



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Angina de peito: Revisão Bibliográfica da Abordagem Diagnóstica

Susana Sofia Évora Marta

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Isabel Júlio
Professora Doutora Ana Serralheiro

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Angina de peito: Revisão Bibliográfica da Abordagem Diagnóstica

Susana Sofia Évora Marta

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Isabel Júlio
Professora Doutora Ana Serralheiro

2025

Angina de peito: Revisão Bibliográfica da Abordagem Diagnóstica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright© 2025 [Susana Sofia Évora Marta]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Eu agradeço de forma profunda a todos os professores do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, cujo conhecimento, dedicação e apoio foram essenciais para o meu crescimento pessoal e profissional, ao longo de todo o meu percurso académico.

Um agradecimento especial à minha orientadora professora Isabel Júlio e à minha coorientadora professora Ana Serralheiro, pela disponibilidade, paciência, rigor científico, incentivo e valiosas contribuições, fundamentais para a realização desta tese.

À Universidade do Algarve deixo o meu reconhecimento pela excelência do ensino, pelos recursos disponibilizados e pelo ambiente académico que proporciona aos estudantes.

Resumo

A “dor no peito” é uma das principais queixas mais comuns tanto no serviço de urgência quanto nos serviços de cuidados primários. Estima-se que 20% a 40% da população em geral sofrerá de dor no peito em algum momento da sua vida.

Alguns autores referem que a prevalência da angina de peito nos países desenvolvidos encontra-se entre 2% a 7%.

A angina de peito resulta de isquemia miocárdica, sendo uma preocupação clínica primária em doentes que apresentam sintomas torácicos. A isquemia miocárdica ocorre através de um desequilíbrio entre as necessidades e o aporte de oxigénio ao miocárdio, resultando em um aporte insuficiente de oxigénio para atender às necessidades metabólicas do coração.

A causa mais comum da angina de peito é a doença arterial coronária, a qual poderá ocorrer com obstrução das artérias coronárias ou sem obstrução das artérias coronárias.

Uma abordagem centrada no indivíduo, combinando estratégias farmacológicas, interventivas e de estilo de vida, é essencial para a gestão da angina, redução do risco cardiovascular e melhoria da qualidade de vida

O tempo é crucial na gestão da síndrome coronária aguda e a fatalidade subsequente pode ser significativamente diminuída com a confirmação rápida do diagnóstico deste quadro clínico e da abordagem terapêutica de acordo com as *guidelines* estabelecidas. Os exames de diagnóstico são morosos e as troponinas cardíacas, por vezes, não são consideradas fidedignas, pois os seus níveis aumentam apenas cerca de três horas após o início dos sintomas. Daí a importância de que novos biomarcadores, com maior sensibilidade e especificidade, devam ser identificados para auxiliarem no diagnóstico rápido e precoce.

Apesar de ainda não existirem biomarcadores de referência para a deteção específica de angina de peito, os biomarcadores citados parecem ser promissores. Será necessário desenvolver novos estudos para validar e confirmar esses resultados.

Palavras-chave: Dor; Pectoris; Angina; Isquemia; Diagnóstico; Biomarcador.

Abstract

"Chest pain" is one of the most common main complaints in both the emergency department and primary care services. It is estimated that 20% to 40% of the general population will suffer from chest pain at some point in their life.

Some authors report that the prevalence of angina pectoris in developed countries is between 2% and 7%.

Angina pectoris results from transient myocardial ischemia and is a primary clinical concern in patients presenting with thoracic symptoms. Myocardial ischemia occurs through an imbalance between the needs and supply of oxygen to the myocardium, resulting in an insufficient supply of oxygen to meet the metabolic needs of the heart.

The most common cause of angina pectoris is coronary artery disease, which can occur with or without coronary artery obstruction.

An individual-centered approach, combining pharmacological, interventional and lifestyle strategies is essential for managing angina, reducing cardiovascular risk and improving quality of life.

Time is crucial in the management of acute coronary syndrome and subsequent fatality can be significantly decreased with rapid confirmation of the diagnosis of this condition and therapeutic approach according to guidelines. Diagnostic tests are time-consuming and cardiac troponins are sometimes not considered reliable, as their levels increase only about three hours after the onset of symptoms. Hence the importance of new biomarkers with greater sensitivity and specificity should be identified to assist in rapid and early diagnosis.

Although there are still no reference biomarkers for the specific detection of angina pectoris, some of the biomarkers mentioned seem to be promising. Further studies will be needed to validate and confirm these results.

Keywords: Pain; Pectoris; Angina; Ischemia; Diagnose; Biomarker.

Índice

AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO	V
ABSTRACT	VI
ÍNDICE	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE QUADROS	IX
1. INTRODUÇÃO	13
2. ANGINA DE PEITO	15
2.1. ANGINA ESTÁVEL (TÍPICA, CLÁSSICA OU INDUZIDA POR ESFORÇO).....	16
2.2. ANGINA INSTÁVEL	17
2.3. ANGINA VASOESPÁSTICA (PRINZMETAL, VARIANTE OU DE REPOUSO).....	19
2.4. ANGINA MICROVASCULAR	21
3. ETIOLOGIA	24
4. FISIOPATOLOGIA	27
5. EPIDEMIOLOGIA	31
6. AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO	33
6.1. TESTES E EXAMES DE DIAGNÓSTICO	42
6.1.1. <i>Trombólise no enfarte do miocárdio</i>	43
6.1.2. <i>Eletrocardiograma</i>	44
6.1.3. <i>Score de cálcio coronário</i>	45
6.1.4. <i>Eletrocardiograma de stress</i>	46
6.1.5. <i>Ecocardiografia Doppler transtorácica</i>	47
6.1.6. <i>Ecocardiografia por stress</i>	47
6.1.8. <i>Tomografia de emissão de positrões</i>	48
6.1.9. <i>Tomografia Computadorizada por emissão de fótons únicos</i>	50
6.1.10. <i>Ressonância magnética cardíaca</i>	50
6.1.11. <i>Angiografia coronária invasiva</i>	51
6.1.12. <i>Teste funcional coronário básico</i>	51
6.1.13. <i>Teste funcional coronário invasivo</i>	52
6.2. BIOMARCADORES.....	55
6.2.1. <i>Troponinas</i>	56
6.2.2. <i>Proteína C Reativa</i>	57
6.2.3. <i>Albumina</i>	59
6.2.4. <i>Rácio de proteína C reativa para albumina</i>	60
6.2.5. <i>Creatinina</i>	60
6.2.6. <i>3-hidroxiacetilcolina</i>	61
6.2.7. <i>Aspartato</i>	63
6.2.8. <i>Leucina</i>	65
7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	66
7.1. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA FARMACOLÓGICA	68
8. PROGNÓSTICO	72
9. DISCUSSÃO	73
10. CONCLUSÃO	77
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

Índice de figuras

FIGURA 3.1 - ETIOLOGIA DA “DOR NO PEITO” DE CAUSAS ISQUÉMICAS CARDÍACAS E SEM DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA (DACO). ADAPTADO DE (26)	26
FIGURA 4.1 – MANIFESTAÇÕES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA. ADAPTADO DE (26).....	27
FIGURA 4.2 - MECANISMOS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA EM INOCA E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA (DACO). ADAPTADO DE (17).....	30
FIGURA 6.1 - TRIAGEM INICIAL, AVALIAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POTENCIALMENTE CONSISTENTES COM A SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA (SCA). ADAPTADO DE (25).....	33
FIGURA 6.2 - ESTRATÉGIA PARA EVITAR DIAGNÓSTICO FALSO NEGATIVO DE POSSÍVEIS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS NA PRESENÇA DE DOR NO PEITO. ADAPTADO DE (20).	34
FIGURA 6.3 - ESTRATÉGIA GERAL PARA O DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO DA ANGINA ESTÁVEL. ADAPTADO DE (20).	36
FIGURA 6.4 - PRINCIPAIS SINTOMAS DE SÍNDROME CORONÁRIA CRÓNICA (SCC): ANGINA E DISPNEIA NO ESFORÇO. ADAPTADA DE (68).	37
FIGURA 6.5 - ABORDAGEM GRADUAL PARA A AVALIAÇÃO INICIAL DE INDIVÍDUOS COM SUSPEITA DE SÍNDROME CORONÁRIA CRÓNICA. ADAPTADO DE (68).	39
FIGURA 6.6 - ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE CLÍNICA DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA. ADAPTADA DE (68).....	40
FIGURA 6.7 - ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO PARA INDIVÍDUOS COM ANGINA/ISQUEMIA COM ARTÉRIAS CORONÁRIAS NÃO OBSTRUTIVAS. ADAPTADO DE (68).	41
FIGURA 6.8 - PROVOCAÇÃO DE ESPASMO E PROTOCOLO DE EXAME FUNCIONAL. ADAPTADO DE (68).....	54
FIGURA 6.9 - RESULTADOS DO TESTE FUNCIONAL CORONÁRIO. ADAPTADO DE (68).	55
FIGURA 6.10 - SÍNTESE ENDÓGENA DE ASPARTATO E O TRANSPORTE MALATO-ASPARTATO (TMA). ADAPTADO DE (189).....	64
FIGURA 7.1 - MECANISMOS DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIANGINOSOS. ADAPTADO DE (88).....	70
FIGURA 7.2 – ASSOCIAÇÕES POSSÍVEIS DE FÁRMACOS ANTIANGINOSOS. ADAPTADO DE (26,68).	70
FIGURA 7.3 - FARMACOTERAPIA ANTIANGINOSA ADAPTADA A DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA COM E SEM OBSTRUÇÃO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS. ADAPTADO DE (37,68,88).....	71

Índice de quadros

QUADRO 6.1 - CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO COMUNS EM DIFERENTES TIPOS DE ANGINA. ADAPTADO DE (20).	35
QUADRO 6.2 – EXAMES INVASIVOS E NÃO INVASIVOS NO DIAGNÓSTICO DE ANGINA DE PEITO.	43
QUADRO 7.1 – IMPACTO DA INTERVENÇÃO NO ESTILO DE VIDA NO RISCO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS E NA FUNÇÃO VASCULAR. ADAPTADO DE (87).	66
QUADRO 7.2 - ESTRATÉGIAS ORIENTADAS PARA O PROGNÓSTICO E A ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA (DACO). ADAPTADO DE (87).	68
QUADRO 7.3 – ABORDAGEM TERAPÊUTICA ANTIANGINOSA INDIVIDUALIZADA. ADAPTADO DE (87).	69

Lista de abreviaturas e acrónimos

3-HB	3-hidroxibutirato
Acetil-CoA	Acetil coenzima A
Ach	Acetilcolina
ACI	Angiografia coronária invasiva
ACTC	Angiografia coronária por tomografia computadorizada
ADE	Artéria coronária descendente anterior esquerda
AE	Angina estável
AI	Angina instável
AMI	Albumina modificada por isquemia
AMP	Adenosina monofosfato
AMPK	Proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato
AMV	Angina microvascular
ANOCA	Angina sem artérias coronárias obstruídas
ASP	Aspartato
ATP	Adenosina trifosfato
AVS	Angina vasoespástica
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
CAC	Score de cálcio coronário
CK	Creatina quinase
COVADIS	Grupo de estudo internacional de transtornos vasomotores coronários
CTE	Cadeia de transporte de eletrões mitocondriais
CTFC	TIMI corrigido
cTnI	Troponina I
cTnT	Troponina T
CV	Cardiovasculares
DAC	Doença coronária arterial
DACO	Doença arterial coronária obstrutiva
DCC	Doença cardíaca crónica
DCI	Doença cardíaca isquémica
DCV	Doenças cardiovasculares
DMC	Disfunção microvascular coronária
DVAS	Doença vascular aterosclerótica
EA	Estenose aórtica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
EDTT	Ecocardiografia doppler transtorácica
EM	Enfarte do miocárdio
EMA	Agência Europeia do Medicamento
ERAC	Enxerto de revascularização da artéria coronária

ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
FSC	Fluxo sanguíneo coronário
FSM	Fluxo sanguíneo miocárdico
GDMT	<i>Guideline-directed medical therapy</i>
GDT	<i>Guideline-directed therapy</i>
GFR	Taxa de filtração glomerular
GOT	Glutamato oxaloacetato transaminase
HbA1c	Hemoglobina glicada
hs-PCR	Proteína C reativa de alta sensibilidade
hs-cTn	Troponinas de alta sensibilidade
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IPC	Intervenção percutânea coronária
IL	Interleucina
IMC	Índice massa corporal
INE	Instituto Nacional de Estatística
INOCA	Isquemia artérias coronárias não obstruídas
IPM	Imagem de perfusão miocárdica
IRM	Índice de resistência microvascular
IRPM	Índice de reserva de perfusão miocárdica
LEE	Lúpus eritematoso sistémico
MET	Equivalente metabólico de tarefa
NAD⁺	Nicotinamida e adenina na forma oxidada
NADH	Nicotinamida e adenina na forma reduzida
NSTE-ACS	Síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST
NSTEMI	Enfarte miocárdio sem elevação do segmento ST
OAO	Oxidação de ácidos gordos
ONS	Óxido nítrico sintetase
P	Fósforo
PC-FR	Probabilidade clínica ponderada por fator de risco
PCR	Proteína C reativa
PET	Tomografia por emissão de positrões
PET-CT	Tomografia por emissão de positrões e tomografia computadorizada
PTX	Pentraxina
RAC	Rácio de PCR para albumina
RE	Retículo endoplasmático
RFC	Reserva de fluxo coronário
RFF	Reserva de fluxo fracionário
RMC	Ressonância magnética cardíaca
RHM	Resistência à velocidade hiperémica do miocárdio

ROS	Espécies reativas de oxigénio
RPM	Reserva de perfusão miocárdica
RRM	Reserva de resistência microvascular
SCA	Síndrome coronária aguda
SCC	Síndrome coronária crónica
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de protão único
STEMI	Enfarte miocárdio de elevação do segmento ST
TACE	Tronco da artéria coronária esquerda
TCA	Ácido tricarboxílico
TFCI	Teste funcional coronário invasivo
TIMI	Trombólise no enfarte miocárdio
TMA	Transporte de malato-aspartato
TVFC	Taxa de velocidade do fluxo coronário
VE	Ventricular esquerda
WISE	Avaliação da síndrome de isquemia feminina

1. Introdução

A denominação *angina pectoris* (angina de peito) deriva do latim '*angere*' que significa estrangular (1).

A “dor no peito” é uma das principais queixas mais comuns registada tanto no serviço de urgência como nos cuidados primários. Estima-se que 20% a 40% da população, em geral, sofrerá de dor no peito em algum momento da sua vida e este tipo de dor surge como um sintoma cada vez mais comum (2-4).

A “dor no peito” é transversal a alterações de diferentes sistemas, nomeadamente o cardíaco, pulmonar, gastrointestinal, músculo-esquelético ou psiquiátrico. Apenas cerca de 18% da dor torácica é diagnosticada com origem cardíaca (2,5,6).

