como opção terapêutica, embora ainda existam poucos estudos clínicos que corroborem sua eficácia.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Na falência de controle sintomático com as medidas consideradas convencionais, terapias alternativas mais ou menos invasivas - experimentais ou já aprovadas para uso clínico - surtem com o objetivo essencial de promover melhora da qualidade de vida dos pacientes.^{1,4,8,19,20}

Em relação às opções terapêuticas alternativas, não existe superioridade de uma em relação à outra, principalmente no que tange ao prognóstico, uma vez que são utilizadas pontualmente para controle de sintomas. Além disso, as técnicas não são excludentes, isto é, na falência de resultado de uma, é possível que outra alternativa seja tentada.

TERAPIAS ALTERNATIVAS NÃO INVASIVAS

Terapia com ondas de choque

De utilização experimental no Brasil, a terapia com ondas de choque extracorpóreas é realizada com um sistema gerador de baixa energia (1/10 da energia utilizada em litotripsia) guiado por ecocardiografia que fornece pulsos de pressão acústica breves e de alta amplitude para exercer um estresse mecânico focal aos territórios miocárdicos isquêmicos (previamente determinados por exame de imagem com avaliação de perfusão miocárdica). Nos tecidos, as microbolhas que ocorrem naturalmente dentro e fora das células oscilam e colapsam em resposta ao campo acústico. Juntas, a onda de estresse e o efeito de cavitação induzem estresse de cisalhamento local, que promove a expressão *in situ* de quimioatraentes, com o objetivo de induzir vasodilatação e neovascularização miocárdica.²¹

Diversos pequenos estudos clínicos, poucos randomizados e controlados, mostram segurança no método, com resultados promissores, demonstrando melhora da classe funcional de angina, perfusão miocárdica, consumo de nitrato, qualidade de vida, capacidade funcional e até da FEVE, com efeito sustentado após o tratamento.²²

Reabilitação cardiovascular baseada em exercício

A reabilitação cardíaca é terapêutica adjuvante efetiva na promoção de prevenção secundária de pacientes com doença arterial coronariana (DAC), reduzindo a mortalidade por todas as causas em 13% e infarto do miocárdio fatal e não fatal em 28%,²³ com melhora adicional na qualidade de vida dos pacientes por meio do aumento da tolerância aos esforços, redução dos sintomas de ansiedade e estresse, retorno precoce ao trabalho e manutenção da independência para atividades de vida diária.

É terapia adjuvante para AR recentemente incluída na Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular²⁴ (grau de recomendação IIb, nível de evidência C). As evidências sobre segurança e efetividade baseiam-se no resultado de poucas publicações envolvendo essa população.^{23,25}

A reabilitação cardíaca baseada em exercício físico é segura quando realizada em ambiente hospitalar e obedecendo a tolerância individual. A intensidade do treinamento aeróbico controlada pela frequência cardíaca (FC) é um dos principais pilares na prescrição de exercício de pacientes com cardiopatias. Em portadores de DAC com isquemia detectada em teste ergométrico, é consenso que o exercício aeróbico seja realizado em, pelo menos, 10 batimentos por minuto abaixo do limiar de isquemia/angina.⁸ Entretanto, portadores de AR apresentam um grande desafio na prescrição da intensidade do exercício, pois apresentam limiar isquêmico extremamente baixo, e o exercício físico inevitavelmente é realizado no limiar isquêmico, geralmente de forma intervalada, alternando-se o alcance do limiar de angina ou isquêmico com repouso ou intensidade ligeiramente abaixo de tais limiares.²⁴

Sugere-se, desta forma, a utilização de uma escala de dor para a interrupção ou redução da intensidade do exercício, ou seja, quando o desconforto atinge o nível moderado (nível 3) em uma escala de dor numérica visual de 0-10 ou nível >2 em uma escala de 1 a 4. Caso a dor anginosa não melhore com a interrupção do exercício, pode ser administrado nitrato sublingual com monitoramento da pressão arterial e dos sintomas.

Diante do risco destes pacientes e literatura escassa, recomenda-se que o treinamento deva ser realizado de forma supervisionada e monitorada por eletrocardiograma, respeitando-se a escala de dor, assim como alterações hemodinâmicas ou eletrocardiográficas. Para a prescrição do exercício, é necessário que um teste de esforço limitado por sintomas seja realizado, com documentação de FC de angina/isquemia, além da avaliação da presença de arritmias ou alterações hemodinâmicas desencadeadas ao esforço.

Atenção especial deve ser dada ao aquecimento e recuperação da sessão de exercício aeróbico nesta população, que devem ser prolongados, ou seja, ≥ 10 minutos. Tal fato deve-se ao efeito de pré-condicionamento, aumentando o limiar de angina, o que deve ser realizado com FC abaixo da FC de treinamento determinada. Já a recuperação mais prolongada previne queda acentuada do débito cardíaco e conseqüentemente hipotensão sintomática e isquemia na recuperação do exercício.

Contrapulsção externa facilitada

A contrapulsção externa facilitada (CPEF) é uma terapia não invasiva, ainda não disponível no Brasil para uso clínico. É utilizada há muitos anos em centros de angina refratária em outros países, é opção terapêutica efetiva consagrada algumas sociedades.⁹ Muitos estudos clínicos, desde a década de 90, demonstraram redução dos episódios de angina, do consumo de nitrato, melhora da tolerância ao esforço e do limiar de isquemia.

O estudo mais importante envolvendo a CPEF foi o MUS-T-EECP,²⁶ que envolveu 139 pacientes com DAC avançada e AR, comparou 35 horas de CPEF ativa com a de CPEF inativa. Embora tenha havido aumento na duração total do exercício entre os dois grupos, o tempo para a depressão do segmento ST induzida pelo exercício aumentou significativamente e a angina foi menos frequente em pacientes que receberam a CPEF ativa.

Consiste em uma terapia realizada por um equipamento com princípios hemodinâmicos baseados no balão intra-aórtico, com monitorização eletrocardiográfica e 3 três conjuntos de manguitos pneumáticos colocados redor das extremidades inferiores que inflam sequencialmente no sentido distal para proximal durante a diástole, aumentando o fluxo sanguíneo coronariano e desinsuflam na sístole, diminuindo a pós-carga e aumentando o retorno venoso. Os protocolos são geralmente de 35 sessões de 1 hora, ao longo de 5 semanas.

O mecanismo de melhora é multifatorial e não totalmente compreendido, principalmente no que diz respeito ao seu efeito sustentado. A redução aguda da pré-carga reduz a demanda miocárdica; aumentando o fluxo sanguíneo coronariano e o estresse de cisalhamento, postula-se que haja abertura de vasos colaterais pré-formados, aumento da angiogênese e função endotelial, como demonstrado pela preservação de fatores de crescimento endotelial após a CPEF.²⁷ Além de um treinamento periférico, considera-se que um efeito placebo também possa contribuir para o benefício sintomático da terapêutica com CPEF.

A CPEF é contraindicada a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, doença arterial periférica grave (incluindo aneurisma da aorta abdominal), insuficiência aórtica grave, gestação e presença de arritmias que possam prejudicar o disparo do dispositivo. A CPEF (35 sessões de 1 h durante 7 semanas) é aprovada e reembolsada nos EUA e em partes da Europa para o tratamento sintomático da angina refratária.

TERAPIAS ALTERNATIVAS INVASIVAS

Intervenção coronariana percutânea para oclusão total crônica

As oclusões totais crônicas coronarianas (OTCs) são definidas como um segmento ocluído (fluxo 0) por mais de 3 meses de duração. Até 50% dos pacientes submetidos à coronariografia por angina apresentam coronárias cronicamente ocluídas.

Apesar da angioplastia de OTC ser um procedimento de alta complexidade - exige profissionais experientes e treinados, materiais especiais, além da seleção adequada dos pacientes apropriados para o procedimento - as taxas de sucesso técnico têm crescido de forma considerável, chegando a mais de 80% no estudo OPEN-CTO,²⁸ com baixas taxas de complicação.

O resultado mais bem documentado resultado da angioplastia de OTC se dá na melhora da angina e da qualidade de vida,²⁹ sendo uma opção sempre considerada no cenário da AR. Baseado nos resultados promissores, o procedimento já tem sua recomendação estabelecida⁹ para o tratamento da angina refratária.

Estreitamento do seio coronariano

A redução do seio venoso é realizada com um dispositivo metálico acoplado a um cateter-balão e implantado no seio venoso por via percutânea transjugular. Apresenta forma de ampulheta, de forma que exerce efeito de obstrução parcial ao fluxo venoso coronariano, aumentando retrogradamente a pressão de perfusão coronariana, favorecendo a perfusão dos territórios isquêmicos.

O implante de um redutor de seio coronariano demonstrou melhora de sintomas em pacientes com AR, de acordo com o estudo CORISA.³⁰ O implante do dispositivo resultou em significativa melhora da angina em relação ao grupo controle, assim como da qualidade de vida, avaliada pelo questionário de angina de Seattle. Embora ainda não disponível para uso clínico no Brasil, já tem sua recomendação como terapia antianginosa estabelecida por algumas sociedades.⁹

Neuromodulação

Várias abordagens para modular os sinais nociceptivos são usadas em pacientes com AR. A neuromodulação envolve a interrupção de um sinal de dor em qualquer ponto de sua transmissão. Pode ser feito permanentemente usando métodos químicos ou mecânicos ou intermitentemente usando métodos elétricos. Abordagens distintas podem ser consideradas no tratamento da angina refratária e incluem estimulação da medula espinhal (prevista como opção terapêutica por diretrizes internacionais)¹⁰ e subcutânea e transcutânea.

Na estimulação de medula espinhal, o implante minimamente invasivo envolve a colocação de eletrodos multipolares no espaço epidural que fornece uma corrente elétrica às raízes nervosas dorsais, entre C5 e T2. Um gerador de pulsos implantado no subcutâneo, controlado pelo paciente, permite a estimulação no início da angina, induzindo a parestesia na localização do desconforto torácico. Os estímulos normalmente são programados para que sejam disparados durante 1 hora, 3 vezes ao dia, além de estímulos de demanda durante os episódios de angina.⁸

Metanálise avaliando 14 estudos (518 pacientes) observou que a neuroestimulação medular está associada com maior duração de exercício, menor intensidade de angina, menos episódios de angina diária e consumo de nitrato, assim como melhora da qualidade de vida.³¹

A experiência com estimulação elétrica nervosa subcutânea e estimulação elétrica nervosa transcutânea na angina refratária é limitada. A técnica envolve o direcionamento das terminações nervosas subcutâneas localizadas no precórdio. Em um pequeno estudo³² de 7 pacientes, houve redução na frequência da angina quando a estimulação elétrica nervosa subcutânea foi administrada por 3 episódios > 1 hora cada durante o dia. A estimulação elétrica nervosa transcutânea foi usada em pequenas séries de casos³³ e seu uso é limitado para avaliações de eficácia de curto prazo antes da terapia neuromoduladora invasiva.

Terapia celular

Realizada ainda de forma experimental, a terapia celular baseia-se no potencial das células-tronco de proteger, reparar e regenerar o coração. Células CD34 + derivadas da medula óssea, que são consideradas como tendo potencial hematopoiético e endotelial, mostraram promover a neovascularização no miocárdio isquêmico.

Em duas meta-análises dos principais ensaios clínicos randomizados (incluindo o estudo fase III, RENEW,³⁴ interrompido precocemente por questões financeiras), conduzidos para determinar o efeito das células CD34 + em comparação com pacientes placebo, a administração intramiocárdica de células CD34 + foi associada à significativa menor frequência

de angina, melhora no tempo de exercício, e à redução de mortalidade por todas as causas.³⁵ Com base nesses dados, a terapia celular CD34 + recebeu a designação de terapia avançada de medicina regenerativa nos Estados Unidos (FDA) para uso em AR, que pode ser um passo para que se torne uma terapia viável nessa população.

Terapia gênica

Um dos mecanismos de estímulo à angiogênese seria através da ativação direta das vias moleculares. No caso da terapia gênica, o vetor (p.ex. adenovírus), carreando o DNA modificado, se incorpora à célula miocárdica do paciente, que passa a produzir as proteínas predeterminadas pelo DNA viral.

O estudo recente realizou a administração intramiocárdica de fator de crescimento endotelial D (VEGF-D), através de adenovírus em pacientes com AR, mostrou resultados positivos de seguimento de curto prazo utilizado análise de perfusão por PET, com melhora das áreas isquêmicas tratadas, assim como seguimento de longo prazo e melhora sustentada nos sintomas.³⁶

Aférese de Lipoproteína A (LP(a))

A aférese de lipoproteína foi avaliada em um pequeno estudo³⁷ com pacientes com AR e níveis de Lp(a) > 500 mg / dL que foram randomizados para três meses de aférese semanal ou simulação. A aférese reduziu temporariamente a Lp(a) em até 75%, e demonstrou melhora significativa na perfusão miocárdica, capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida no grupo de tratamento ativo. Sua indicação ainda é incerta na AR.

Acupuntura

Terapia amplamente utilizada em condições álgicas na medicina chinesa tradicional, utilizando agulhas em pontos específicos do corpo, a acupuntura se mostrou efetiva no controle da angina, em alguns estudos chineses,³⁸ além de ter proporcionado melhora da qualidade de vida dos pacientes quando aplicada como tratamento adjuvante na angina estável.³⁹ Embora amplamente disponível em muitos centros para outras indicações clínicas, sua aplicação no tratamento da AR ainda não é formalmente recomendada.

Revascularização transmiocárdica a laser

O desenvolvimento da revascularização transmiocárdica a laser (RTML) foi desenvolvido de acordo com a teoria de que canais no miocárdio transportam sangue da cavidade ventricular diretamente para o miocárdio, similarmente aos corações de répteis. No entanto, o mecanismo de melhora mais provável está relacionado à angiogênese ou denervação pela lesão provocada pelo laser. A RTML é realizada por via epicárdica, durante um procedimento cirúrgico (minitoracotomia ou robótico), ou endocárdica por via percutânea, em que tiros de laser perfuram o miocárdio, criando canais que se fecham em até 24 horas.

Por muito tempo utilizada como opção terapêutica, a RTML está atualmente contraindicada⁹ quando realizada isoladamente pela ausência de benefícios estabelecidos, pois esteve associada à mortalidade de até 12% e complicações graves no período perioperatório (tamponamento cardíaco, arritmias ventriculares, choque cardiogênico).⁴⁰

Transplante cardíaco

Embora esteja previsto como uma opção terapêutica para alívio sintomático de pacientes com AR, o transplante cardíaco permanece sendo a última alternativa de tratamento, fato justificado pela FEVE geralmente preservada, e a mortalidade relativamente baixa dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo de pacientes portadores de AR, esses também referidos como “sem opção”, representa um grande desafio

clínico. A persistência de sintomas debilitantes apesar do esgotamento das terapias convencionais torna necessária a implantação de metodologias alternativas de controle da dor, na tentativa de promover melhora da qualidade de vida desses pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23(5):355-70.
- Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, Barsness GW, Bourassa MG, McGillion M, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Can J Cardiol*. 2012;28(Suppl 2):S50-9.
- McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'allier PL, et al. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol*. 2012;28(Suppl 2):S20-41.
- Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A, et al. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(1):1-19.
- Poppi NT, Gowdak LH, Dourado LO, Adam EL, Leite TN, Mioto BM, et al. A prospective study of patients with refractory angina: outcomes and the role of high-sensitivity troponin T. *Clin Cardiol*. 2017;40(1):11-7.
- Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
- Dourado LO, Poppi NT, Adam EL, Leite TN, Pereira AaC, Krieger JE, et al. The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. *Int J Cardiol*. 2015;186:29-31.
- Povsic TJ, Henry TD, Ohman EM. Therapeutic Approaches for the No-Option Refractory Angina Patient. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(2):e009002.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
- Moore RK, Groves D, Bateson S, Barlow P, Hammond C, Leach AA, et al. Health related quality of life of patients with refractory angina before and one year after enrolment onto a refractory angina program. *Eur J Pain*. 2005;9(3):305-10.
- Cheng K, de Silva R. A multi-disciplinary care pathway improves symptoms, QoL and medication use in refractory angina. *Br J Cardiol*. 2020;27(2):60-3.
- Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-32.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9.
- Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-5.
- Ajabnoor A, Mukhtar A. Effect of trimetazidine on the functional capacity of ischemic heart disease patients not suitable for revascularization: Meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263932.
- Storey KM, Wang J, Garberich RF, Bennett NM, Traverse JH, Arndt TL, et al. Long-Term (3 Years) Outcomes of Ranolazine Therapy for Refractory Angina Pectoris (from the Ranolazine Refractory Registry). *Am J Cardiol*. 2020;129:1-4.
- Dourado LOC, Moreno CPD, Grobe SF, Gowdak LHW, Cesar LAM. Concomitant Use of Ranolazine and Trimetazidine in Patients with Refractory Angina: An Initial Experience. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(4):619-21.
- Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7.
- Cheng K, de Silva R. New Advances in the Management of Refractory Angina Pectoris. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):70-9.
- Davies A, Fox K, Galassi AR, Banai S, Ylä-Herttuala S, Lüscher TF. Management of refractory angina: an update. *Eur Heart J*. 2021;42(3):269-83.
- Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shiroto T, Matsumoto Y, et al. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels*. 2019;34(1):104-13.
- Burneikaitė G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuožienė G, Butkuvienė I, Petrauskienė B, et al. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):11.
- Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD001800.
- Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira ADD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Brazilian Cardiovascular Rehabilitation Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):943-87.
- Asbury EA, Webb CM, Probert H, Wright C, Barbir M, Fox K, et al. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. *Cardiology*. 2012;122(3):170-7.
- Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1833-40.
- Ambari AM, Lilihata G, Zuhri E, Ekawati E, Wijaya SA, Dwiputra B, et al. External Counterpulsation Improves Angiogenesis by Preserving Vascular Endothelial Growth Factor-A and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 but Not Regulating MicroRNA-92a Expression in Patients With Refractory Angina. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:761112.
- Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, Cohen DJ, Hirai T, Lombardi W, et al. Early Procedural and Health Status Outcomes After Chronic Total Occlusion Angioplasty: A Report From the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 14;10(15):1523-1534. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.065.
- Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare

revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018 Jul 7;39(26):2484-2493. doi: 10.1093/eurheartj/ehy220.

30. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015;372(6):519-27.
31. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:535-542. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.105.
32. Goroszeniuk T, Kothari S, Hamann W. Subcutaneous neuromodulating implant targeted at the site of pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 Mar-Apr;31(2):168-71. doi: 10.1016/j.rapm.2006.02.001.
33. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation*. 1985 Feb;71(2):308-16. doi: 10.1161/01.cir.71.2.308.
34. Povsic TJ, Henry TD, Traverse JH, Fortuin FD, Schaer GL, Kereiakes DJ, et al. The RENEW Trial: Efficacy and Safety of Intramyocardial Autologous CD34(+) Cell Administration in Patients With Refractory Angina. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(15):1576-85.
35. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicœur EM, Schaer GL, et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J*. 2018;39(23):2208-16.
36. Leikas AJ, Hassinen I, Hedman A, Kivelä A, Ylä-Herttua S, Hartikainen JEK. Long-term safety and efficacy of intramyocardial adenovirus-mediated VEGF-D. *Gene Ther*. 2022;29(5):289-93.
37. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, Rhodes S, Pottle A, Wage R, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J*. 2017;38(20):1561-9.
38. Zhang Z, Chen M, Zhang L, Wu W, Liu J, Yan J, et al. Meta-analysis of acupuncture therapy for the treatment of stable angina pectoris. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5112-20.
39. Zhao L, Li D, Zheng H, Chang X, Cui J, Wang R, et al. Acupuncture as Adjunctive Therapy for Chronic Stable Angina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2019;179(10):1388-97.
40. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1812-9.

VASOESPASMO CORONARIANO MULTIARTERIAL COM MORTE SÚBITA ABORTADA E ANGINA REFRATÁRIA: A EFICÁCIA DO ALFA-BLOQUEADOR E INDICAÇÃO DE CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

MULTIVESSEL CORONARY VASOSPASM WITH ABORTED SUDDEN DEATH AND REFRACTORY ANGINA: EFFICACY OF ALPHA-BLOCKERS AND INDICATION OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR

Luhanda Leonora Cardoso Monti Sousa¹
Felipe Carvalho Guimaraes¹
Caio Menezes Machado de Mendonça¹
Luiz Antônio Machado César¹
Bruno Mahler Miotto¹

1. Instituto do Coração (Incor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade de coronariopatias crônicas, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Luhanda Leonora Cardoso Monti Sousa
Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44
Cerqueira Cesar, São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 05403900
luhanda.sousa@hc.fm.usp.br

RESUMO

O vasoespasma das artérias coronárias é uma causa incomum e subdiagnosticada de angina de peito. Há uma miríade de apresentações clínicas cujo prognóstico é variável. A apresentação típica, no cenário de síndrome coronária crônica, inclui dor anginosa em repouso ou de limiar variável, do final da noite ao início da manhã, cursando com isquemia transitória responsiva a nitratos e passível de detecção pelo ecocardiograma de 12 derivações ou Holter. O vasoespasma multiarterial concomitante é raro e encerra pior prognóstico, haja vista o potencial de ocasionar infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, arritmias ventriculares e subsequente morte súbita cardíaca. A presença de angina refratária sinaliza a ocorrência de vasoespasma persistente, tornando-se um indicador de manifestações graves. A complexa fisiopatologia, na qual a hipercontratilidade do músculo liso vascular, disfunção endotelial e ativação de receptores adrenérgico se destacam, não foi completamente elucidada, o que dificulta a terapia direcionada. Apresentamos um caso de angina refratária após vasoespasma multiarterial com morte súbita abortada, que obteve boa resposta com alfa-bloqueador e teve o implante de cardioversor-desfibrilador implantável postergado.

Descritores: Morte Súbita; Infarto Agudo do Miocárdio; Tamsulosina.

ABSTRACT

Vasospasm of the coronary arteries is an uncommon and underdiagnosed cause of angina pectoris. There is a myriad of clinical presentations with variable prognoses. The typical presentation in the scenario of chronic coronary syndrome includes angina at rest or with variable threshold, from late evening to early morning, including transient ischemia responsive to nitrates, detectable by 12-lead electrocardiogram or Holter. Concurrent multivessel vasospasm is rare and with worse prognosis, given the potential for acute ST-elevation myocardial infarction, ventricular arrhythmias and subsequent sudden cardiac death. The presence of refractory angina is a sign of persistent vasospasm, indicating severe manifestations. The complex physiopathology, including hypercontractility of the vascular smooth muscle, endothelial dysfunction and adrenergic receptor activation has not been fully elucidated, which makes it difficult to define a targeted therapy. We present a case of refractory angina after multivessel vasospasm with aborted sudden death, which responded to alpha-blocker and had implantable cardioverter-defibrillator implantation postponed.

Keywords: Death, Sudden; Myocardial Infarction; Tamsulosin.

INTRODUÇÃO

O vasoespasm das artérias coronárias, é uma causa incomum de angina de peito, frequentemente subdiagnosticada. Há uma miríade de apresentações clínicas, nas quais, o prognóstico a longo prazo varia substancialmente.¹⁻³ Acomete indivíduos com ou sem doença arterial coronária (DAC) aterosclerótica obstrutiva, embora seja mais frequente na ausência de obstrução significativa (<50%).^{1,2} A complexa fisiopatologia, na qual a hipercontratibilidade do músculo liso vascular, disfunção endotelial e ativação adrenérgica assumem papel de destaque, não foi completamente elucidada, o que dificulta a terapia direcionada.^{1,4} A angina refratária na presença de aterosclerose e tabagismo, constitui importante fator de risco para manifestações graves como síndromes coronarianas agudas (SCA) e arritmias ventriculares, ao passo que o vasoespasm triarterial concomitante, adiciona maior risco de morte súbita cardíaca (MSC).^{1,3} A indicação do cardiodesfibrilador implantável (CDI) para profilaxia secundária de MSC é questionável, dada natureza imprevisível do vasoespasm.^{5,7,8} Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) e nitratos constituem a terapia farmacológica padrão, sendo os betabloqueadores fortemente desencorajados nessa população.^{6,7} O manejo da angina vasoespática (AVP) refratária é desafiador. Apresentaremos um caso de vasoespasm multiarterial, que evoluiu com MSC abortada e posterior AVP refratária, no qual o CDI foi postergado em razão da melhora dramática à tansulosina, um alfa 1-bloqueador, até então nunca utilizado neste cenário.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, com angina de limiar variável desde os 30 anos, inicialmente *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) II e episódios esporádicos de dor em repouso, que a acordava durante a noite, sobretudo no inverno ou após estresse emocional. Evoluiu com piora de classe funcional (CCS III/IV). Histórico familiar: dois primos com morte súbita aos 38 anos. Sem antecedente de tabagismo, etilismo ou drogas ilícitas. Em março de 2014, foi internada em hospital geral por duas paradas cardiorrespiratórias (PCR), precedidas por dor torácica de forte intensidade, sem documentação de ritmo, mantendo angina durante toda internação. Eletrocardiograma (ECG) em ritmo sinusal, sem alterações. Holter de 24h pós-evento, com infra desnivelamento do segmento ST de 6mm e taquicardia ventricular não sustentada, na vigência de angina e predomínio noturno. (Figura 1). Ecocardiograma com fração de ejeção preservada, sem alteração segmentar, diâmetros e espessura normais, sem valvopatia. Ressonância nuclear magnética cardíaca: ausência de realce tardio. Até então, em uso de atenolol 50mg/dia, AAS 100mg/dia e atorvastatina 40mg/dia. Apresentou novo episódio anginoso de maior intensidade 3 meses após o evento índice e procurou o serviço de emergência. À admissão apresentava-se hemodinamicamente estável, pressão arterial (PA) de 110X60 mmHg e frequência cardíaca (FC) de 62 bpm, sem alterações no exame físico. Realizado ECG na vigência de dor, que evidenciou supradesnível do segmento ST em DII, DIII e aVF e infra correspondente de v1-v4. Foi submetida à cineangiogramia coronariográfica (CATE), que demonstrou comprometimento estenótico triarterial, compatível com vasoespasm coronariano: estenose > 80% em artéria