A angina sintomática induz uma diminuição da qualidade de vida, limitações significativas nas atividades diárias, sofrimento psicológico e comprometimento do bem-estar geral, associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares (CV) (7,8).

A abordagem terapêutica eficaz da angina, nomeadamente o tratamento farmacológico, é essencial não apenas para o alívio dos sintomas, mas também, para melhorar, a longo prazo, a qualidade de vida do doente. Deste modo, é essencial garantir a adesão à terapêutica farmacológica, com o respetivo ajuste individual, tendo em consideração a tolerância aos efeitos adversos da medicação e as preferências do indivíduo (9).

A angina de peito é a manifestação característica da doença cardíaca isquémica (DCI) que resulta de uma incompatibilidade entre a demanda do miocárdio por oxigénio e o suprimento de sangue coronário (1).

A causa mais comum da angina de peito é a doença coronária arterial (DCA), sendo a forma crónica, o quadro mais prevalente, denominada síndrome coronária crónica (SCC) (10-12).

Historicamente, a DAC obstrutiva (DACO), cujas obstruções ateroscleróticas limitam o fluxo sanguíneo, foi considerada a principal causa da angina e o principal fator determinante do futuro risco CV (13-16).

A isquemia cardíaca também pode ser causada por disfunção vascular na ausência de DACO, sendo denominada isquemia sem obstrução das artérias

coronárias (INOCA). Na INOCA, a causa da incompatibilidade entre o suprimento de sangue e as demandas de oxigénio do miocárdio pode resultar de disfunção microvascular coronária (DMC) e/ou espasmo da artéria coronária epicárdica, normalmente, no contexto da aterosclerose coronária não obstrutiva (17,18).

Este trabalho tem como objetivo efetuar uma revisão bibliográfica da abordagem diagnóstica, incluindo diferentes parâmetros utilizados para o estabelecimento do diagnóstico com particular ênfase nos biomarcadores específicos para angina de peito, constituindo uma mais-valia para o diagnóstico precoce e preciso deste quadro clínico, e contribuindo, conseqüentemente, para uma melhoria das taxas de mortalidade e de morbilidade, com menores gastos de recursos e custos, importantes domínios da saúde pública.

Quanto à metodologia, realizou-se uma análise documental de múltiplas fontes bibliográficas, privilegiando artigos e *guidelines* científicas. Os principais motores de busca utilizados foram o *PubMed*, o *ScienceDirect* e o *ResearchGate*. Para realizar a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: dor, angina, *pectoris*, isquemia, diagnóstico, biomarcador. A pesquisa teve início a 1 de março de 2025 e terminou a 8 de agosto de 2025, sendo que a maioria das fontes bibliográficas consultadas corresponde a publicações datadas entre 2017 e 2025.

2. Angina de peito

A primeira descrição da angina de peito data de 1772 e foi publicada por *William Herberden*, a qual refere que os indivíduos quando caminhavam, principalmente em locais íngremes ou após a refeição, eram acometidos de dor forte no peito com sensação de estrangulamento e ansiedade que desapareciam quando paravam de caminhar (19).

Em 1809, *Allen Burns* desenvolveu a tese de que a isquemia miocárdica poderia explicar a angina e após o relatório de *Heberden*, a DCA foi implicada na patologia e nos estudos de casos clínicos realizados por *John Hunter et al.* (1,19).

A DCA é um quadro clínico caracterizado por uma dor ou desconforto ou sensação opressiva localizada na região precordial ou retroesternal, resultante de isquemia miocárdica transitória sem enfarte que pode irradiar para o ombro e/ou braço esquerdo, braço direito, pescoço ou mandíbula, acompanhada frequentemente de diaforese, náuseas, vômitos ou dispneia. A dor pode durar alguns minutos (geralmente entre 10 a 20) e desaparecer, como na angina instável (10,20,21).

É classicamente precipitada por esforço ou *stress* psicológico e aliviada por repouso ou nitroglicerina sublingual (10,20,21).

O indivíduo pode também apresentar uma queixa atípica como mal-estar, indigestão, fraqueza ou apenas sudorese, sem dor. Indivíduos idosos, diabéticos e mulheres manifestam, frequentemente, a dispneia como queixa principal no enfarte agudo do miocárdio (EAM), podendo não ter dor ou não a valorizar suficientemente (10,22).

A DAC, em adultos, continua a ser a principal causa global de morte ou anos de vida perdidos. Tipicamente, a angina envolve uma deficiência relativa do suprimento de oxigénio do miocárdio, ou seja, isquemia, e normalmente ocorre após atividade ou *stress* fisiológico (1,23).

A angina de peito resulta de isquemia miocárdica transitória, sendo uma preocupação clínica primária em indivíduos que apresentam sintomas torácicos. A isquemia miocárdica ocorre através de um desequilíbrio entre as necessidades e o aporte de oxigénio ao miocárdio, resultando em um aporte insuficiente de oxigénio para atender às necessidades metabólicas do coração. O consumo de

oxigénio pelo miocárdio poderá aumentar com o aumento da frequência cardíaca e da contração do miocárdio (22).

A dor no peito poderá ser considerada estável ou aguda. A dor aguda ocorre quando existe um novo início ou uma mudança no padrão, intensidade ou duração, em comparação com episódios anteriores num indivíduo com sintomas recorrentes; enquanto a dor estável surge quando os sintomas são crónicos e associados a situações específicas como o *stress* ou o exercício físico. Muitos indivíduos com angina de peito referem pressão, aperto, peso ou ardor e outras localizações como o ombro, braço, pescoço, costas, abdómen superior ou maxilar (21,24).

A dor torácica aguda é fugaz ou a dor prolongada e incómoda, localizada na área submamária esquerda raramente é devido à isquemia miocárdica. No entanto, especialmente em mulheres e em doentes diabéticos, a angina de peito poderá ser atípica quanto à sua localização e aos fatores que a desencadeiam. Além disso, os sintomas podem aumentar e diminuir durante dias, semanas ou meses; podendo ainda ser sazonais, ocorrendo mais frequentemente no inverno em climas temperados (22).

A dor torácica isquémica pode ser dividida em angina crónica estável, angina instável (AI) e síndrome coronária aguda (SCA) com risco de vida (2,6).

A SCA é uma manifestação grave e súbita da DACO e abrange um espectro de condições que incluem alterações recentes nos sintomas ou sinais clínicos, com ou sem alterações no eletrocardiograma (ECG) de 12 variações e com ou sem elevações séricas agudas nas concentrações de troponinas cardíacas. Indivíduos que apresentam suspeita de SCA podem eventualmente receber um diagnóstico de EAM ou AI (25).

A angina crónica estável, sintoma característico de isquemia miocárdica, pode ter origem em várias patologias. Deste modo, a angina crónica estável pode ser dividida em três categorias principais: estável (AE), vasoespástica (AV) e microvascular (AMV) (26).

2.1. Angina Estável (típica, clássica ou induzida por esforço)

Os sintomas de angina de peito geralmente aumentam e diminuem, uma vez que o nível da gravidade do desconforto, no início dos sintomas, não se encontra

no seu nível mais intenso, e mantêm-se normalmente durante 2 a 5 minutos, podendo irradiar para qualquer ombro e para ambos os braços, embora possam surgir ou irradiar para as costas, região interescapular, raiz do pescoço, maxilar, dentes e epigástrio, e raramente a dor se localiza abaixo do umbigo ou acima do maxilar (22).

A angina de peito estável é tipicamente provocada por esforço (exercício físico, atividade sexual) ou emoções (raiva, medo, frustração, *stress*) e os sintomas aliviam com repouso ou nitroglicerina, embora também possa ocorrer em repouso ou quando o indivíduo está reclinado (22).

O limiar em que é desencadeada a angina de peito poderá variar com a hora do dia ou o estado emocional. Muitos indivíduos referem um limiar específico ocorrendo previsivelmente a um determinado nível de esforço, como subir dois lanços de escadas a uma velocidade normal. Neste grupo de indivíduos, a estenose coronária e o aporte de oxigénio ao miocárdio são fixos e a isquemia é despoletada pelo aumento da demanda de oxigénio, sendo assim considerada angina estável (22).

A angina de peito induzida pelo esforço (AE) é tipicamente aliviada entre 1 a 5 minutos, por diminuição ou cessação do exercício ou ainda, mais rapidamente, pelo repouso ou pelo uso de nitroglicerina sublingual (22).

2.2. Angina Instável

A doença aterosclerótica coronária é a causa subjacente da angina instável (AI) em quase todos os indivíduos com isquemia miocárdica aguda. A AI ocorre quando a “dor no peito” surge de forma imprevisível, em repouso ou com a progressiva diminuição da intensidade do esforço físico (22,27).

Um diagnóstico de AI é estabelecido com base em sintomas sugestivos de isquemia miocárdica e ausência de lesão miocárdica aguda ou necrose (sem elevação dinâmica da troponina cardíaca). A suspeita de AI ocorre quando os sintomas da angina surgem em repouso por um período acima de 20 minutos, angina com novo início ou angina em crescendo, definida como uma mudança de episódios anteriores em gravidade, intensidade ou duração, que pode ocorrer com esforço físico mínimo. O eletrocardiograma (ECG) pode apresentar depressão do segmento ST, elevação do segmento ST transitório (igual ou inferior a 20 minutos), inversão da onda T ou pode ser normal (21,28-30).

Muitos indivíduos com AI têm DAC pré-existente, previamente diagnosticada, ou sintomas que sentem há algum tempo. Esses indivíduos podem referir um aumento perceptível na frequência, duração ou gravidade dos episódios de “dor no peito”. O reconhecimento desses sintomas é crítico, porque podem indicar um enfarte do miocárdio (EM) iminente ou EM com elevação do segmento ST (STEMI), exigindo uma avaliação urgente devido ao maior risco de mortalidade e morbidade em comparação com a angina estável (21,25,28-31).

A doença cardíaca isquêmica instável é classificada como AI quando não se deteta lesão aguda no miocárdio ou elevação do segmento ST (22).

As principais sociedades cardiovasculares internacionais classificam AI e enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI) em conjunto, usando a sigla NSTE-ACS (síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST). O SCA é atribuído principalmente à ruptura da placa, resultando em trombose e oclusão completa ou incompleta de uma artéria coronária. Uma outra causa do SCA é a erosão da placa. Estudos mais recentes sugerem que a erosão da placa abrange entre 30 e 40% da SCA, uma mudança na epidemiologia que se acredita ser o resultado de um melhor controle do fator de risco. Geralmente, a erosão da placa está associada ao NSTEMI. A estreita ligação fisiopatológica entre AI e EM serve como um argumento para o uso de AI como um desfecho clínico em linha com o EM (21,25,28-31).

A análise de troponinas em série com exclusão de um aumento ou diminuição significativos é fundamental, dado que alguns indivíduos com AI podem apresentar níveis séricos de troponinas cardíacas de alta sensibilidade cronicamente elevados, por exemplo, indivíduos com doença renal crônica, SCC ou insuficiência cardíaca. No entanto, pode ser difícil distinguir AI de NSTEMI, por exemplo, em pessoas que apresentam EM muito tardio, cuja curva de liberação de troponinas apresenta uma elevação muito pouco acentuada, quase achatada. Outros estudos referem que a AI e o NSTEMI devem ser agrupados e os indivíduos devem ser tratados de acordo com os seus fatores de risco cardiovascular em vez do diagnóstico (32,33).

O diagnóstico de angina instável ainda é comumente usado, mesmo na era de ensaios Troponina I (cTnI) mais sensíveis. A elevação menor de Troponina T (cTnT) é comum, o que torna a angina instável difícil de distinguir do NSTEMI. Pacientes com angina instável têm um risco cardiovascular não negligenciável.

O custo económico da AI é quase tão elevado quanto o do EM durante o primeiro ano após o diagnóstico. Além disso, um estudo revelou taxas elevadas de hospitalização para AI (~89%) e NSTEMI (~99%) (28,32).

Quanto à qualidade de vida, esta está afetada negativamente nos indivíduos diagnosticados com AI (28).

2.3. Angina vasoespástica (Prinzmetal, variante ou de repouso)

A angina vasoespástica (AVS) foi descrita em 1959, por Prinzmetal *et al* que descreveram uma síndrome de dor isquémica grave que ocorre, geralmente, em repouso e está associada à elevação do segmento ST. A AVS é provocada por espasmo da artéria coronária com isquemia transmural (espasmo oclusivo total ou subtotal) e anormalidades na função ventricular esquerda que podem levar ao enfarte agudo do miocárdio, taquicardia ventricular ou fibrilação e morte cardíaca súbita. A causa do espasmo, embora não esteja bem definida, poderá estar relacionada com a hipercontratilidade do músculo liso da artéria coronária, provocada por vasoconstritores adrenérgicos, leucotrienos ou serotonina (22,34).

A AVS também pode ocorrer por isquemia não transmural, associada à depressão do segmento ST, provocada por espasmo oclusivo parcial ou difuso, ou espasmo oclusivo total com o fluxo colateral suficiente (34).

É mais prevalente no Japão que na América do Norte ou Europa Ocidental (22,35).

A angina vasoespástica responde prontamente a nitroglicerina ou bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) (22,35).

A AVS resulta de obstruções transitórias nas artérias coronárias epicárdicas devido a espasmos que diminuem transitoriamente o fluxo sanguíneo, levando à isquemia miocárdica (36,37).

A angina vasoespástica (AVS) é responsável por uma parte significativa dos casos de INOCA. Um estudo reportou que 54% (165 indivíduos) dos 304 indivíduos com angina estável, não apresentaram DACO (estenose < 50%); 86% (124 indivíduos) desses 54% foram sujeitos ao teste de acetilcolina (Ach), sendo que 62% (77 indivíduos) sofreram vasoespasmo (38,39).

Um estudo relatou que 54% dos 304 pacientes com angina tinham <50% de estenose, com vasoespasmoprovocado foi registado em 66% desse universo, utilizando o teste de acetilcolina (38,39).

O Grupo de estudo internacional de transtornos vasomotores coronários (COVADIS) propôs critérios padronizados para o diagnóstico de AVS (40):

1. Angina sensível ao nitrato — durante o episódio espontâneo, com, pelo menos, uma das seguintes características:

(A) Angina em repouso — especialmente entre a noite e o início da manhã;

(B) Variação diurna marcante na tolerância ao exercício — reduzida pela manhã;

(C) Hiperventilação pode precipitar um episódio;

(D) Bloqueadores dos canais de cálcio (mas não β -bloqueadores) suprimem episódios.

2. Cargas transitórias isquémicas no ECG — durante o episódio espontâneo, incluindo qualquer um dos seguintes em, pelo menos, duas derivações contíguas:

(A) Elevação do segmento ST $\geq 0,1$ mV;

(B) Depressão do segmento ST $\geq 0,1$ mV;

(C) Novas ondas U negativas.