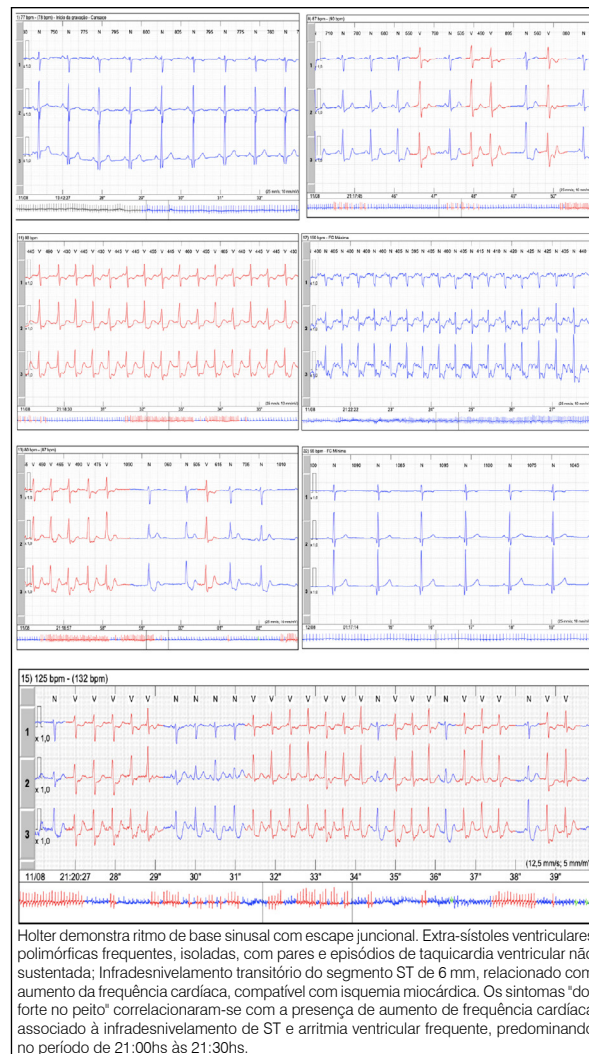


Figura 1. Imagens do Holter de 24 horas- 2014.

descendente anterior (DA) e diagonal proximais, suboclusão em circunflexa proximal, além de vasoespasm severo na porção proximal da coronária direita (CD). (Figura 2). A administração de nitroglicerina intra-coronária levou à reversão imediata do vasoespasm e retorno à circulação espontânea. (Figura 3) Recebeu alta hospitalar após 7 dias, em uso de anlodipino 10mg/dia e monocordil 40mg/dia, bem como AAS e atorvastatina 40mg/dia. Em retorno ambulatorial, mantinha angina de limiar variável CCS III-IV, principalmente no início da manhã, com diversas idas ao pronto socorro, mas sem evento isquêmico agudo. Descontinuou anlodipino por edema maleolar, aderindo às demais medicações. Os medicamentos foram ajustados: monocordil 80mg/dia, trimetazidina 70mg/dia e diltiazem 240mg/dia. A indicação de CDI para profilaxia secundária de MSC, foi colocada em pauta. Em 2015, realizou holter com teste provocativo (hiperventilação e “hipotermia”), que não revelou alterações. Nesse momento, foi optado por protelar o implante de CDI, mantendo seguimento com Holter anual. Ao longo de 2 anos, a paciente experimentou momentos de remissão parcial. No entanto, a partir de abril de 2017, recorreu angina limitante e uso de isordil sublingual 4-5x/semana. Nesse cenário,

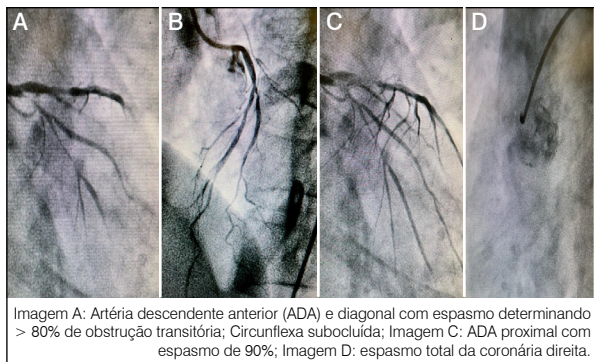


Figura 2. Coronariografia com Vasoespasmo Multiarterial.

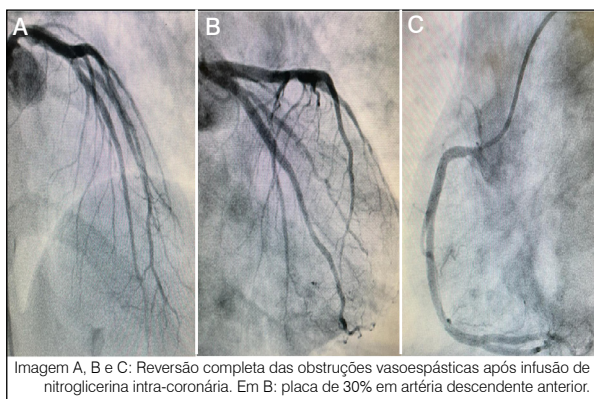


Figura 3. Coronariografia após infusão de nitroglicerina intra-coronária.

foi associado tansulosina 0,4mg/dia. Após 3 meses, a paciente evoluiu com melhora dramática dos sintomas, antes, nunca alcançada. As crises de angina, passaram de diárias à esporádicas, desencadeadas apenas ao frio intenso ou estresse emocional. Raramente usava nitrato de resgate. O último Holter de seguimento realizado em 2020, demonstrara 1% de extrassístoles ventriculares monomórficas isoladas, apenas 1 pareada e com menor densidade no período das 23:00 às 07:40h, e FC média de 81 bpm.

DISCUSSÃO

O vasoespasmo coronariano, consiste na vasoconstrição transitória e reversível de uma ou mais artérias coronárias epicárdicas, além do acometimento microvascular. Na ausência de obstrução significativa, é uma das causas de isquemia miocárdica. Embora não seja uma condição *sine qua non*, a aterosclerose subclínica está presente em grande parte dos pacientes acometidos. Algumas séries de casos, reportam maior propensão de angina vasoespástica (AVP) em indivíduos do sexo masculino, japoneses, tabagistas e com DAC não obstrutiva.⁹ O espectro clínico é heterogêneo, podendo se manifestar como angina estável, SCA sem ou com supradenível do segmento ST (CSST), arritmias ventriculares e MSC. Na síndrome coronária crônica (SCC), a AVP costuma ocorrer em repouso ou aos mínimos esforços, segue um ritmo circadiano, no qual há predomínio noturno ou no início da manhã, da manhã, costuma ser transitória e revertida com nitratos.^{1,7,8} Os BCC e nitratos, constituem a terapia farmacológica padrão, sendo os betabloqueadores fortemente desencorajados nessa

população. Pacientes refratários ou intolerantes à terapia medicamentosa, com aterosclerose subclínica e tabagistas, compõem o grupo de alto risco para SCA e arritmias fatais, devido à maior predisposição à espasmos duradouros.^{1-3,10} Nossa paciente, se enquadra perfeitamente neste grupo, pois mantém angina limitante, a despeito da terapia máxima tolerada e tinha DAC subclínica. Dessa forma, seguiu o curso natural do espectro de alto risco, com IAM CSST, taquicardia ventricular (TV) e MSC abortada.