3. Espasmo da artéria coronária — definido como oclusão transitória total ou subtotal da artéria coronária (>90% de constrição) com angina e alterações isquémicas do ECG espontaneamente ou em resposta a um estímulo provocativo (tipicamente acetilcolina ou hiperventilação) (40).

A “angina vasoespástica definitiva” é diagnosticada se a angina sensível ao nitrato for evidente durante episódios espontâneos e alterações isquémicas transitórias do ECG durante os episódios espontâneos ou os critérios de espasmo da artéria coronária forem cumpridos (40).

A suspeita de angina vasoespástica é diagnosticada quando a angina responsiva ao nitrato for evidente durante episódios espontâneos, mas as alterações isquémicas transitórias do ECG são ambíguas ou indisponíveis e os critérios de espasmo da artéria coronária são equívocos (40).

2.4. Angina Microvascular

A angina microvascular (AMV) é a manifestação clínica da DMC que pode ter origem nas mudanças estruturais que reduzem a RFC, anormalidades funcionais que prejudicam a dilatação em resposta ao aumento da demanda miocárdica de oxigénio, espasmos microvasculares ou uma combinação dos mesmos (36,41).

A AMV representa também um dos principais contributos para a INOCA, cuja suspeita aumentou nas últimas décadas. No passado, as evidências de AMV eram consideradas benignas (12,42,43).

Indivíduos com INOCA têm risco elevado de eventos CV e um declínio acentuado na qualidade de vida em comparação com indivíduos saudáveis (36,44,45).

Em doentes com suspeita de AMV é frequente existir DMC, existindo um maior risco de desenvolver grandes eventos cardíacos adversos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Dados da WISE sugerem que pode haver 3 a 4 milhões de pessoas com disfunção vasomotora (42,46-49).

A prevalência de AMV tem aumentado nos últimos anos, possivelmente devido ao aumento dos exames de diagnóstico, havendo referências que em 400.000 indivíduos submetidos a angiografia por suspeita de DAC, mais de 50% não tinham DAC ou DACO. Estudos recentes também demonstraram que a DMC é identificada em quatro em cada cinco indivíduos com suspeita de AMV ou angina vasoespástica (21,42,50-54).

A denominação INOCA abrange um grande número de cenários clínicos caracterizados pela redução da reserva de fluxo coronário (RFC) na ausência de doença epicárdica obstrutiva anatómica (42,52,53,55).

O mecanismo fisiopatológico da AMV é multifatorial. *Camici* e *Crea* descrevem como sendo DMC sem DACO ou doença miocárdica, DMC com doença miocárdica, DMC com a presença de DACO ou iatrogénica (42,47).

Estudos iniciais em doentes com DMC e sem DAC evidenciaram redução da vasodilatação coronária dependente de endotélio (por exemplo, Ach) e não dependente de endotélio (por exemplo, nitroglicerina), bem como evidências metabólicas de isquemia miocárdica (42).

Maseriet al. propuseram que esses indivíduos poderiam ter isquemia epicárdica focal ou microvascular presente em todo o miocárdio, portanto, DMC sem DAC pode ser definida como epicárdica, endotelial microvascular ou disfunção não endotelial, levando à redução da perfusão miocárdica, mais frequentemente detetada pela redução do RFC (42,56).

Os dados da WISE para a disfunção vascular coronária mostraram que a cicatriz miocárdica foi predominante (8%) em mulheres com AMV e AVS com uma incidência anual adicional de 1% (42,57).

Rahmanet al. descreveram fisiologicamente dois endótipos de DMC, funcional e estrutural. Na DMC estrutural, a função dilatação endotelial sistêmica induz hipertensão sistêmica e aumento do trabalho miocárdico, enquanto o aumento do fluxo sanguíneo coronário é prejudicado e associado ao acoplamento cardíaco-coronário ineficiente. A DMC funcional está relacionada com o acoplamento cardíaco-coronário ineficiente durante o exercício extremo, e assim durante o repouso leva a uma maior demanda de oxigênio pelo miocárdio no ajuste da exaustão da reserva vasodilatatória (42,58).

O Grupo de Estudo Internacional de Transtornos Vasomotores Coronários (COVADIS) propôs critérios padronizados para o diagnóstico de MVA (40):

1. Sintomas de isquemia miocárdica:
 - A) Esforço e/ou descanso angina;
 - B) Equivalentes de angina (ou seja, falta de ar).
2. Ausência de CAD obstrutivo (<50% de redução de diâmetro ou FFR por >0,80) por:
 - A) CTA Coronária;
 - B) Angiografia coronária invasiva.
3. Evidência objetiva de isquemia miocárdica:
 - A) Alterações isquêmicas do ECG durante um episódio de dor no peito;
 - B) Dor no peito induzida por stress e/ou alterações isquêmicas do ECG na presença ou ausência de perfusão miocárdica anormal transitória/reversível e/ou anormalidade do movimento da parede.
4. Evidência de função microvascular coronária prejudicada:
 - A) Reserva de fluxo coronário prejudicado (valores de corte dependendo do uso da metodologia entre $\leq 2,0$ e $\leq 2,5$);

B) Índices anormais de resistência microvascular coronária [por exemplo, índice de resistência microvascular (IRM) > 25];

C) Espasmo microvascular coronário, definido como reprodução de sintomas, deslocamentos isquémicos de ECG, mas sem espasmo epicárdico durante o teste de Ach.

D) O fenómeno de fluxo lento coronário, definido como contagem de quadros TIMI (trombólise no enfarte miocárdio) >25 (40).

Indivíduos com AMV podem apresentar dor torácica retrosternal de esforço/pressão ou desconforto ou ter dispneia de esforço. Os sintomas podem também surgir durante o exercício, após o exercício ou mesmo em repouso e são relativamente menos propensos a serem aliviados por nitratos em comparação com a DACO. A duração dos sintomas é variável, tende a ser prolongada e pode diferir em dor lancinante, dor na mandíbula ou dor nas costas (55,59,60).

A DMC pode ocorrer tanto em homens quanto em mulheres, mas relatórios e estudos recentes indicam que é mais prevalente em mulheres, principalmente na pós-menopausa. Embora os sintomas possam surgir inicialmente na presença de AMV, o resultado do estudo do Sistema Nervoso Autónomo Cardíaco revelou uma alta prevalência de isquemia silenciosa em mulheres com DMC. O prognóstico a longo prazo da isquemia silenciosa, em mulheres com AMV, ainda não foi clarificado (55,59,61).

3. Etiologia

A angina tem sido habitualmente associada à DACO, caracterizada por placas ateroscleróticas significativas que estreitam as artérias coronárias e reduzem o fluxo sanguíneo coronário (FSC). Estenoses coronárias significativas são definidas como redução de $\geq 50\%$ no diâmetro luminal, embora esse limite possa variar, especialmente para o tronco da artéria coronária esquerda (TACE) ou ao associar-se avaliações funcionais, como a reserva de fluxo fracionário (RFF) (9).

As principais causas da aterosclerose são a inflamação vascular, acumulação de lípidos, espessamento e fibrose da íntima, remodelação e rotura ou erosão da placa, levando ao EM e isquemia (62-64).

No entanto, muitos indivíduos diagnosticados com angina, não têm as artérias coronárias obstruídas (ANOCA). Nesses indivíduos, a prevalência de isquemia sem artérias coronárias obstruídas (INOCA) varia entre 10% e 30% (65-67).

A isquemia miocárdica na INOCA, que inclui disfunção coronária microvascular e angina vasoespástica, tem origem em anormalidades estruturais ou funcionais na microcirculação coronária ou espasmos coronários transitórios (9).

A incompatibilidade entre o suprimento de sangue e as demandas de oxigénio pelo miocárdio conduzem à angina e isquemia na ANOCA/INOCA e pode ser originada por DMC e/ou espasmo da artéria coronária epicárdica. No entanto, essas condições raramente são diagnosticadas de forma correta e, assim, é dificilmente disponibilizada a terapêutica personalizada para esses indivíduos. Como consequência, esses indivíduos continuam a sentir angina recorrente e têm uma baixa qualidade de vida, levando a repetidas hospitalizações e angiografias coronárias desnecessárias e resultados cardiovasculares adversos a curto e longo prazo (17,67).

As manifestações clínicas de ANOCA/INOCA refletem alterações da saúde física, mental e social (67,68).

A ANOCA/INOCA está associada a uma má qualidade de vida, maior risco de incapacidade e maior incidência de eventos adversos, como a mortalidade,

morbilidade, custos de saúde, readmissões hospitalares recorrentes e angiogramas coronários repetidos (67,69-71).

O estudo WISE (Avaliação da Síndrome de Isquemia Feminina) destacou que mais de $\frac{2}{3}$ das mulheres com angina não tinha DACO e a maioria delas apresentavam deficiências funcionais na microcirculação coronária associadas a deficiências significativas na qualidade de vida. De facto, as mulheres com INOCA são frequentemente negligenciadas e, portanto, subtratadas (46,72,73).

Outra causa de dor torácica transitória ou recorrente é a isquemia miocárdica devido à inadequada disponibilidade celular de adenosina-5'-trifosfato que origina incompatibilidade entre a demanda e o fornecimento do fluxo sanguíneo da artéria coronária. Esta situação ocorre no SCC (17).

Algumas doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistémico e da artrite reumatoide, estão associadas à DMC e são frequentemente encontradas em indivíduos com angina e DMC (17,74,75).

Existem novas evidências, embora sejam necessários mais estudos, que o *stress* psicossocial, comparativamente à DACO, está mais envolvido em distúrbios vasomotores coronários e manifestações variantes de DAC. Além disso, parece afetar homens e mulheres de maneira diferente. As mulheres têm níveis elevados de proteína C reativa altamente sensível (hsPCR) e um menor número de monócitos e eosinófilos do que os homens (17,76,77).

Algumas das causas não isquémicas para a dor torácica cardíaca são valvopatias, miocardite, pericardite, dissecação aórtica ou insuficiência cardíaca (2,6).

As várias causas e mecanismos de angina sem DACO podem ser agrupados em três grandes categorias: causas não cardíacas, não isquémicas cardíacas e isquémicas cardíacas (Figura 3.1) (26).



Figura 3.1 - Etiologia da “dor no peito” de causas isquêmicas cardíacas e sem doença arterial coronária obstrutiva (DACO). Adaptado de (26) O espasmo das artérias coronárias epicárdicas devido à disfunção do músculo liso foi reconhecido como um mecanismo funcional adjuvante de isquemia miocárdica transitória e angina. A sensibilidade aumentada da microcirculação coronária a estímulos vasoconstritores associados a uma capacidade vasodilatadora microvascular limitada também pode ser a causa da angina microvascular, juntamente com a incompatibilidade entre sinalização metabólica e adaptação microvascular. Outras causas incluem disfunção das células endoteliais da rede microvascular, provavelmente devido ao aumento do stress oxidativo e inflamação.

4. Fisiopatologia

A angina crónica estável é precipitada por isquemia induzida pelo exercício físico ou *stress* emocional em indivíduos com estenose aterosclerótica que limita o fluxo coronário nas grandes artérias coronárias. Vários fatores contribuem para um aumento na demanda miocárdica de oxigénio, sendo as mais importantes as mudanças na frequência cardíaca, pressão arterial ou pós-carga, tensão da parede miocárdica, hipertrofia cardíaca e contratilidade miocárdica. Por outro lado, os principais determinantes do aporte de oxigénio incluem o FSC, que, por sua vez, depende do gradiente de pressão em todo o circuito coronário e da integridade das artérias coronárias, bem como da capacidade de transporte de oxigénio e do nível de hemoglobina (Figura 4.1) (22,26).

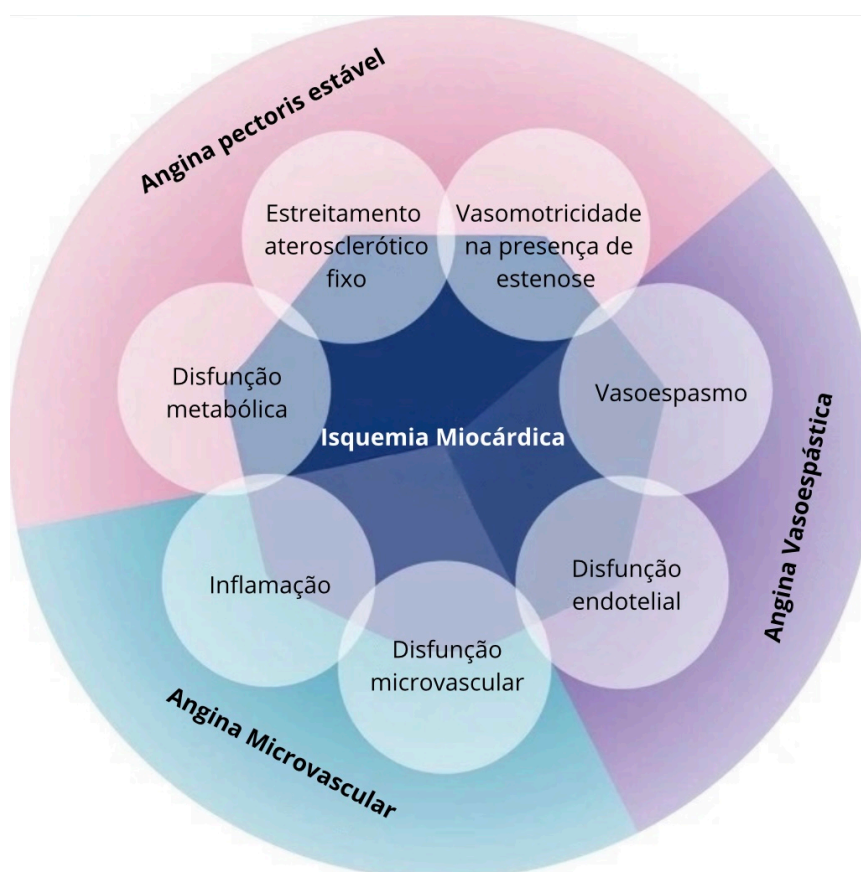


Figura 4.1 – Manifestações de isquemia miocárdica. Adaptado de (26). A angina estável ocorre quando a isquemia miocárdica é causada por estreitamento aterosclerótico fixo de uma ou mais artérias coronárias epicárdicas. Em algumas circunstâncias, a angina está associada a um espasmo coronário e disfunção metabólica. A angina vasoespástica ocorre quando a isquemia miocárdica é causada por um espasmo da artéria coronária com ou sem disfunção endotelial. A angina microvascular refere-se à ausência de uma artéria coronária epicárdica obstruída. A isquemia miocárdica, neste caso, pode ser causada por disfunção microvascular e/ou endotelial e inflamação.