A complexa fisiopatologia, na qual a hipercontratilidade do músculo liso vascular (mediada pela enzima Rho-quinase), ativação do sistema nervoso autônomo e a disfunção endotelial se destacam, não foi completamente elucidada.¹⁻³ (Tabela 1) Por essa razão, há uma miríade de fenótipos, nos quais o prognóstico tardio e a resposta terapêutica, variam substancialmente.^{3,5,6} O espasmo coronário, raramente acomete mais de uma artéria simultaneamente, como manifestação inicial, sendo mais comum quando recidivantes. Todavia, o vasoespasmo multiarterial concomitante, possui grande potencial de evoluir com manifestações mais graves, como IAM CSST, TV ou fibrilação ventricular (FV) e subsequente MSC.^{11,12} O uso prévio de betabloqueadores pode favorecer este processo.⁷ De fato, a paciente relatada em seu primeiro evento, apresentou MSC abortada na vigência de angina recorrente e uso de atenolol. Na DAC aterosclerótica, os betabloqueadores constituem a terapia antianginosa padrão. Entretanto, na presença de vasoespasmo coronariano essa classe deve ser evitada, pois mesmo com o uso de betabloqueadores beta (β) 1 seletivos, o bloqueio do efeito vasodilatador via β 2 e o aumento do efeito vasoconstritor via α 1 (α 1), exacerbam o vasoespasmo, podendo levar à arritmias fatais.^{13,14}

O diagnóstico se baseia em três pilares, além da exclusão de DAC obstrutiva: angina típica de vasoespasmo coronário, comprovação de isquemia transitória por ECG de repouso (durante o episódio anginoso) e demonstração de vasoespasmo coronariano espontâneo ou provocado. Para fechar o diagnóstico, pode-se valer de testes provocativos (hiperventilação ou exposição ao frio), atrelados à métodos não invasivos (ECG e ecocardiograma). No entanto, as diretrizes 2013, *Journal of the Japanese Circulation Society (JCS)* e *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS)* recomendam que, em pacientes com resposta farmacoterápica parcial ou ausente, nos quais há forte suspeição de AVP e o teste não invasivo é inconclusivo, seja realizado CATE com fármacos indutores de vasoespasmo (ergonovina ou acetilcolina).^{6,8} Além disso, a COVADIS, ampliou a indicação de CATE na presença de isquemia ou infarto com coronárias não obstrutivas, parada cardíaca ou síncope inexplicada, bem como na angina após angioplastia bem-sucedida.⁸

Em pacientes com DAC aterosclerótica, sobreviventes de MSC por arritmia ventricular ou TV instável que não tenha isquemia residual passível de revascularização, ou seja, sem uma causa reversível, as diretrizes nacionais e internacionais são unânimes na indicação de CDI para prevenção secundária de MSC, variando o grau de recomendação e evidência em função da fração de ejeção ventricular.¹⁵⁻¹⁷ Contudo, no que tange os sobreviventes de TV/FV por espasmo coronariano, poucos são os consensos que trazem alguma recomendação específica, e grande parte advém de estudos observacionais,

Tabela 1. Fisiopatologia do Vasoespasmto Coronariano.

1. Hipercontratilidade do Músculo Liso Vascular	Ocorre por aumento da atividade da Rho-quinase resulta em fosforilação excessiva da cadeia leve da miosina.
2. Disfunção Endotelial	Cursando com deficiência de óxido nítrico (NO) endógeno, e proliferação de metabólitos vasoconstritores
3. Inflamação Crônica	Mediada por marcadores como hsCRP, IL-6 e moléculas de adesão, bem como pela exposição ao tabaco
4. Hiperatividade do Sistema Nervoso Simpático ou Parassimpático	Ocorre através da sensibilização das células musculares lisas e aumento de acetilcolina e adrenalina (A predomínio noturno das crises de angina, juntamente com a capacidade da acetilcolina em induzir vasoespasmto, corrobora a participação parassimpática). Não obstante, a via simpática, seja representada pelo aumento da atividade adrenérgica após um episódio de angina vasoespástica.
5. Polimorfismos Genéticos	Envolvendo NO sintase, receptores adrenérgicos, receptores serotoninérgicos, enzima conversora de angiotensina e paraoxonase I
6. Deficiência do Magnésio	O magnésio é um importante antagonista do cálcio intracelular. A deficiência de Magnésio pode ocorrer em até 45% dos pacientes com angina Vasoespástica.

Adaptado de: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. 2022, life.

que por sinal, são bastante controversos.¹⁷⁻¹⁹ Se por um lado, alguns desses estudos nos encorajam a indicar CDI, com a justificativa plausível de que, após um evento índice, a chance de MSC é alta e que a rigor, a história natural do vasoespasmto coronário é imprevisível, portanto, temos um substrato irreversível de TV/FV. Por outro lado, a maioria desses pacientes são jovens, e o implante do CDI, traz implicações significantes ao longo da vida.^{5,6,8,9,17,19} De acordo com o *2017 VA/SCD Guideline: Executive Summary*, o CDI para prevenção secundária está indicado com recomendação classe IIa nível de evidência B em pacientes com MSC abortada por TV/FV, nos quais a terapia médica é ineficaz ou não tolerada e, recomendação IIb independente da reposta medicamentosa.¹⁵ A *2013, JCS guidelines* traz a mesma orientação supracitada, indicando CDI apenas na refratariedade ao tratamento clínico.⁶ Nossa paciente evoluiu com angina CCS IV, refratária à terapia médica otimizada, na dose máxima tolerada e, de acordo com as diretrizes, teria uma recomendação IIa para implante de CDI.¹⁵ Considerando a existência de polimorfismos genéticos e a ativação simpática, como parte dos mecanismos fisiopatológicos, e que os sintomas dessa paciente, mantinha relação com descarga adrenérgica (após estresse emocional), iniciamos tansulosina, um bloqueador α_1 com resposta satisfatória. Esta foi uma conduta que levou em consideração a fisiopatologia do vasoespasmto, que depende da ativação de receptores α , com a premissa de melhorar a qualidade de

vida e, possivelmente o prognóstico, pois houve supressão do vasoespasmto. Dessa forma, reservamos o implante de CDI para o caso de recorrência futura de AVP.

CONCLUSÃO

O vasoespasmto triarterial com angina refratária, constitui uma entidade de alto risco para manifestações graves incluindo IAM CSST, arritmias ventriculares e subsequente MSC, ao passo que a boa resposta à terapia farmacológica reduz esse risco. A indicação de CDI como profilaxia secundária de morte súbita, é controversa, haja vista que a recorrência de TV/FV, varia com características individuais. Até o momento, não há um indicador acurado em prever o risco de recorrência do vasoespasmto severo com TV/FV, embora características de maior risco, possam ser identificadas. Portanto, a indicação de CDI neste cenário deve ser individualizada. Os alfa-bloqueadores, podem ser uma opção promissora, visto a fisiopatologia da doença e resposta satisfatória no presente caso.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Life* (Basel). 2022;12(8):1124.
2. Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, Otsuka T, Atarashi H, Kishida H, et al. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch*. 2011;78(1):4-12.
3. Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, Cho YP, Suh J, Shin ES, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):137-45.
4. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35(45):3180-93.
5. Sueda S, Kohno H. Optimal medications and appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in aborted sudden cardiac death due to coronary spasm. *Intern Med*. 2018;57(10):1361-9.
6. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78(11):2779-801.
7. Kurabayashi M, Suzuki H, Shimura T, Yamauchi Y, Okishige K. Ventricular Fibrillation in a Patient with Multi-Vessel Coronary Spasm Four Days after the Initiation of an Oral Beta-blocker. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2016;3(5):000439.
8. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38(33):2565-8.
9. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):57-61.

10. Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, Epshtein M, Canetti M, Gallimidi J, et al. Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002;89(9):1114-6.
11. Liu Q, Gao C, Liu C, Wang T, Jia R. Diffuse triple-vessel coronary spasm as a cause of asystole and syncope. *Am J Emerg Med*. 2015;33(10):1546.e1-3.
12. Oh PC, Koh KK, Jang Y, Park YM, Han SH. Diffuse three-vessel coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2015;179:299-300.
13. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha- adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J*. 1976;91(2):148-55.
14. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris preliminary report. *Am. J. Med*. 1959;27:375-88.
15. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e210-71.
16. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-38.
17. Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M, Hojo R, Hashimoto Y, Sakurada H. Clinical implications of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with vasospastic angina and lethal ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(10):908-13.
18. Tan NS, Almeemadi F, Tang ASL. Coronary vasospasm-induced polymorphic ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Eur Heart J Case Rep*. 2018;2(1):yty021.
19. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(16):1899-906.