O coração é extremamente dependente do fornecimento adequado de oxigénio para permitir a produção fisiológica de energia (na forma de adenosina trifosfato – ATP) imprescindível na contração e no metabolismo basal. Num dia, o coração humano realiza cerca de 100.000 batimentos, bombeia cerca de 9.000L de sangue e utiliza uma quantidade considerável de ATP (estimado em 16 a 30 kg). O ATP é produzido pela oxidação mitocondrial de acetil coenzima A (acetil-CoA) e imediatamente utilizado na contração dos miofilamentos na sístole e extrusão de cálcio na diástole. Esse gasto de energia explica o elevado número de mitocôndrias presentes no coração, a elevada capacidade (70 a 80%) dos miócitos de extrair oxigénio do sangue arterial e a razão pela qual o coração depende do fornecimento de oxigénio através das artérias coronárias. Em condições fisiológicas, um aumento na demanda de oxigénio é traduzido pelo aumento do FSC como consequência da dilatação das artérias coronárias, o que não ocorre em indivíduos com lesões ateroscleróticas das artérias coronárias epicárdicas (26,78).

O facto de a angina crónica estável ser causada por estenose epicárdica tem sido questionado, uma vez em certos indivíduos, a isquemia miocárdica pode persistir ou ocorrer novamente após ter sido submetido com sucesso a revascularização coronária completa. Os resultados mostram pouco ou nenhum efeito prognóstico da angioplastia eletiva. Para além disso, os resultados de autópsias realizadas em indivíduos com angina crónica estável sugerem que a obstrução da artéria coronária não é necessariamente sinónimo de isquemia miocárdica. Portanto, parece que a isquemia miocárdica pode ocorrer na ausência de aterosclerose epicárdica obstrutiva e coronária. Na maioria desses casos, a angina crónica estável é causada pela disfunção microvascular coronária. Esta condição, anteriormente conhecida como síndrome cardíaca X, é designada por AMV, que surge, muitas vezes, em mulheres com sintomas de angina crónica estável, artérias coronárias normais ou quase normais e evidência de isquemia durante o exame de *stress* ou durante o teste de Ach (9,26,79-81).

O reconhecimento da AMV tem vindo a merecer maior atenção, pois ela pode ocorrer em até 40% dos indivíduos com angina. A percentagem elevada, no entanto, inclui indivíduos com sintomas de angina estável crónica com

suspeita de isquemia, mas sem uma demonstração evidente da mesma (26,82,83).

A angina vasoespástica é outra situação em que as artérias coronárias podem parecer normais na angiografia coronária. Ela ocorre num menor número de indivíduos e é desencadeada por uma reatividade anormal do músculo liso das artérias coronárias, as quais não disfuncionais. Esta forma de angina apresenta características específicas, cuja dor não é desencadeada pelo exercício, ocorrendo em repouso. O vasoespasmó pode ser despoletado por diferentes fatores, sendo necessário um diagnóstico correto e uma terapêutica específica. Um certo grau de espasmó coronário pode também ser sobreposto a uma estenose aterosclerótica fixa não oclusiva que se torna oclusiva e, portanto, sintomática quando o músculo liso se contrai (26).

A causa mais comum de AI é o estreitamento da artéria coronária, por um trombo não oclusivo, gerado por uma placa aterosclerótica, ou seja, a DACO. Os sintomas não aliviam com repouso ou nitroglicerina e exige hospitalização, sendo uma emergência médica, uma vez que pode levar a condições cardíacas mais graves como o EM (27,84).

A placa aterosclerótica está localizada dentro do revestimento das paredes dos vasos e é constituída principalmente por macrófagos, mastócitos, células T, células B e células dendríticas. As placas desenvolvem um núcleo necrótico de lípidos e uma tampa fibrosa de células musculares lisas e colagénio (62-64).

Embora a DACO seja uma causa frequente e bem conhecida de isquemia miocárdica, muitas estenoses, consideradas graves no exame imagiológico, não limitam o fluxo sanguíneo. A classificação funcional incorreta de lesões obstrutivas ocorre frequentemente entre os 40% e os 80% de gravidade da estenose, sendo particularmente elevada em indivíduos com múltiplas lesões coronárias (17,85,86).

As *guidelines* mais recentes da ESC recomendam o uso da RFF ou rácio instantâneo de ondas livres (RIL) para identificar indivíduos com alto risco de eventos que poderão vir a beneficiar com a revascularização (12,17).

A distinção entre a DACO e a INOCA representa um grande desafio clínico, porque ambas podem apresentar sintomas semelhantes, embora a abordagem de diagnóstico e as estratégias terapêuticas sejam diferentes. Além

disso, podem coexistir a DACO e distúrbios funcionais no mesmo indivíduo, complicando ainda mais o diagnóstico e a gestão da doença (36,37).

É de salientar que a maioria dos indivíduos com INOCA apresenta algum grau de aterosclerose coronária epicárdica. Por outro lado, 40 a 75% dos indivíduos com estenose coronária epicárdica obstrutiva apresenta evidência de disfunção microvascular (20,88,89).

A Figura 4.2 apresenta os mecanismos da DACO e da INOCA. Esses mecanismos podem também causar isquemia em indivíduos com DACO concomitante e aterosclerose com remodelação externa, embora esses casos não estejam incluídos no INOCA por definição (17,50).

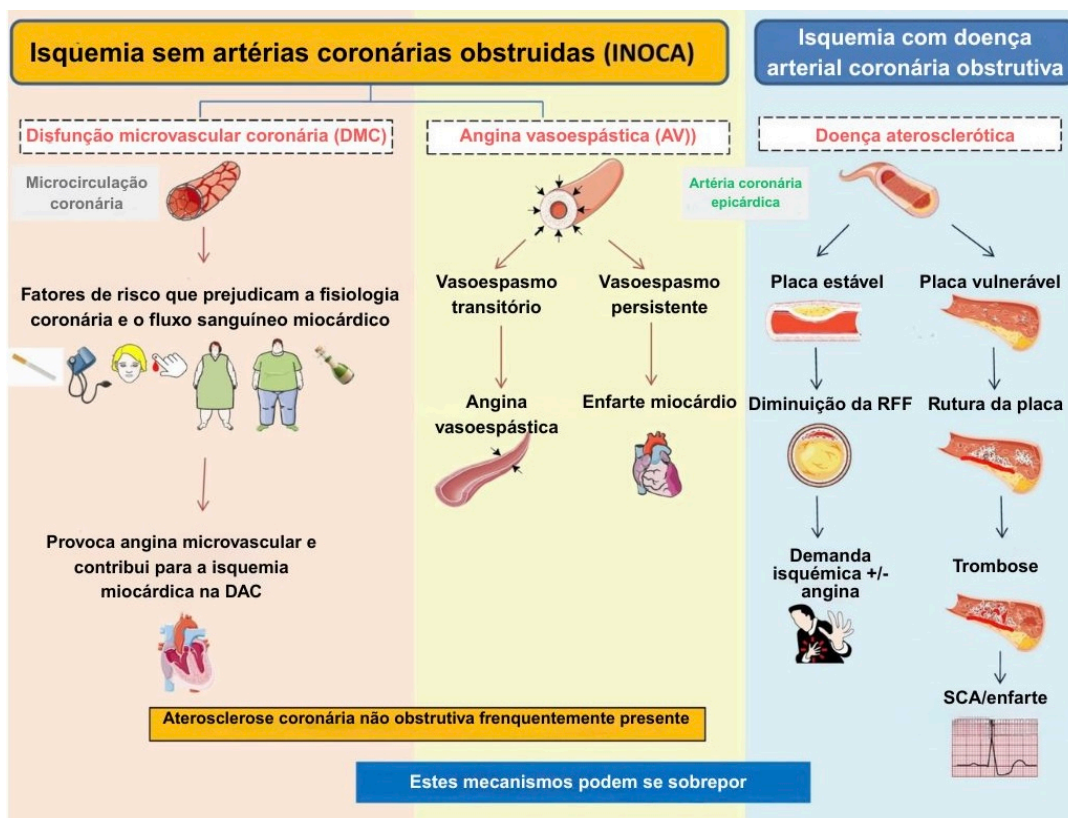


Figura 4.2 - Mecanismos de isquemia miocárdica em INOCA e doença arterial coronária obstrutiva (DACO). Adaptado de (17). Na INOCA, a incompatibilidade entre o suprimento de sangue e as demandas de oxigênio miocárdico pode ser causada por disfunção microvascular coronária (DMC) e/ou espasmo da artéria coronária epicárdica, normalmente no cenário de aterosclerose coronária não obstrutiva. Esses mecanismos também podem causar isquemia em indivíduos com DACO concomitante e aterosclerose com remodelação externa, mas esses casos não estão incluídos no INOCA por definição. DAC, doença arterial coronária; RFF, reserva de fluxo fracionário.

5. Epidemiologia

A doença arterial coronária (DAC) afeta uma larga franja da população e existe uma estimativa de que causa mais de $\frac{1}{3}$ das mortes em pessoas com mais de 35 anos (90).

Nos Estados Unidos da América (EUA), acredita-se que cerca de 18 milhões de indivíduos sejam afetados por esta doença. A “dor no peito” é a segunda causa de ida ao serviço de urgência hospitalar (traumas são a primeira causa) nos EUA. Mais de 60% destes indivíduos são hospitalizados, uma vez que a “dor de peito” continua a ser um desafio de diagnóstico na emergência e no ambulatório e requer avaliação clínica completa. A maioria dos casos de “dor de peito” tem causas não cardiovasculares, nomeadamente causas gastrointestinais. No entanto, 2% a 6% dos indivíduos com “dor no peito”, cuja etiologia é, provavelmente, não isquémica e que têm alta médica nos serviços de urgência, sofrem, mais tarde, enfarte do miocárdio. Indivíduos, cujo diagnóstico é omissos de enfarte de miocárdio, têm o dobro de risco de morte dos indivíduos diagnosticados e hospitalizados (21,22,91).

A angina de peito é uma manifestação clínica comum de doença coronária isquémica (DCI), com uma prevalência estimada entre 3% a 4%, em adultos, no Reino Unido. São realizadas mais de 250.000 angiografias coronárias invasivas anualmente, com mais de 20.000 novos casos de angina. A utilização de recursos de saúde é apreciável, com mais de 11.000 episódios de doentes internados a cada ano, conduzindo a uma morbidade elevada (1,92).

Segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), em Portugal, no ano de 2019, 354.767 indivíduos foram diagnosticados com doença coronária/angina de peito, dos quais 202.776 eram mulheres e 151.990 eram homens, sendo o rácio entre mulheres/homens de 133 e o rácio de idades entre pessoas com mais de 45 anos/menos 44 anos de 3.667 (93,94).

Alguns autores referem que a prevalência da angina de peito nos países desenvolvidos encontra-se entre os 2% e os 7% (11,95-97).

Com o avançar da idade, as mulheres têm uma prevalência de angina semelhante ou ligeiramente superior aos homens independentemente dos parâmetros de diagnóstico e do tratamento. Após a menopausa, as doenças

inflamatórias ocorrem com mais frequência em mulheres do que em homens, o que poderá contribuir para as diferenças de género na DMC (17,64,97).

Relativamente aos indivíduos referenciados para angiografia, a angina/INOCA é mais frequente entre as mulheres (aproximadamente 50% a 70%) do que em homens (30% a 50%) (49,67,98).

Globalmente, a angina impõe uma carga clínica e económica significativa, afetando até 5% dos adultos com mais de 40 anos, nos países desenvolvidos, e contribuindo para custos substanciais de saúde (87).

6. Avaliação e diagnóstico

A identificação da etiologia da “dor no peito” com base apenas na anamnese e no exame físico é um desafio, pois a sintomatologia pode-se sobrepor a alterações de vários sistemas fisiológicos. Deste modo, o diagnóstico depende de parâmetros analíticos (testes específicos e biomarcadores) e exames imagiológicos e eletrocardiográficos, representando um custo elevado para os sistemas de saúde (2,4,99).

A primeira preocupação é determinar se a dor torácica que se suspeita ser de origem isquémica, resulta de SCA ou de outra condição grave (Figuras 6.1 e 6.2). Os sintomas específicos associados à SCA são dor torácica prolongada (superior a 15 minutos) e/ou dor torácica recorrente dentro de 1 hora (20,25).

A identificação oportuna e a estratificação de ameaças é crucial para identificar indivíduos de alto risco que beneficiarão de diagnóstico específico e terapêuticas precoces relevantes (100).

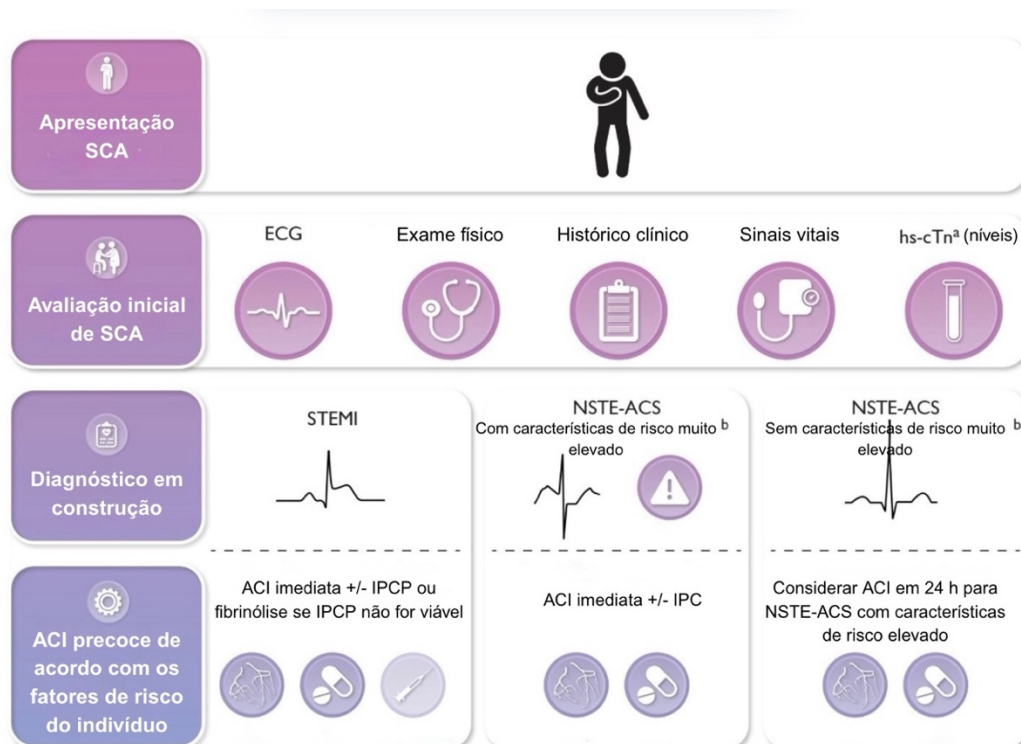


Figura 6.1 - Triagem inicial, avaliação e investigação de indivíduos que apresentam manifestações clínicas potencialmente consistentes com a síndrome coronária aguda (SCA). Adaptado de (25). Após a avaliação inicial, a ACI precoce só é considerada quando o “diagnóstico em construção” sugerir STEMI ou NSTE-ACS com características de risco muito elevado. ATT, terapia antitrombótica; ECG, eletrocardiograma; hs-cTn, troponina cardíaca de alta sensibilidade; IPCP, intervenção percutânea coronária primária; NSTE-ACS, síndrome coronária aguda sem elevação ST; SCA, síndrome coronária aguda; STEMI, enfarte do miocárdio com elevação ST.

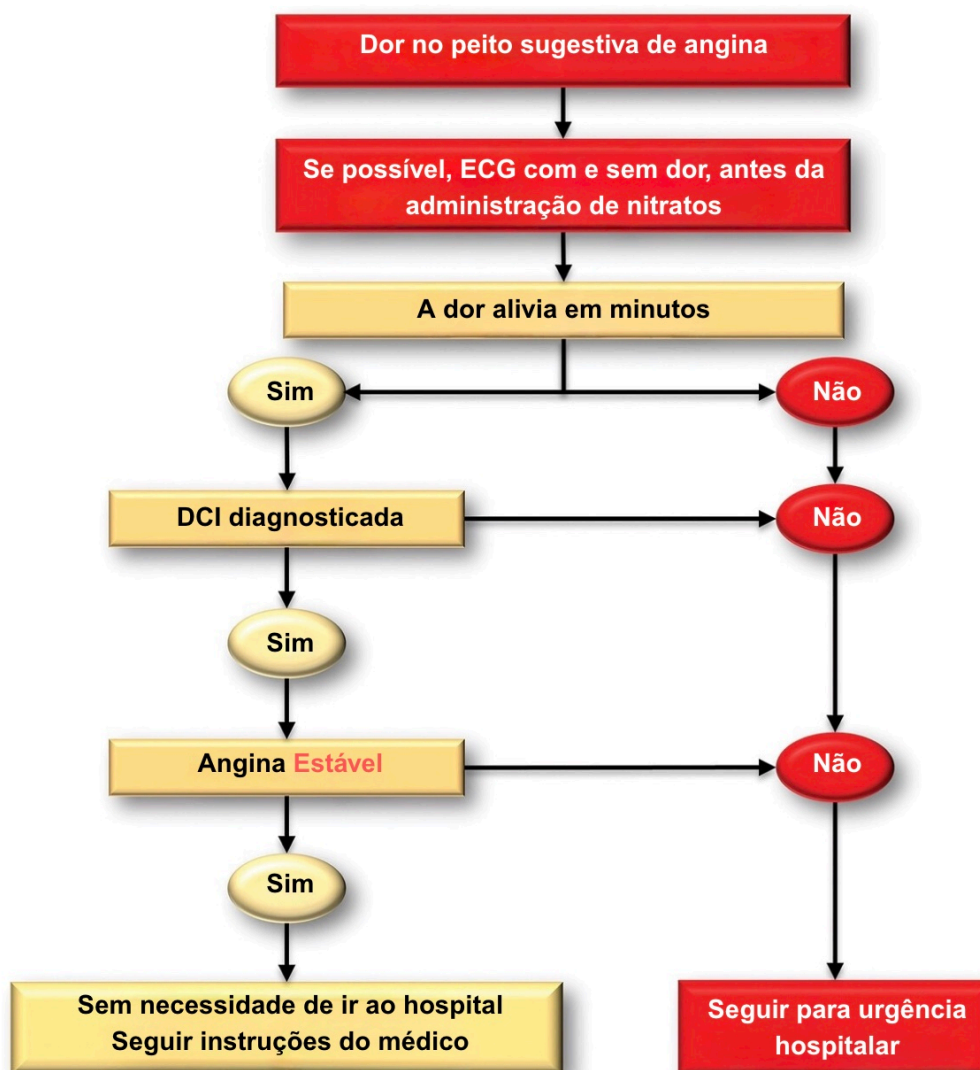


Figura 6.2 - Estratégia para evitar diagnóstico falso negativo de possíveis síndromes coronárias agudas na presença de dor no peito. Adaptado de (20). Se a dor não aliviar em minutos, não existir DCI diagnosticada ou angina estável, o indivíduo deverá ser encaminhado para as urgências hospitalares. DCI, doença cardíaca isquémica; ECG, eletrocardiograma.

Uma vez excluída a SCA e outras condições potencialmente fatais, existem vários algoritmos propostos para o diagnóstico, os quais devem ser adaptados ao indivíduo e aos recursos disponíveis em cada instituição. Algoritmos detalhados são úteis durante a avaliação progressiva do indivíduo. No entanto, para fins práticos, o algoritmo inicial deve ser o mais simples possível para evitar demoras devido à solicitação de exames complementares e procedimentos invasivos (20,40,101,102).

Os critérios de diagnóstico para os diferentes tipos de angina estão resumidos no Quadro 6.1 (20,67).

Quadro 6.1 - Critérios de diagnóstico comuns em diferentes tipos de angina. Adaptado de (20). A apresentação de critérios comuns é um desafio para o diagnóstico. A angina com lesões coronárias epicárdicas obstrutivas e a angina microvascular apresentam angina e podem apresentar as mesmas características de isquemia em ECG ou imagiologia. A angina com lesões coronárias epicárdicas obstrutivas e a angina vasoespástica podem apresentar estenose elevada.

Tipo de angina	Critérios de diagnóstico
Angina com lesões coronárias epicárdicas obstrutivas	- Angina
	- Diagnóstico de isquemia (alterações ECG durante a dor, exame de <i>stress</i> ; com preferência para deteção de movimento anormal da parede, durante exame de <i>stress</i> imagiológico
	e
	- Estenose coronária epicárdica > 70%; > 50% no tronco principal esquerdo em ACTC
	ou
	- Lesões <i>borderline</i> com RFF < 80
Isquemia sem artérias coronárias obstruídas (INOCA) Angina microvascular	- Angina
	- Diagnóstico de isquemia (alterações ECG durante a dor, exame de <i>stress</i> ; com preferência para deteção de movimento anormal da parede, durante exame de <i>stress</i> imagiológico
	- Estenose coronária epicárdica não significativa
	Um dos seguintes:
	- Fluxo coronário lento (TIMI > 25)
	- Constricção microvascular coronária durante o teste com Ach
	Índice de resistência microvascular (IRM) > 25
Angina vasoespástica (INOCA)	- Angina, normalmente no início da manhã
	- Artérias coronárias epicárdicas podem estar normais ou apresentarem elevada estenose
	- Responde aos nitratos ou BCC
	- Na angiografia verifica-se espasmo das artérias coronárias espontâneo ou em resposta a provocação farmacológica com Ach
	ou
	- Alterações ECG (elevação/depressão do segmento ST) durante dor no peito espontânea ou em resposta provocação farmacológica com Ach

Abreviaturas: Ach, acetilcolina; ACTC, angiografia coronária por tomografia computadorizada; BCC, bloqueadores dos canais de cálcio; ECG, eletrocardiograma; IRM, índice de resistência microvascular; RFF, reserva de fluxo fracionário; TIMI, trombólise no enfarte do miocárdio.

O exame físico em indivíduos assintomáticos com angina de peito estável é frequentemente normal. No entanto, em indivíduos com diabetes e/ou doença arterial periférica deverá ser verificado se existe evidência de doença aterosclerótica como aneurisma aórtico abdominal, ruídos da artéria carótida ou diminuição da pulsação arterial nos membros inferiores (22).

A estratégia geral para a intervenção inicial em indivíduos com suspeita de angina está descrita na Figura 6.3.

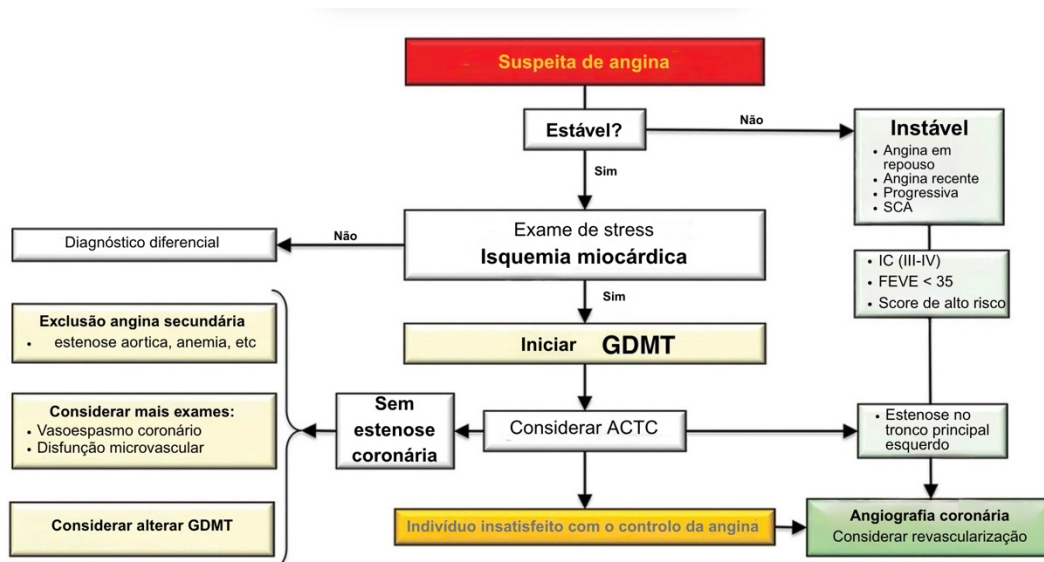


Figura 6.3 - Estratégia geral para o diagnóstico e o tratamento da angina estável. Adaptado de (20). A ACTC pode descartar rapidamente estenose coronária epicárdica significativa, identificar lesões geralmente consideradas para cirurgia, mas pode não estar disponível em todos os casos. Além da anatomia coronária, a isquemia miocárdica também deve ser confirmada ou descartada, pois um número de doentes significativo apresenta angina sem estenose coronária epicárdica. ACTC, angiografia por tomografia computadorizada coronária; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; GDMT, guideline-directed medical therapy; SCA, síndrome coronária aguda.

A *guideline*, para a SCC, da sociedade europeia de cardiologia (ESC) de 2024 estabelece um procedimento de avaliação com quatro etapas (Figuras 6.4 e 6.5) (67):

1. O primeiro passo é uma avaliação clínica geral que se concentra na avaliação de sintomas (Figura 6.4) e sinais de SCC, com o intuito de eliminar causas não cardíacas de dor no peito e descartar a SCA. Esta avaliação clínica inicial requer o registo de um ECG de repouso de 12 derivações, exames de sangue básicos e, em indivíduos selecionados, raio-X de tórax e testes de função pulmonar. Esta avaliação pode ser feita pelo médico de clínica geral.

Sintomas característicos




	← Probabilidade decrescente de SCC	↕ 	→ Probabilidade crescente de SCC
 Desconforto no peito	Qualidade <ul style="list-style-type: none"> • Queimar • Afiada • Rasgar • Pleurítica • Dor 		<ul style="list-style-type: none"> • Estrangulamento • Constrição • Aperto • Pressão • Peso
	Localização e tamanho <ul style="list-style-type: none"> • Direita • Alternando • Área grande ou ponto específico 		<ul style="list-style-type: none"> • Retroesterno • Estende-se para o braço esquerdo, a jugular ou região infraescapular • Tamanho do “punho”
	Duração <ul style="list-style-type: none"> • Prolongada 		<ul style="list-style-type: none"> • Curta: entre 5 a 10 minutos se acionada por exercício físico ou emoção
	Gatilho <ul style="list-style-type: none"> • Repouso • Inspiração profunda ou quando tosse • Ao pressionar costelas ou esterno 		<ul style="list-style-type: none"> • No esforço • Mais frequente em climas frios, ventos fortes ou após refeição pesada • Sofrimento emocional (ansiedade, raiva, excitação ou pesadelo)
	Alívio <ul style="list-style-type: none"> • Com antiácidos ou leite 		<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 5 minutos após a cessação do esforço • Alívio acelerado com nitroglicerina sublingual
 Dispneia	Qualidade <ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade em expirar • Com pieira 		<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade em recuperar o fôlego
	Gatilho <ul style="list-style-type: none"> • Repouso ou esforço • Durante a tosse 		<ul style="list-style-type: none"> • Esforço
	Alívio <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição lenta em repouso ou após a inalação broncodilatadores 		<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição rápida após cessação do esforço

Figura 6.4 - Principais sintomas de síndrome coronária crónica (SCC): angina e dispneia no esforço. Adaptado de (67). Muitos indivíduos não apresentam os sintomas característicos de angina (desconforto/dor no peito) e referem sentir dispneia no esforço; a sintomatologia pode variar com idade, género e etnia. SCC, síndrome coronária crónica

2. A segunda etapa é um exame cardíaco adicional, incluindo ecocardiograma em repouso para descartar disfunção ventricular esquerda (VE) e doença cardíaca valvular. Depois disso, recomenda-se estimar a probabilidade clínica de DACO para orientar o adiamento ou encaminhamento para exames adicionais.

3. A terceira etapa envolve exames de diagnóstico para estabelecer o diagnóstico de SCC e determinar o risco de o indivíduo ter eventos futuros.
4. A etapa final inclui a modificação do estilo de vida e dos fatores de risco combinada com medicamentos modificadores da doença. A combinação de medicamentos antianginosos é frequentemente necessária, e a revascularização coronária deve ser considerada se os sintomas forem refratários à terapia instituída ou se a DAC de alto risco estiver presente. Se os sintomas persistirem após a DACO ser descartada, a doença microvascular coronária e o vasoespasmos devem ser considerados (67).

Se existir uma suspeita clínica de instabilidade da DAC, os marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, troponina T ou troponina I, devem ser determinados, de preferência usando ensaios de alta sensibilidade. Embora vários biomarcadores possam ser úteis para o prognóstico, eles ainda não têm um papel no diagnóstico de DACO (25,67,103).

Marcadores de inflamação, como a proteína C reativa, preveem o risco de DAC e podem também prever o risco de eventos CV em indivíduos com SCC, embora o seu valor seja limitado aos fatores de risco típicos (104,105).

No diagnóstico de DACO, podem ser usadas tabelas de previsão que integram fatores clínicos e fornecem orientação sobre a seleção de exames de diagnóstico com base na capacidade de eliminar DAC aterosclerótica obstrutiva. No entanto, esses modelos não incluem a probabilidade de ANOCA/INOCA que têm de ser consideradas se os sintomas persistirem após o adiamento de mais exames que excluam a DACO. O modelo de probabilidade clínica ponderada por fator de risco (PC-FR) inclui género, idade, sintomas de angina e número de fatores de risco, sem perder a precisão de diagnóstico, em comparação com modelos mais avançados que exigem cálculos complexos (Figura 6.6) (67,106,107).