RELATO DE CASO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO DE PAREDE INFERIOR DECORRENTE DE COMPRESSÃO DE TERÇO MÉDIO DA CORONÁRIA DIREITA POR ANEURISMA GIGANTE DE PORÇÃO PROXIMAL DA CORONÁRIA DIREITA

CASE REPORT OF INFERIOR WALL MYOCARDIAL INFARCTION RESULTING FROM COMPRESSION OF THE MIDPORTION OF THE RIGHT CORONARY ARTERY BY GIANT ANEURYSM COMMUNICATING PROXIMALLY WITH THE RIGHT CORONARY ARTERY



Clique para acessar
o Podcast

RESUMO

Os aneurismas coronarianos gigantes são definidos como uma dilatação maior que 4,0 cm de diâmetro, ou ainda 4 vezes o diâmetro normal da coronária. É uma patologia rara na população em geral e acomete, mais comumente, a coronária direita. A etiologia mais comum desse subtipo de aneurisma é a aterosclerose. A apresentação clínica é variável, desde assintomática até quadro de infarto agudo do miocárdio com supra-desnívelamento do segmento ST. O presente relato de caso descreve um paciente que apresentou infarto agudo do miocárdio e foi submetido a cineangiocoronariografia, que possibilitou o diagnóstico de aneurisma coronariano gigante no óstio da coronária direita, entre a aorta e a veia cava superior, medindo 55 mm de diâmetro, comprimindo a porção média da coronária. Posteriormente, indicou-se a ressecção do aneurisma coronariano e correção do defeito da aorta resultante da ressecção, e revascularização cirúrgica da coronária direita, empregando enxerto aortovenoso.

Descritores: Aneurisma Coronário; Aterosclerose; Infarto.

ABSTRACT

Giant coronary aneurysms are defined as dilatation greater than 4.0 cm in diameter, or 4 times the normal diameter of the coronary artery. It is a rare pathology in the general population and most commonly affects the right coronary artery. The most common etiology of this aneurysm subtype is atherosclerosis. The clinical presentation varies, from asymptomatic to acute myocardial infarction with ST-segment elevation. The present case report describes a patient with acute myocardial infarction that underwent coronary cineangiography, which revealed a giant coronary aneurysm in the right coronary ostium, between the aorta and the superior vena cava, measuring 55 mm in diameter. It was compressing the middle portion of the coronary artery. Subsequently, resection of the coronary aneurysm, correction of the aortic defect resulting from the resection, and right coronary artery bypass graft surgery, using an aortovenous graft, were prescribed.

Keywords: Coronary Aneurysm; Atherosclerosis; Infarction.

Caio Cesar Cardoso¹
Celso Kiyochi Takimura³
Dirceu Oscar Faeli Jr.²
Luana Vieira Diago¹
Luccas Alves Moreira Uchoa¹
Luis Tamayo³
Marina Costa Atherinos Pierri¹
Vanessa Baudichon
Domingues Maintinguer¹

1. Universidade Nove de Julho, Guarulhos, São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Stella Maris, Guarulhos, São Paulo, SP, Brasil.
3. Instituto do Coração (Incor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Divisão de Cirurgia Cardiovascular, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Luccas Alves Moreira Uchoa
Rua Celso, 26, Guarulhos, São Paulo, SP, Brasil.
luccas.ondulart@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os aneurismas coronarianos foram descritos pela primeira vez por Morgagni no ano de 1761 através de necropsias, porém, o diagnóstico em um paciente vivo ocorreu 197 anos após (em 1958), por Munker, devido ao desenvolvimento da técnica de angiografia coronariana.^{1,2}

A incidência dessa patologia é rara, acomete cerca de 0,3 a 5,3% da população mundial e destes, apenas 0,02% são

denominados aneurismas gigantes, sendo mais frequente em indivíduos do sexo masculino, quando comparados às do sexo feminino.^{3,4}

O aneurisma coronariano é definido pelo aumento patológico local de 1,5 vezes do diâmetro basal de uma artéria coronária, sendo à direita a mais acometida. Existem, por definição, aneurismas verdadeiros, os quais são representado por dilatação das três túnicas (íntima, muscular média

e adventícia), pseudoaneurismas quando há dilatação de uma ou duas túnicas, ectasias que é a dilatação maior 50% do diâmetro do vaso e o aneurisma gigante, que não possui consenso sobre seu conceito, porém algumas literaturas o definem como maior que 4,0 cm de diâmetro, ou ainda 4 vezes o diâmetro nominal da coronária.^{3,5}

A fisiopatologia dos aneurismas coronarianos ainda é pouco explorada na literatura, mas as duas etiologias mais aceitas são a degeneração aterosclerótica e algumas vasculites, especialmente a ocasionada pela Doença de Kawasaki. A patogênese é semelhante à de outros aneurismas com ruptura da túnica íntima, calcificação e destruição da túnica média, fibrose, deposição de lipídios e hemorragia intramural, levando a dilatação.^{3,4,6}

Através de estudos, a incidência dos aneurismas foi associada a fatores de risco e alterações genéticas, como no cromossomo 9p21.3, amplamente relacionado ao remodelamento vascular. Dentre os fatores de risco, se destacam outras doenças cardíacas como histórico familiar de doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio e vaso espasmo prévio.^{3,6}

A apresentação clínica pode variar conforme o tamanho do aneurisma. Os pacientes podem ser assintomáticos, manifestar dor torácica similar a angina instável e IAM com supra de ST ou, nos casos de aneurismas gigantes, o quadro clínico pode mimetizar aneurismas de aorta ascendente ou de tronco pulmonar, tumores cardíacos, pericárdicos ou timomas.^{3,4}

O diagnóstico pode ser realizado através de técnicas não invasivas como ecocardiograma, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou por técnica invasiva, a mais utilizada é a angiografia coronariana, considerada padrão ouro, pois descreve informações como formato, dimensões, localização e patologias associadas.⁴

O manejo dos pacientes que são diagnosticados com aneurisma coronariano depende de diversos fatores, como tamanho e apresentação clínica, por isso o tratamento deve ser individualizado. Recomenda-se a mudança de estilo de vida para todos os pacientes com o propósito de reduzir os fatores de risco.

Deve-se promover acompanhamento clínico através de métodos não invasivos para os aneurismas pequenos e assintomáticos pelo risco de evolução e crescimento. O tratamento medicamentoso com anti agregantes plaquetários e anticoagulantes é indicado para reduzir a probabilidade de eventos trombóticos.

Em relação aos métodos invasivos de tratamento podemos citar as intervenções percutâneas que incluem a implantação de stents e embolização ou técnicas cirúrgicas como ressecção do aneurisma, marsupialização com implantação de enxerto ou revascularização cirúrgica (bypass), que são indicadas nos casos de aneurismas próximos ao tronco da coronária esquerda e aneurismas coronarianos gigantes.^{3,4}

RELATO DO CASO

Paciente MAJ, de 53 anos, do sexo masculino, com histórico de obesidade (IMC 38), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo (carga tabágica 60 anos maço) e diabetes mellitus insulino-dependente; vale ressaltar que o paciente era mau aderente à terapia farmacológica frente às comorbidades supracitadas.

Apresentou em setembro de 2021 quadro de IAM com supra de ST de parede inferior; paciente fora admitido em taquicardia ventricular e instabilidade hemodinâmica, revertida após cardio-desfibrilação; seguiu-se com trombólise química, a qual apresentou critérios de reperfusão.

Após 24 horas da admissão, o paciente fora submetido a cineangiogramia, a qual revelou: redução luminal de 40% em terço médio de artéria interventricular anterior e de 40% em óstio do primeiro ramo diagonal; redução luminal de 40% em terço proximal de primeiro ramo marginal esquerdo; em artéria coronária direita, denotadas lesão suboclusiva (99%) em terço proximal e lesão oclusiva em terço médio; presença de múltiplas circulações colaterais para a coronária direita; imagem arredondada, calcificada, móvel, entre aorta e veia cava superior, promovendo aparente compressão extrínseca da artéria coronária direita e associada a mesma, sugestiva de aneurisma coronariano (Figura 1). Fora tentado, sem êxito, a angioplastia por stent da lesão em terço médio da coronária direita, por não progressão do fio guia.

Em associação, realizado ecocardiograma, o qual descreveu função sistólica ventricular esquerda reduzida (fração de ejeção de 53%), às custas de hipocinesia da parede inferior, e a imagem arredondada de aproximadamente 55 mm associada à coronária direita, entre a aorta e a veia cava superior. Ademais, realizada angiotomografia de tórax, a qual evidencia a íntima relação da imagem arredondada, não contrastada, com o seio aórtico direito, rechaçando posteriormente o átrio direito (Figura 2).