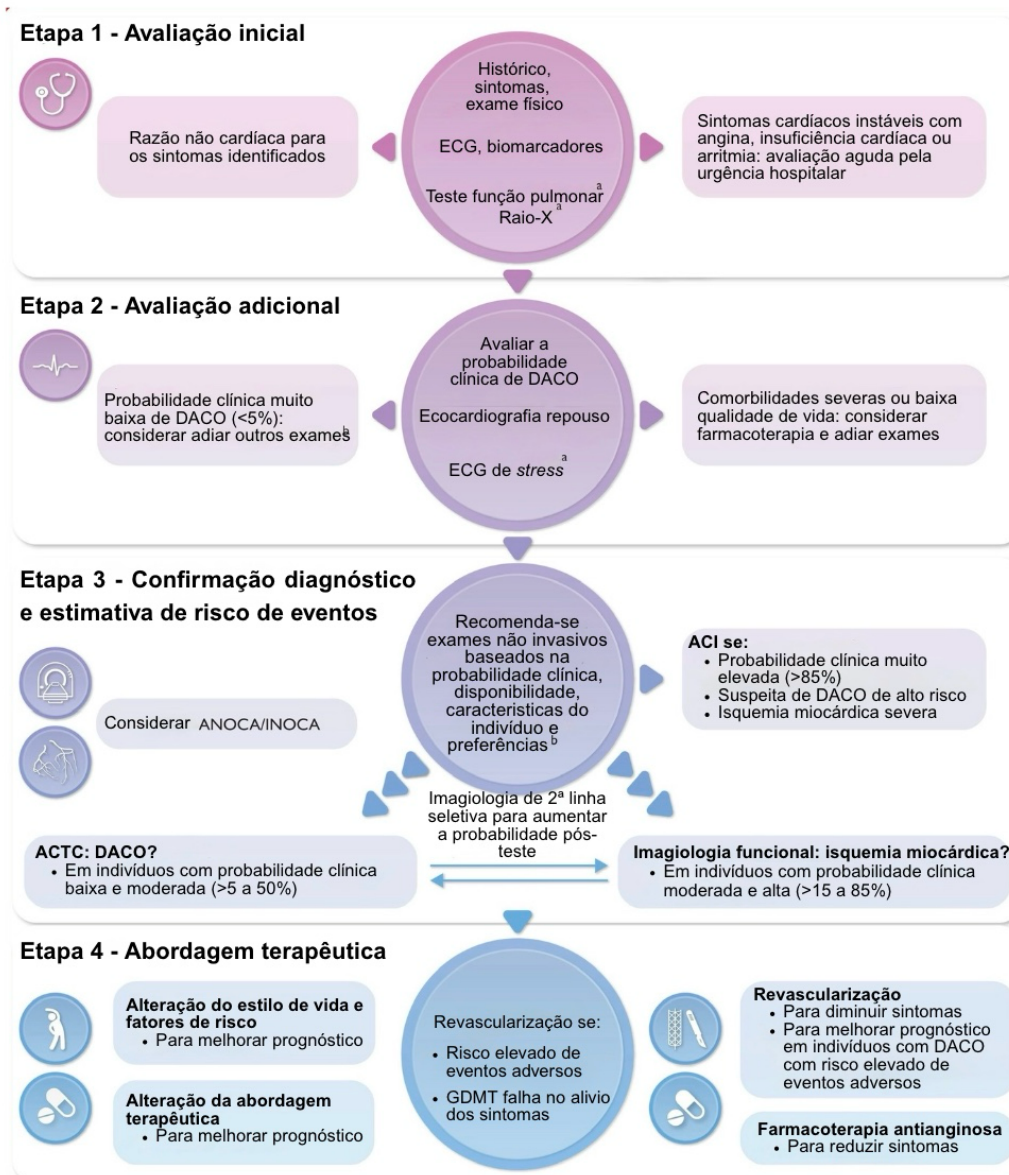


Figura 6.5 - Abordagem gradual para a avaliação inicial de indivíduos com suspeita de síndrome coronária crónica. Adaptado de (67). A avaliação, diagnóstico e abordagem terapêutica envolvem 4 etapas: avaliação inicial e adicional, confirmação de diagnóstico e estimativa de risco de eventos cardiovasculares e, abordagem terapêutica. ACTC, angiografia coronária por tomografia computadorizada; ANOCA, angina sem artérias coronárias obstruídas; DAC, doença arterial coronária obstrutiva; ECG, eletrocardiograma; GDMT, guideline-directed medical therapy; INOCA, isquemia sem artérias coronárias obstruídas; SCC, síndrome coronário crónico.^aEm indivíduos selecionados. ^bConsiderar também vasoespasmo ou disfunção microvascular.

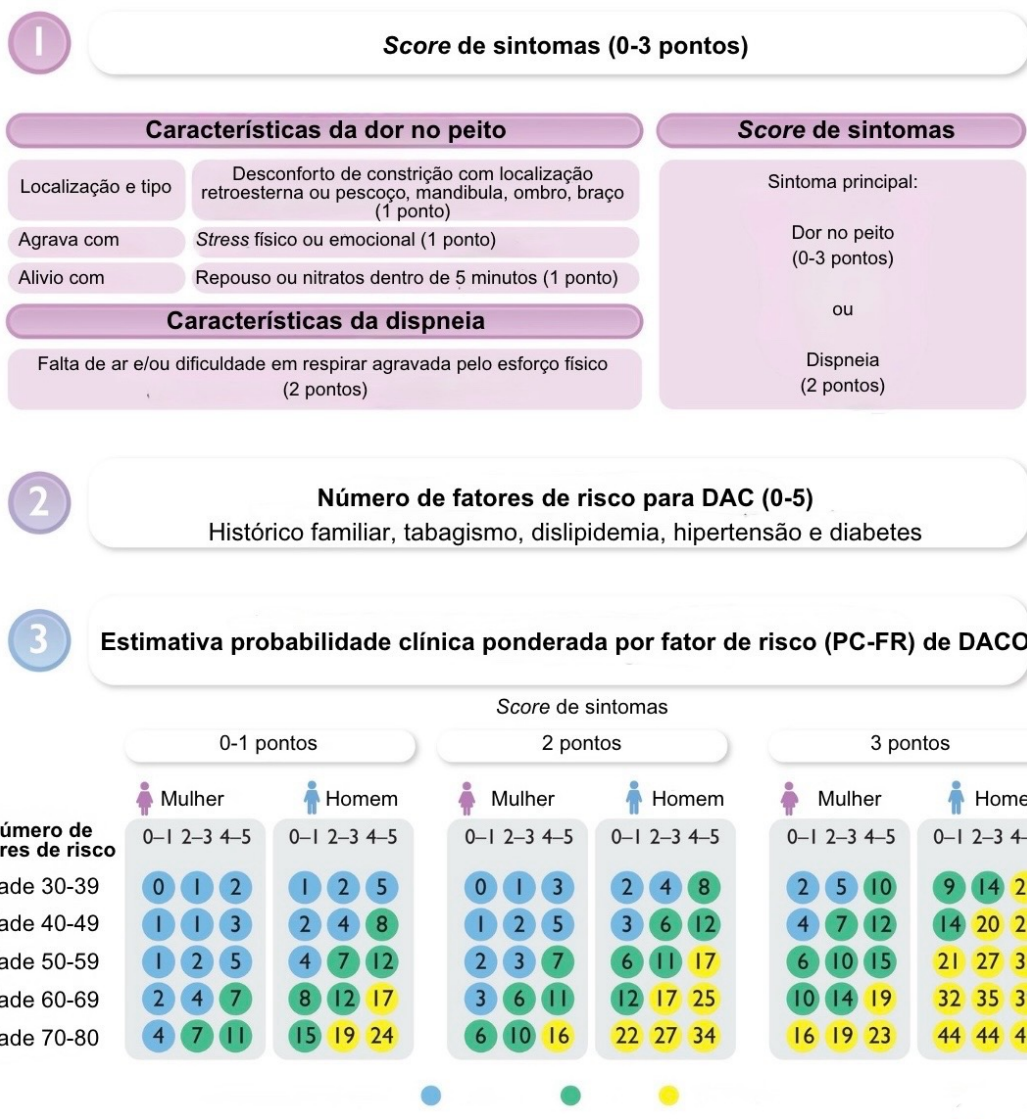


Figura 6.6 - Estimativa da probabilidade clínica de doença arterial coronária obstrutiva. Adaptada de (67). A pontuação dos sintomas substitui a terminologia anterior, potencialmente enganosa, que definia a presença de três características de dor no peito como angina “típica” (aqui = 3 pontos), duas das três características como angina “atípica” (aqui = 2 pontos) e nenhuma ou uma característica como “não cardíaca/não anginal” (aqui = 0–1 ponto). A história familiar de DAC é definida como 1 ou mais parentes de primeiro grau com sinais precoces de DAC (homens <55 e mulheres <65 anos de idade); tabagismo, fumador atual ou passado; dislipidemia, hipertensão e diabetes, presentes no momento do diagnóstico. Os valores no painel inferior são as estimativas de probabilidade clínica expressas em %. DAC, doença arterial coronária; PC-FR, probabilidade clínica ponderada pelo fator de risco.

A presença de isquemia miocárdica em imagens funcionais sem DACO em ACTC (angiografia coronária por tomografia computadorizada) ou ACI (angiografia coronária invasiva) deve sempre aumentar a suspeita clínica de ANOCA/INOCA (37,67,108-110).

O diagnóstico de ANOCA/INOCA é exclusivamente baseado na avaliação funcional invasiva da microcirculação coronária, dado que nenhuma técnica permite a visualização direta da microcirculação coronária *in vivo* em humanos.

Exames não invasivos e invasivos estão estabelecidos para avaliar a função microvascular coronária (Figura 6.7) (37,67,108-110).

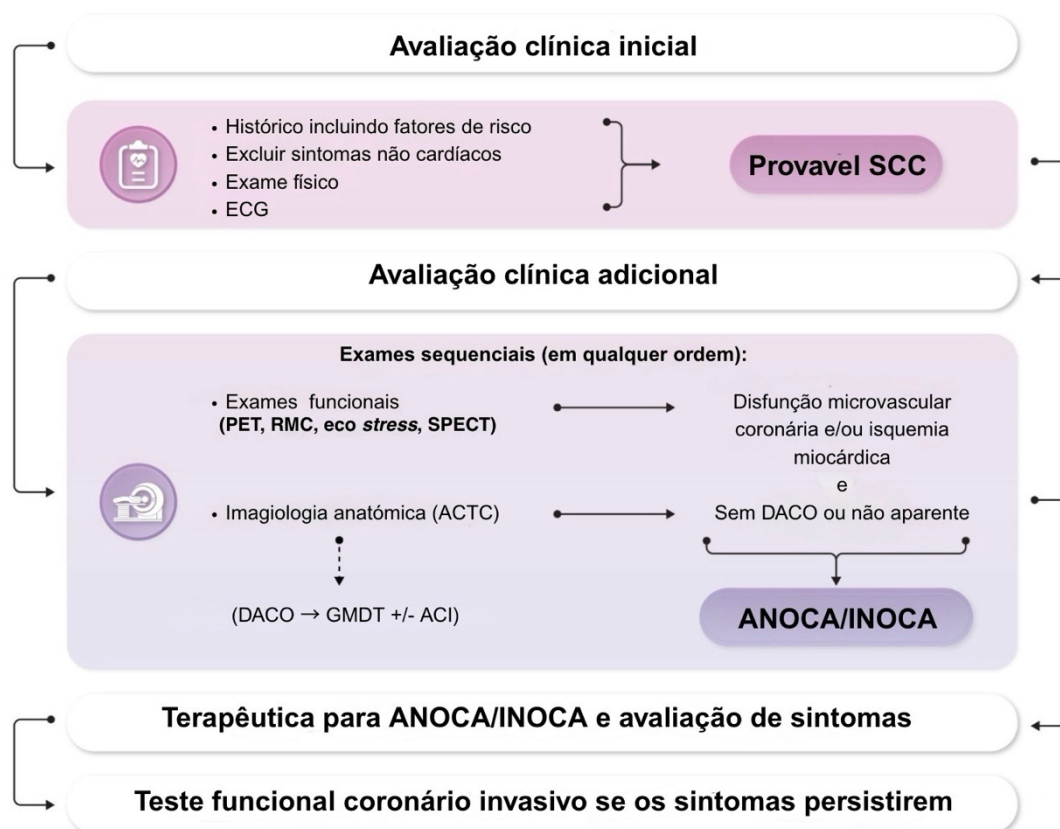


Figura 6.7 - Algoritmo de diagnóstico para indivíduos com angina/isquemia com artérias coronárias não obstrutivas. Adaptado de (67). Vários testes não invasivos e invasivos foram estabelecidos para avaliar a função microvascular coronária: ACI, ecocardiografia de stress, PET, RMC, SPECT. ACI, angiografia coronária invasiva; ACTC, angiografia por tomografia computadorizada coronária; ANOCA, angina com artérias coronárias não obstrutivas; DAC, doença arterial coronária; ECG, eletrocardiograma; eco, ecocardiografia; GDMT, guideline-directed medical therapy; INOCA, isquemia com artérias coronárias não obstrutivas; PET, tomografia por emissão de positrão; RMC, ressonância magnética cardíaca; SCC, síndrome coronário crônico; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Os testes de função coronária invasivos (TFCI) consistem numa avaliação abrangente da circulação coronária num único procedimento, combinando angiografia, avaliação invasiva direta da hemodinâmica coronária por pressão intracoronária e medição de fluxo por termodiluição (bólus/contínuo) ou técnicas *Doppler*, e teste vasomotor farmacológico (17,67).

Posteriormente é realizada uma breve descrição dos exames de diagnóstico mais utilizados em ambulatório e emergência, dos biomarcadores de referência (troponinas) e dos biomarcadores promissores com potencial para auxiliar no diagnóstico precoce e preciso de angina de peito.

6.1. Testes e exames de diagnóstico

A *guideline* ESC de 2024 para a gestão de SCC recomenda como exame de diagnóstico de primeira linha, imagiologia não invasiva anatómica ou funcional, na maioria dos indivíduos com suspeita de SCC. A ACI deverá estar reservada para os indivíduos com probabilidade muito elevada de DACO, angina grave refratária à terapia orientada pela *guideline-directed therapy* (GDT), sintomas em esforço de baixo nível e/ou risco muito elevado de eventos cardiovasculares (20,67).

A deteção de isquemia miocárdica através de ecocardiografia de *stress* ou imagiologia nuclear está associada a uma maior incidência de eventos em comparação com ECG de stress (67,69).

Em indivíduos com ANOCA/INOCA, os exames não invasivos anormais não permitem a identificação de indivíduos com maior risco de eventos CV de longo prazo. No entanto, a associação da avaliação fisiológica intracoronária a informações não invasivas aumenta até quatro vezes a identificação de subgrupos de indivíduos com maior risco de eventos cardiovasculares a longo prazo (67,111).

A ANOCA ocorre até 70% dos indivíduos submetidos a ACI, dos quais 25% têm isquemia documentada (INOCA) (65,67,112-114).

O teste coronário funcional invasivo (TCFI) usando Ach e adenosina em indivíduos com suspeita de SCC e com artérias coronárias não obstrutivas permite a diferenciação dos seguintes endótipos: (i) disfunção endotelial; (ii) vasodilatação prejudicada (reserva de fluxo coronário baixa e/ou alta resistência microvascular); (iii) angina vasoespástica epicárdica; (iv) angina vasoespástica microvascular; (v) combinações de endótipos; (vi) resposta ambígua, ou seja, angina sem atender a nenhum critério de endótipo (67,112,115).

Nos indivíduos testados com Ach, 80% apresentam disfunção endotelial, 60% têm AMV/AVS e 50% têm uma reserva de fluxo coronário diminuída e/ou alta resistência microvascular. Estes factos relevam a importância de testar não apenas os indivíduos com INOCA, mas também todos os indivíduos com ANOCA para determinar o endótipo final para que possa ser iniciado o tratamento adequado (65,67,112-114).

O Quadro 6.2 apresenta as principais vantagens e desvantagens dos exames de diagnóstico mais utilizados no diagnóstico de angina de peito.

Quadro 6.2 – Exames invasivos e não invasivos no diagnóstico de angina de peito. Os exames invasivos são a referência nos diagnósticos de DAC e DMC; no entanto a ESC aconselha a utilização de exames não invasivos na abordagem inicial por terem uma maior segurança. Os exames não invasivos com maior sensibilidade e especificidade não estão amplamente disponíveis uma vez que são dispendiosos. DAC, doença arterial coronária; DMC, disfunção microvascular coronária.

	Vantagens	Desvantagens
Exames Não Invasivos		
ECG	- Pouco dispendioso - Fácil de realizar, permite a análise no local de atendimento	- Baixa sensibilidade - Não há padronização para a interpretação de ECG
SCAC	- Rápido - Avalia aterosclerose coronária e risco de eventos coronários futuros - Pode eliminar DACO e de forma quase tão efetiva todo o tipo DAC em indivíduos de baixo ou médio risco	- Idade < 40 anos: EM sem causas ateroscleróticas; interpretar com prudência os resultados - Idade > 50 anos: prevalência de SCAC ser diferente de zero; diminui a utilidade do teste para eliminar DAC - Não identifica DAC em placas não calcificadas (~ 4% indivíduos assintomáticos)
ECG de stress	- Fácil de realizar - Pouco dispendioso - Resultados de baixa capacidade funcional associados a aumento do risco de eventos coronários em 5 anos	- Menor sensibilidade que a ecocardiografia de stress - Frequentemente o ECG de stress não se consegue interpretar
EDTT	- Fácil de realizar - Risco mínimo - Sem radiação - Relativamente pouco dispendioso	- Depende do operador - Má qualidade de imagem - Validação limitada e baixa correlação com PET
Ecocardiografia de stress	- Sensibilidade mais elevada que o ECG de stress - Resultado normal (sem alterações) indica risco <1% de grandes eventos CV: evita angiografia - Prognóstico útil na avaliação de risco na angina estável, após EM ou ICFER	- Má qualidade de imagem - Perda de sensibilidade e especificidade, com FC abaixo do máximo, em indivíduos a tomar bloqueadores-beta
ACTC	- Avaliação anatómica da DAC - Capacidade de combinar imagens anatómicas e funcionais num único exame	- Risco de nefropatia induzida por contraste
PET	- Exame não invasivo mais validado no diagnóstico da DMC - Valor prognóstico - Quantificação precisa da perfusão - Menos provável de ser afetado pela função renal - A associação de TC pode permitir a avaliação anatómica das artérias coronárias - Independente do hematócrito - Há padronização para a interpretação de RMC	- Exposição a radiação - Dispendioso - Não está amplamente disponível - Menor resolução espacial e temporal em comparação com RMC
SPECT	- Relativamente pouco dispendioso - Amplamente disponível	- Exposição à radiação - Menor resolução espacial e temporal relativamente a PET - Menor qualidade de imagem que a PET - Menor precisão de diagnóstico relativamente a PET - Moroso
RMC	- Validação contra PET cardíaca e exames invasivos - Semiquantificação da perfusão miocárdica - Sem exposição a radiação - Ótima resolução espacial e temporal - Permite a caracterização do tecido no mesmo exame	- Dispendioso - Dados de prognóstico limitados - Pós-processamento complexo - Não está amplamente disponível - Requer retenções respiratórias frequentes e maior duração do exame - Dependente do hematócrito - Limitado em indivíduos com dispositivos não compatíveis com RMC - Limitado na insuficiência renal
Exames Invasivos		
ACI	- Referência no diagnóstico da DAC - Resultados negativos com valor preditivo perto de 100% - Capacidade de intervenção no momento da angiografia, IPC, se apropriado - Recomendado em resultados anormais do exame de stress, sintomas altamente sugestivos de isquemia, ecografia com função ventricular esquerda reduzida, diabetes de longa duração (>5 anos) e idade > 60 anos	- Requer acesso arterial - Exposição à radiação - Dispendioso - Não está amplamente disponível
TFCI	- Teste de confirmação do diagnóstico da DMC - Identifica com precisão diferentes vias que contribuem para a AMV incluindo FSC, RFC e alteração do diâmetro da artéria coronária - Avalia outras medidas hemodinâmicas como PDFVE e o grau de estenose da artéria coronária	- Exposição a radiação - Não está amplamente disponível - Risco de nefropatia induzida por contraste em indivíduos com insuficiência renal - Requer preparação complexa e hospitalização
<small>ACI, angina coronária invasiva; ACTC, angiografia coronária por tomografia computadorizada; AMV, angina microvascular; DAC, doença arterial coronária; DACO, doença arterial coronária obstrutiva; DMC, disfunção microvascular coronária; EDTT, ecografia Doppler transtorácica; ECG, electrocardiograma; EM, enfarte miocárdio; FC, frequência cardíaca; FSC, fluxo sanguíneo coronário; ICFER, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IPC, intervenção percutânea coronária; PDFVE, pressão diastólica final no ventrículo esquerdo; PET, tomografia de emissão de positões; RFC, reserva de fluxo coronário; RMC, ressonância magnética coronária; SCAC, score de cálcio coronário; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos; TFCI, teste funcional coronário invasivo</small>		

6.1.1. Trombólise no enfarte do miocárdio

O grau de fluxo trombólise no enfarte do miocárdio (TIMI) é um método amplamente utilizado para avaliar os resultados de angiografias. O TIMI avalia o fluxo da artéria coronária na SCA. O fluxo nas artérias coronárias é classificado

como grau 0 (sem fluxo), grau 1 (penetração sem perfusão), grau 2 (perfusão parcial) ou grau 3 (perfusão completa). O fluxo de grau 3 do TIMI requer que o fluxo distal seja tão rápido quanto o fluxo de proximal (116).

O TIMI é limitado pela baixa reprodutibilidade. No entanto, o valor de TIMI corrigido (CTFC) é um índice variável contínuo simples e mais objetivo do fluxo sanguíneo coronário que pode ser aplicado de forma ampla e económica. A medida do tempo que o corante demora a atravessar uma artéria coronária é exata (altamente correlacionada com as medições de velocidade *Doppler*) e precisa, isto é, reprodutível (116).

6.1.2. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é o exame mais básico e amplamente disponível na avaliação e diagnóstico da dor no peito, permitindo a análise no local de atendimento (2).

O ECG retrata o movimento fluido da corrente elétrica que ocorre no batimento cardíaco, nomeadamente (22):

- Onda P – despolarização do nó sinoatrial que se prolonga para ambas as aurículas;
- Intervalo PR – intervalo de tempo entre a despolarização auricular e ventricular;
- Complexo QRS – despolarização dos ventrículos;
- Intervalo QR – intervalo de tempo entre o início da despolarização ventricular e o fim da repolarização ventricular;
- Segmento ST e onda T – repolarização ventricular;
- Onda U – pós-despolarização dos ventrículos (relaxamento) (22).

Um ECG de 12 derivações (12 elétrodos) em repouso pode ser normal em indivíduos com angina de peito típica, mas também pode registar sinais de um enfarte do miocárdio antigo (22).

O ECG é um exame de baixo custo que pode identificar rapidamente várias causas de dor torácica cardíaca, incluindo SCA, pericardite e arritmias. No entanto, os ECG devem ser interpretados com prudência, pois têm uma baixa sensibilidade no diagnóstico da SCA, bem como em diagnósticos mais diferenciados, como embolia pulmonar (2,117).

Relativamente à angina de peito, embora as anormalidades na repolarização, ou seja, alterações no segmento ST e na onda T, bem como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e distúrbios do ritmo cardíaco ou condução intraventricular, sejam sugestivos de DCI, elas são inespecíficas, uma vez que também podem ocorrer em doenças pericárdicas, miocárdicas e cardíacas valvulares ou, no caso das primeiras, transitoriamente com ansiedade, mudanças na postura, substâncias ilícitas ou doença esofágica. A presença de HVE é uma indicação significativa de risco aumentado de resultados adversos da DCI. Embora os distúrbios do HVE e do ritmo cardíaco sejam indicadores inespecíficos do desenvolvimento da DCI, podem contribuir para episódios de angina em indivíduos em quem a DCI desenvolveu-se como consequência de fatores de risco convencionais. Alterações dinâmicas do segmento ST e da onda T que acompanham episódios de angina de peito e desaparecem depois disso são mais específicas (22).

Não há padronização para a interpretação de ECG, o que deixa espaço para erros de interpretação. Embora o ECG padrão seja útil, a sua precisão diagnóstica geral é limitada – um ECG normal não é suficientemente sensível para descartar isquemia ou enfarte (2,118).

6.1.3. *Score de cálcio coronário*

O *score* de cálcio coronário (CAC) com tomografia computadorizada (TC) é um teste rápido e não invasivo, com exposição mínima à radiação, que pode avaliar a aterosclerose coronária e o risco futuro associado de eventos coronários. Somente vasos ateroscleróticos que contêm cálcio podem ser identificados por tomografia computadorizada por feixe de elétrons (2).

Na avaliação de *Agatston* (uma das quantificações possíveis) a quantificação de risco de eventos CV organiza-se do seguinte modo:

- CAC=0 – risco muito baixo ou incidência <1% de eventos cardíacos adversos previstos para os próximos anos;
- 1<CAC<99 – baixo risco;
- 100<CAC<299 – risco moderado;
- CAC>300 – risco moderado a severamente alto, taxa anual de eventos adversos cardíacos >3% (2).

O CAC também pode ser representado como um percentil com base na idade, género e etnia (2,119).

Quando utilizado no início, em indivíduos de baixo a médio risco que se apresentam nas urgências com dor no peito, um CAC de 0 pode eliminar a DACO e, de forma quase tão eficiente todo o tipo de DAC. No entanto, os jovens têm uma maior incidência de EM devido a etiologias que não sejam aterosclerose clássica, nomeadamente abuso de substâncias ou dissecção espontânea da artéria coronária. Deste modo, o CAC deve ser interpretado com cautela em indivíduos com idade inferior a 40 anos. Indivíduos com idades superiores a 50 anos aumentam a prevalência do valor de CAC ser provavelmente diferente de zero, o que diminui a utilidade de CAC como teste para eliminar a DAC. Além disso, o CAC não identifica a DAC em placas não calcificadas que estão presentes em cerca de 4% dos indivíduos assintomáticos (2,120).

6.1.4. Eletrocardiograma de *stress*

O ECG de *stress* é um exame relativamente acessível, fácil de realizar e semelhante ao ECG padrão em repouso. No entanto, a sua utilidade é muito dependente das anormalidades do ECG em repouso e da capacidade do indivíduo de se exercitar. Assim, a sensibilidade para detetar DCA é de aproximadamente 60 a 70% (2).

No ECG de *stress*, a capacidade funcional do indivíduo pode fornecer informações de prognóstico importantes. Uma baixa capacidade funcional, como a incapacidade de atingir pelo menos 5 MET (equivalente metabólico de tarefa) ou a incapacidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima, estão associadas ao aumento do risco de eventos coronários em 5 anos, enquanto os indivíduos capazes de atingir valores acima de 10 MET têm uma taxa de 95% de sobrevida de 5 anos (2,121).

Além disso, a observação, no ECG, de depressões do segmento ST horizontais ou descendentes acima de 1mm têm uma sensibilidade de 68% e especificidade de 77% para identificar a isquemia (2,122).

O ECG de *stress* não é frequentemente interpretável devido a anormalidades da linha de base em repouso, como o bloqueio do ramo esquerdo, ritmo acelerado, hipertrofia ventricular esquerda e outras alterações no segmento ST em repouso (2,121).

6.1.5. Ecocardiografia *Doppler* transtorácica

A ecocardiografia *Doppler* transtorácica (EDTT) da artéria coronária descendente anterior esquerda (ADE) pode ser usada para calcular a taxa de velocidade do fluxo coronário (TVFC). Isso é calculado pelo rácio entre o pico de fluxo diastólico na artéria em repouso e em *stress* (induzido por adenosina, dipiridamol ou regadenosona). Na ausência de DAC epicárdica obstrutiva, a TVFC atua como uma medida da função microvascular coronária. Não existe de consenso sobre o limite exato, mas acredita-se que o TVFC, compreendido entre um valor igual ou inferior a 2,0 e 2,5, seja consistente com o DMC (50,59,123).

O EDTT é comparativamente económico com outros exames imagiológicos, está disponível de imediato e não envolve exposição à radiação. No entanto, as limitações incluem a dependência do operador e a necessidade de grande treino. Problemas técnicos relacionados com o indivíduo são encontrados em todas as formas de ecografia transtorácica (por exemplo, más janelas acústicas). Além disso, o EDTT está limitado, principalmente, à avaliação do território ADE e, portanto, não explica a disfunção microvascular heterogénea (59,124).

6.1.6. Ecocardiografia por *stress*

A ecocardiografia por *stress* é um método eficaz para estratificar indivíduos com DCA, e é útil na identificação e avaliação de outras patologias cardíacas não coronárias. O exame pode ser realizado com exercício ou após administração intravenosa de *stress* induzido via farmacológica, utilizando normalmente dobutamina. As imagens são registadas em repouso, pico de *stress* e recuperação, na visão apical padrão de 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras. Anormalidades transitórias de movimento da parede com o pico de *stress* podem indicar isquemia (2,125).

A sensibilidade e a especificidade para a DCA variam de 72 a 97% e 85 a 95%, respetivamente. Em comparação com o eletrocardiograma de *stress*, a ecocardiografia por *stress* adiciona uma especificidade substancial (2,126).