Frente ao exposto, indicada a revascularização do miocárdio cirúrgica da artéria coronária direita, em vistas à impossibilidade de revascularização da artéria coronária direita

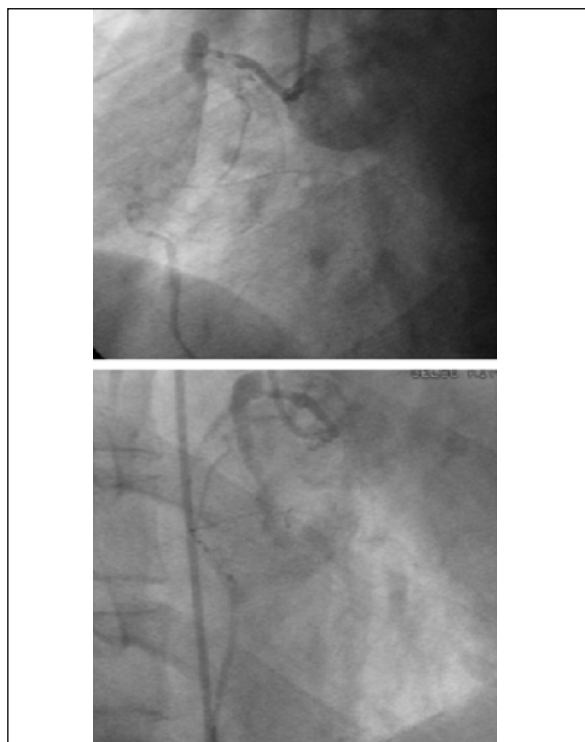


Figura 1. Destaques da cineangiogramia, da artéria coronária direita, evidenciando lesão coronária crítica proximal e suboclusão em terço médio, associado a imagem arredondada associada ao trajeto coronariano.

por angioplastia transluminal coronária, e a presença de potencial aneurisma coronariano.

No contexto cirúrgico, após toracotomia por esternotomia longitudinal mediana, e abertura e reparo do pericárdio, observado o seguinte aspecto (Figura 3):

Com o emprego de circulação extracorpórea, sem cardioplegia, inicialmente realizada anastomose em porção distal da coronária direita de enxerto venoso de veia safena magna invertida.

Sequencialmente, foi procedida cardioplegia com infusão de solução cardioplégica sanguínea hipotérmica tanto em porção proximal da aorta, quanto na porção proximal do enxerto venoso.

Procedida a ressecção do aneurisma coronariano, envolvendo a coronária direita em sua porção proximal. Durante a ressecção do aneurisma coronariano, foi necessário a ressecção da origem da coronária direita da aorta ascendente, sendo que tal defeito na aorta ascendente fora corrigido por sutura primária, e ligadura da porção médio distal da coronária direita que apresentava íntima relação com o aneurisma (Figuras 4, 5 e 6).

Após a ressecção do aneurisma e correção do defeito da aorta ascendente, decorrente da ressecção do óstio da coronária direita, fora procedida a anastomose proximal do enxerto aortovenoso na aorta ascendente (Figura 7).

A recuperação pós operatória do paciente foi satisfatória, recebendo alta hospitalar com otimização das medidas clínico-farmacológicas no tratamento da hipertensão



Figura 2. Corte tomográfico axial evidenciando a localização do provável aneurisma gigante coronariano.



Figura 3. Imagem do campo operatório, destacando-se formação arredondada, de aproximadamente 6,0 cm, com íntima relação com a aorta e o percurso da artéria coronária direita, rechaçando lateralmente o átrio direito e posteriormente a veia cava superior.

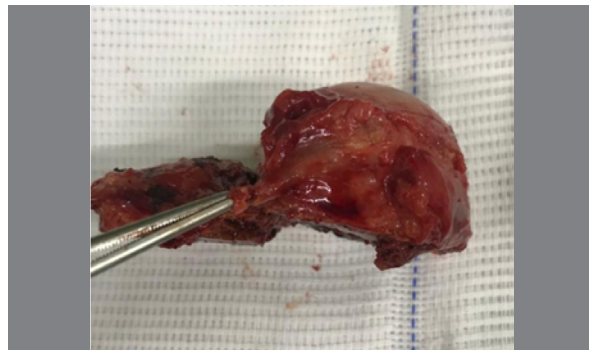


Figura 4. Imagem do aneurisma coronariano ressecado. A região apontada pela pinça evidencia o óstio coronariano direito e parte da aorta ascendente. Destaca-se que o trajeto da coronária direita se situava na superfície posterior do aneurisma.



Figura 5. Aneurisma de coronária direita de aproximadamente 5,0 cm ressecado. A superfície de corte apresenta luz preenchida por trombo fibrino-sanguinolento e espessamento da parede do vaso, próximo a região do óstio da coronária direita, apontado pela pinça cirúrgica, que corresponde a área de aterosclerose e fibrose.

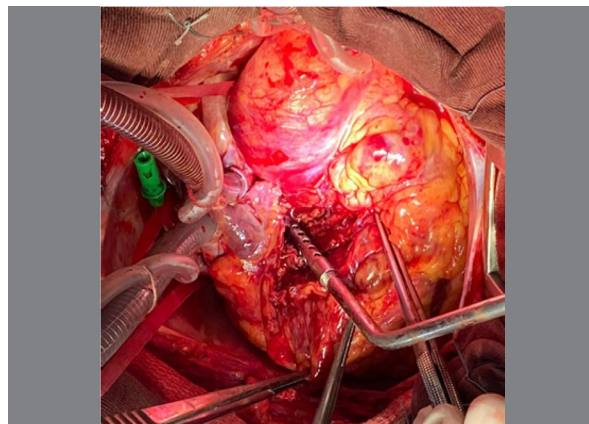


Figura 6. Aspecto do campo operatório pós ressecção do aneurisma, com a anastomose distal do enxerto aortovenoso já confeccionada.

arterial, diabetes mellitus, obesidade e dislipidemia, ademais de dupla antiagregação plaquetária por ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

Em seguimento de um ano pós cirurgia, o paciente se encontra assintomático, com adesão adequada ao tratamento clínico-medicamentoso, e recuperação de função ventricular esquerda em ecocardiograma.

DISCUSSÃO

Acima de 50% dos aneurismas coronarianos possui como etiopatogenia a aterosclerose, e acima de 2/3 acometem o segmento proximal ou médio da artéria coronária direita, tal como o caso descrito sugere.^{7,8} Apesar de aneurismas coronarianos gigantes estarem associados a pacientes com idade mais avançada, o paciente do caso não se enquadra; contudo, apresentava antecedentes patológicos diversos, sem controle adequado, e intimamente relacionados à fisiopatologia da aterosclerose.

Não há quadro clínico eminentemente relacionado ao aneurisma gigante de coronária, podendo o mesmo se apresentar como síndrome coronariana aguda com ou sem supradesnívelamento do segmento ST, intimamente relacionados com trombose do aneurisma ou embolização do mesmo distalmente na coronária envolvida.⁹ Não obstante,

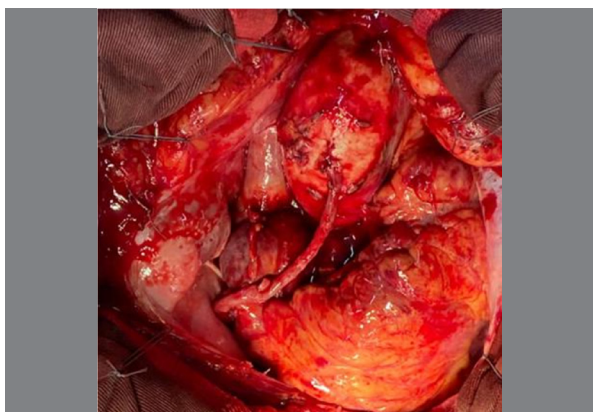


Figura 7. Aspecto final do campo operatório pós confecção de anastomose proximal do enxerto aortovenoso na aorta ascendente.

quadros de morte súbita cardíaca, tamponamento cardíaco, síndrome da veia cava superior transcorrem por ruptura ou fistulização do aneurisma, ou compressão extrínseca de estruturas adjacentes.¹⁰ Destaca-se no caso apresentado, contudo, que o provável mecanismo do IAM com supra de segmento ST tenha se dado por compressão extrínseca do aneurisma, originado na porção proximal da coronária direita, no terço médio da mesma, visto a impossibilidade de progressão do fio guia durante a cineangiogramiografia na tentativa de angioplastia.

Em vistas à baixa incidência dos aneurismas coronários, não há dados suficientes para a preconização definitiva de conduta terapêutica. Contudo, frente à análise de série de casos, postula-se que quando o paciente é sintomático, e a intervenção percutânea não se mostra factível, a abordagem cirúrgica revela-se como a alternativa terapêutica indicada.^{4,11} Proposto por Sheikh et al em 2019 o seguinte algoritmo para condução de pacientes com aneurisma coronariano (Figura 8):

Dentre as estratégias cirúrgicas a ressecção, ligadura do aneurisma coronário associado a revascularização cirúrgica da coronária mostra-se a mais habitual e efetiva.^{4,11}

CONCLUSÃO

Em retrospecto, os aneurismas gigantes coronarianos são considerados uma entidade incomum, e mesmo que nosso conhecimento a respeito tenha se desenvolvido de maneira significativa nos últimos anos, boa parte ainda é desconhecido devido a sua baixa evidência na literatura. Na maioria das vezes o diagnóstico inicial é dado de maneira incidental durante a cinecoronariografia sem demais sintomas, ou apresentações clínicas iniciais mimetizando aneurismas de aorta ascendente ou tronco pulmonar, tumores cardíacos

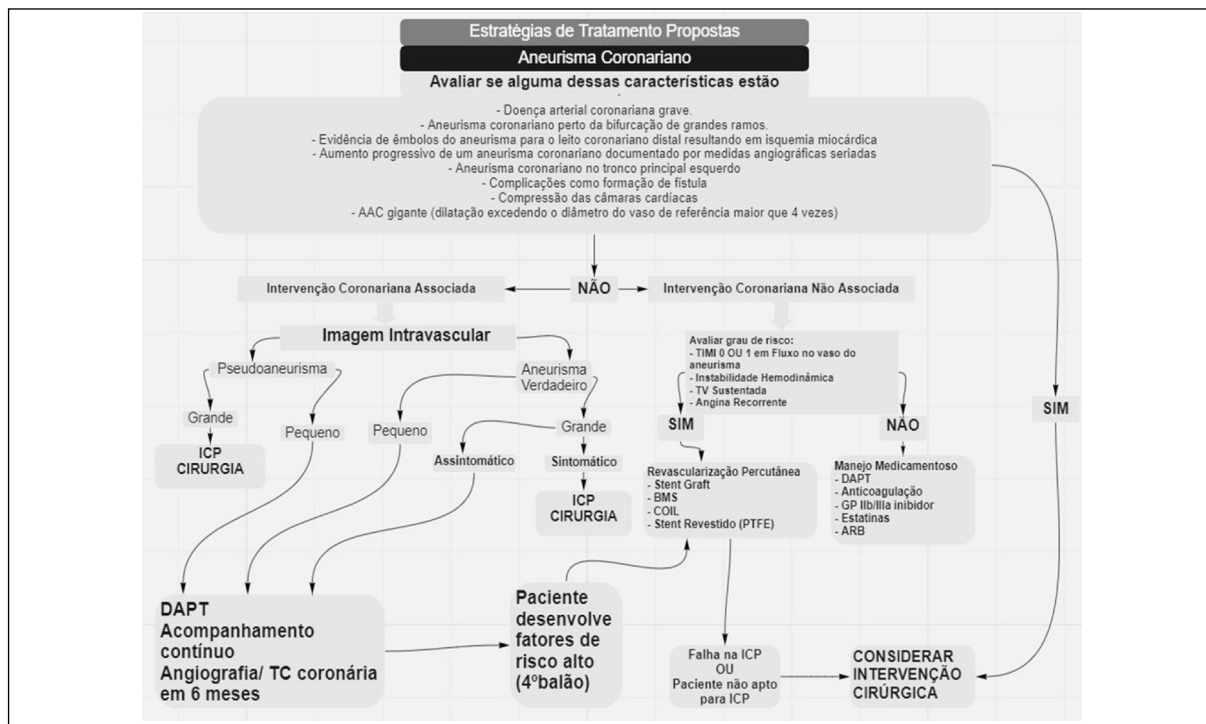


Figura 8. Adaptado de Sheikh et al em 2019; ICP: intervencionismo coronariano percutâneo; DAPT: Estudo de terapia antiplaquetária dupla; BMS: Stent não revestido; ARB: Bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

e até mesmo infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de segmento ST, condição essa destrinchada no caso relatado anteriormente.

Grande parte dos aneurismas gigantes coronarianos tem como principal etiologia a doença arterial coronariana, mas também podem ser congênitos, ou secundários a doenças inflamatórias como a doença de Kawasaki.

Apresentou-se um caso de paciente com diversos fatores de risco cardiovasculares estabelecidos para desenvolver aterosclerose, e em última análise, aneurisma gigante coronariano. Vale ressaltar a importância do diagnóstico precoce como responsável do prognóstico favorável,

além da escolha mais adequada do tratamento que consiste em intervenções clínicas, percutâneas ou cirúrgicas, sendo o tratamento cirúrgico para ressecção a preferência ideal em casos de aneurisma gigante de coronária, pelo risco de rompimento e também pela possibilidade de revascularização.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Carvajal CA, Mor JD. Aneurisma de arteria coronaria. *Rev Col Cardiol*. 2005;12(2):85-7.
2. Ferreira VRR, Sternieri VBB, Leal JCF, Avanci LE, Abelaira Filho A, Spotti M, et al. Cirurgia de revascularização miocárdica após infarto agudo do miocárdio causado por trombose de aneurisma coronariano. *Braz J Cardiovasc Surg* 2011;26(4):667-9. doi 10.5935/1678-9741.20110061.
3. Sherif SA, Tok OO, Taşköylü Ö, Goktekin O, Kilic ID. Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:1-12. doi <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00024>.
4. Sheikhs AS, Hailan A, Kinnaird T, Choudhury A, Smith D. Coronary Artery Aneurysm: Evaluation, Prognosis, and Proposed Treatment Strategies. *Heart Views*. 2019;20(3):101-8. doi 10.4103/HEART-VIEWS.HEARTVIEWS_1_19.
5. Schukraft S, Carrel T, Togni M, Toller AA. Two ticking time bombs: giant coronary artery aneurysm and abdominal aortic aneurysm in the setting of urgent vascular surgery—a case report. *Eur Heart J*. 2020;4(5):1-4. doi 10.1093/ehjcr/ytaa232.
6. Bonfim AV, Souza R, Beraldo SR, Nunes F, Beraldo DO. Aneurisma gigante de artéria coronária direita. *J Transcat Intervent*. 2020;28:eA20200021. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202028A20200021>.
7. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J*. 1975;90(2):153-8.
8. Newman KM, Ogata Y, Malon AM, Irizarry E, Gandhi RH, Nagase H, et al. Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(8):1315-20.
9. Kühl M, Varma C. A case of acute coronary thrombosis in diffuse coronary artery ectasia. *J Invasive Cardiol*. 2008;20(1):E23-5.
10. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(5):823-8.
11. LaMotte LC, Mathur VS. Atherosclerotic coronary artery aneurysms: 8-year angiographic follow-up. *Tex Heart Inst J*. 2000;27(1):72-3.
12. Serrano Jr. CV, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA, et al. Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):111-34.



Desde 2020, a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo tem um grupo denominado

SOCESP MULHER

que promove ações para cardiologistas e profissionais de saúde, mas também para o público

1º TEMPORADA:

DESAFIOS ATUAIS FEMININOS

2º TEMPORADA:

AUTOUIDADO



ASSISTA A SÉRIE
COMPLETA EM NOSSA
PLATAFORMA WEB
SOCESP

Dra. Ieda Jatene



Dra. Lilia Nigro Maia



Dra. Isabella Piscopo



Dra. Maria Cristina Izar



Dra. Salete Nacif



Dra. Suzana Avezum





SOCESP

Class

O QUE É?

UMA SELEÇÃO DE BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DESENHADOS PARA LEVAR AINDA MAIS LONGE A SUA EXPERIÊNCIA CIENTÍFICA NA CARDIOLOGIA.

QUAL O OBJETIVO?

PROMOVER UMA EXPERIÊNCIA MAIS EXCLUSIVA AO ASSOCIADO SOCESP CONTRIBUINTE E DESFRUTAR DE SERVIÇOS ÚNICOS, DESCONTOS E ESPAÇOS RESERVADOS.

SER SOCESP CLASS É CONTAR COM:

- CANAL DE ATENDIMENTO EXCLUSIVO
- ATENDIMENTO PRIORITÁRIO NOS EVENTOS SOCESP
- LIVRARIAS (DESCONTOS)
- ENTRADA VIP EM TODOS OS EVENTOS DA SOCESP COM CARTEIRINHA DIGITAL E QR CODE DE IDENTIFICAÇÃO
- CONTEÚDOS DIRECIONADOS DE ACORDO COM A SUA ÁREA DE ATUAÇÃO.
- 10% DE DESCONTO NOS PRODUTOS DA SOCESP STORE
- ÁREAS E BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS NO CONGRESSO SOCESP

SÓCIO É SOCESP CLASS