A ecografia por *stress* pode fornecer informações prognósticas úteis na avaliação do risco de indivíduos com angina estável, após EM ou em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) (2).

Um ecocardiograma por *stress* normal indica um risco anual inferior a 1% de grandes eventos cardiovasculares e, portanto, pode evitar a angiografia. Testes positivos indicam um risco aumentado de 10 a 30%, dependendo da extensão das anormalidades do movimento da parede, capacidade de exercício ou dose de *stress*, bem como da resposta hemodinâmica ao *stress* (2).

A ecocardiografia por *stress* pode também avaliar anormalidades valvulares quando os sintomas são discordantes com a patologia na ecocardiografia em repouso. Além disso, a ecocardiografia por *stress* tem a capacidade de auxiliar no prognóstico da cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e hipertensão pulmonar (2).

As limitações da ecocardiografia por *stress* incluem má qualidade da imagem e perda de sensibilidade e especificidade, com respostas de frequência cardíaca abaixo do máximo, devido a farmacoterapia como é o caso dos β bloqueadores. No geral, a ecocardiografia por *stress* é uma técnica segura, eficaz no diagnóstico de dor no peito e na previsão de múltiplas patologias cardíacas (2).

6.1.7. Angiografia coronária por tomografia computadorizada

A angiografia coronária por tomografia computadorizada (ACTC) está bem estabelecida para a avaliação anatômica da DAC. No entanto, também existem avanços no uso da ACTC para a avaliação funcional. A ACTC dinâmica de primeira passagem do miocárdio permite a avaliação semiquantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e da reserva de perfusão miocárdica (RPM). No entanto, como são poucos os estudos sobre a capacidade de detetar a DMC ainda não foi validado. A principal vantagem da ACTC é a capacidade de combinar imagens anatômicas e funcionais num exame de imagem, reduzindo a necessidade de exames adicionais. As desvantagens da ACTC são a exposição à radiação ionizante e o risco de nefropatia induzida por contraste. Além disso, os meios de contraste à base de iodo correm o risco de superestimação do FSM, devido às propriedades vasodilatadoras do contraste (59,127,128).

6.1.8. Tomografia de emissão de positrões

A imagem de perfusão miocárdica (IPM) por *stress* nuclear é um exame frequentemente utilizado na “dor no peito” e pode ser realizada com tomografia

por emissão de positrões (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de protão único (SPECT). A IPM identifica diferenças por região no FSM após exercício ou *stress* farmacológico. A sensibilidade e a especificidade da IPM por PET, para diagnosticar a aterosclerose, são de 86% e 74%, respetivamente (2).

A IPM por PET, de *stress*/descanso é o método não invasivo mais bem estabelecido e validado para a deteção de DMC. Assim, é a referência, sendo atualmente o método não invasivo mais utilizado. A PET utiliza isótopos radioativos (^{82}Rb – rubídio-82, ^{13}N -amónia – nitrogénio-13 amónia) e *stress* vasodilatador dinâmico de primeira passagem. De seguida, são recolhidas imagens para quantificar o FSM absoluto no *stress* (hiperemia máxima) e no repouso. O *software* de pós-processamento fornece medições precisas de FSM para *stress* regional, *stress* global e repouso (59,129,130).

Essas medições permitem o cálculo da RPM, definida como o rácio entre FSM de *stress* e repouso. Uma RPM inferior a 2.0, na ausência de DACO, é amplamente aceite como o limite de diagnóstico para DMC. A RPM prevê de forma independente grandes eventos CV. Além disso, a RPM melhora a estratificação de risco em indivíduos com suspeita de DMC (59,131,132).

Uma vantagem da PET, relativamente a outros métodos de diagnóstico, é permitir a avaliação global da função microvascular coronária. Este facto é particularmente importante, pois é reconhecido que a DMC tem geralmente uma distribuição heterogénea sobre o miocárdio, e o diagnóstico pode ser perdido se apenas um território coronário for avaliado (por exemplo, por avaliação ACI de uma única artéria coronária). Além disso, a fusão entre PET e tomografia computadorizada pode identificar a DACO. A PET envolve exposição relativamente baixa à radiação. Isso pode ser reduzido ainda mais pelo uso de *scanners* PET 3D de alta sensibilidade que permitem uma quantificação precisa do FSM (59,133,134).

A interpretação das varreduras de perfusão miocárdica (PET ou ressonância magnética cardíaca – RMC) para DMC é facilitada pela angiografia coronária para esclarecer a presença, distribuição e gravidade da DAC antes que a DMC possa ser diagnosticada. A imagem PET oferece uma resolução espacial ligeiramente inferior à da RMC (resolução espacial típica para PET = 5-7 mm³, para RMC = 1,5 × 1,5 × 10 mm³) (59,135).

6.1.9. Tomografia Computadorizada por emissão de fótons únicos

A tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT) usa raios gama para medir o FSM e a RPM. Até recentemente, o uso de SPECT para detecção de DMC era amplamente limitado pela farmacocinética dos isótopos radioativos utilizados. No entanto, os avanços na SPECT com detetores de telureto de zinco e cádmio (CZT) permitem a quantificação de FSM e RPM, e estudos mostraram correlação razoável entre PET e SPECT CZT (59,136).

A SPECT está muito mais disponível, no entanto, a PET cardíaca tem melhor precisão de diagnóstico devido à melhor resolução espacial e temporal, melhor qualidade de imagem e pode reduzir a necessidade de uma avaliação adicional com a ACI. A PET permite ainda a medição da RPM que pode identificar a DMC e detetar mais situações de isquemia do que SPECT (2).

6.1.10. Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode fornecer informação sobre morfologia, função e características de fluxo úteis. O exame pode ser feito em *stress* ou repouso. Imagens de repouso dão informações sobre anatomia, função, hipertensão pulmonar, doença pericárdica, doença valvular e massas. RMC de *stress* pode identificar viabilidade e isquemia induzida com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 80%. Quando comparada ao SPECT, a ressonância magnética cardíaca tem maior sensibilidade e especificidade na identificação da DAC (2).

A avaliação da DMC usando RMC é validada contra testes invasivos e PET cardíaco e não envolve exposição à radiação. A avaliação da perfusão miocárdica usando repouso/*stress* pós-vasodilatador (adenosina) permite a semiquantificação do índice de reserva de perfusão miocárdica (IRPM) para avaliar a DMC (42,60,135,137).

Além do diagnóstico de DMC, a RMC tem maior resolução espacial e temporal em comparação com a PET cardíaca, sendo, no entanto, dispendioso, e não estando largamente disponível e cujos dados prognósticos são limitados (42,135,137).

Recentemente, foi utilizada uma técnica automatizada de mapeamento de perfusão por pixéis para detetar lesão significativa na DAC em comparação com

o teste invasivo de RFF. O DMC é definido pelo índice de resistência microvascular (IRM), e para diferenciar a AMV da doença coronária multivascular. Valores de FSM iguais ou inferiores a 1,94 ml/g/min detetaram com precisão a DACO numa região da artéria. Em indivíduos sem defeitos de perfusão regional, o *stress* global FSM inferior a 1,82 ml/g/min detetou com precisão a DMC (42,138).

6.1.11. Angiografia coronária invasiva

A angiografia é uma abordagem invasiva que requer acesso arterial, sendo o padrão de referência tradicional no diagnóstico de DAC, com um valor preditivo negativo próximo a 100% (2).

A angiografia coronária é recomendada para qualquer doente com resultados anormais no exame de *stress*. Outras indicações para passar diretamente para a ACI, sem resultados anormais no exame de *stress*, incluem sintomas altamente sugestivos de isquemia, uma ecocardiografia com registo de função ventricular esquerda reduzida, indivíduos com diabetes de longa duração (mais de 5 anos ou com retinopatia, neuropatia ou nefropatia) e pessoas com mais de 60 anos de idade (2).

O exame é realizado pela injeção de contraste diretamente nas artérias coronárias sob fluoroscopia. Uma grande vantagem é a possibilidade de realizar a tomografia de coerência ótica, pressão invasiva ou medição do FSC. Outra vantagem distinta em relação a todas as opções de teste não invasivo é a capacidade de, quando necessário, intervir no momento da angiografia através de intervenção percutânea coronária (IPC). No geral, é um procedimento com risco relativamente baixo, com 2% de possibilidade de infeção, nefropatia, alergia, lesão vascular local e sangramento, e mortalidade inferior a 0,1% (2).

6.1.12. Teste funcional coronário básico

A avaliação da pressão e fluxo intracoronários permite a avaliação do significado hemodinâmico de lesões coronárias focais ou difusas ao medir a RFF e da função microcirculatória ao medir a reserva de fluxo coronário (RFC) e o índice de resistência microcirculatória (IRM), a resistência à velocidade hiperémica do miocárdio (RHM) ou a reserva de resistência microvascular (RRM) (67,139).

A DMC é caracterizada pela diminuição da RFC e aumento da resistência microvascular (IRM, RHM, RRM). A diminuição da RFC pode ser devido à disfunção microvascular estrutural ou funcional (58,67).

A DMC funcional é caracterizada pelo aumento do fluxo de repouso associado ao aumento da atividade da óxido nítrico sintetase (ONS), enquanto a DMC estrutural apresenta disfunção endotelial, levando a um aumento reduzido do FSC durante o exercício (58,67).

Uma RFC inferior a 2,5 na DAC não obstrutiva indica uma resposta microcirculatória anormal correspondente a uma RFC derivada da termodiluição inferior a 2,5 (58,67,139).

A termodiluição contínua, na avaliação a função microvascular coronária, mostrou significativamente menos variabilidade do que a termodiluição do bólus em medições repetidas (67,140).

Um aumento da IRM (igual ou superior a 25) indica disfunção microvascular (67).

Valores de RHM superior a 2,5 mmHg/cm/s indicam resistência microvascular aumentada (67,141).

Recentemente, o RRM foi considerado anormal para valores inferiores a 2,7 (67,142).

A análise do fluxo permite a avaliação do tempo de recuperação de fluxo após a administração de Ach como um sinal de isquemia miocárdica, o que é útil no diagnóstico de indivíduos com resultados de exames ambíguos (67,143).

6.1.13. Teste funcional coronário invasivo

No teste vasomotor coronário, o teste funcional coronário invasivo (TFCI), a vasodilatação e o vasoespasmo dependentes do endotélio epicárdico e microvascular são testados por administração de bólus intracoronário ou infusão gradual de Ach, primeiro utilizando uma dose baixa para avaliar a disfunção endotelial ao nível microvascular e epicárdico, e depois com uma dose mais alta para induzir eventualmente o vasoespasmo coronário microvascular ou epicárdico. A ADE é geralmente a preferencial como o vaso alvo ao refletir a massa miocárdica e dominância coronária. A artéria coronária circunflexa esquerda também é testada se a Ach for administrada no TACE. Estudos

adicionais na artéria coronária direita podem ser adequados se os testes iniciais forem negativos e a suspeita clínica for alta (67).

A Ach exerce um efeito colinérgico no nó atrioventricular, podendo induzir bradicardia significativa, especialmente na artéria coronária direita ou numa artéria coronária circunflexa esquerda dominante. A bradicardia pode ser prevenida por infusão seletiva na ADE, ritmo ventricular profilático ou redução da dose injetada. Se necessário, o efeito de bradicardia da Ach pode ser antagonizado pela atropina. O efeito da Ach é curto em contraste com o efeito prolongado da ergonovina, usada anteriormente para a indução do vasoespasma coronário (67).

O diagnóstico de AMV e AVS devido ao vasoespasma microvascular ou macrovascular é realizado de acordo com critérios estabelecidos (50,67,101,108).

O teste é considerado positivo para espasmo macrovascular se ocorrerem sintomas, acompanhados por alterações isquémicas do ECG e uma redução angiográfica igual ou superior a 90% do lúmen coronário. Se a redução do lúmen for inferior a 90%, é estabelecido o diagnóstico de espasmo microvascular. O efeito vasoespástico da Ach é rapidamente transitório e pode, se necessário, ser revertido pela administração intracoronária de nitroglicerina, que também permite a avaliação da vasodilatação coronária epicárdica independente do endotélio. A segurança do teste de provocação do vasoespasma coronário com o aumento dos bólus de Ach intracoronários foi reportada até um máximo de 200 µg (67,144).

Um estudo realizado com um número pequeno de indivíduos (80) revelou que o teste de vasoespasma coronário que utilizava este algoritmo também fora seguro em indivíduos com SCA recente (67,145).

No final do procedimento, a resposta vasomotora microcirculatória à administração intravenosa da adenosina vasodilatador independente do endotélio é avaliada e são medidos o RFC, IRM, RHM ou MRR (67,146).

Diferentes protocolos foram aplicados na prática clínica. A Figura 6.8 representa o exemplo de um algoritmo padronizado e as etapas do teste funcional coronário invasivo (TFCI) que pode ser adotado no laboratório de cateterismo cardíaco para diagnosticar vasoespasma (67).

Protocolo de teste funcional coronário com Ach e adenosina

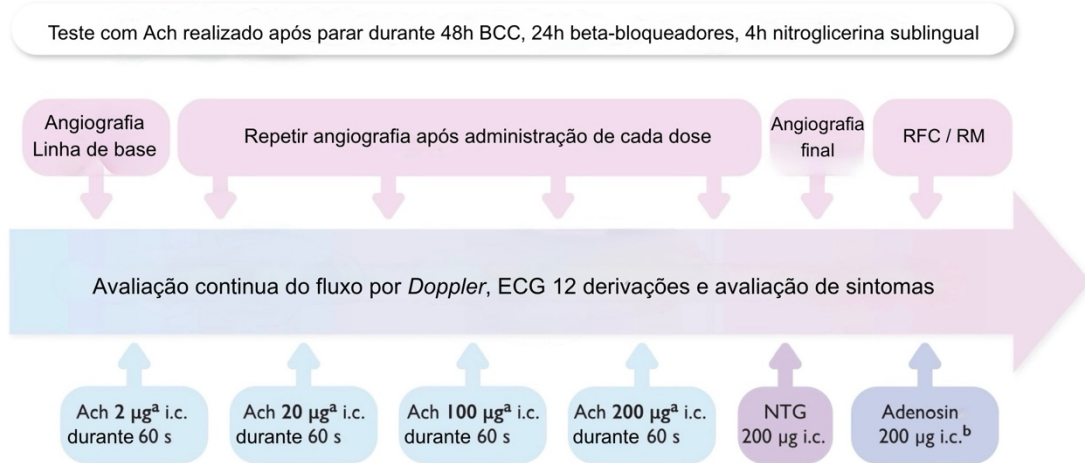


Figura 6.8 – Estimulação de espasmo e protocolo de exame funcional. Adaptado de (67). As injeções i.c. de bólus de Ach acima de 60s para avaliar: (i) vasodilatação endotelial dependente usando Ach em baixa dose (2–20 µg) e (ii) disfunção endotelial e vasoconstrição usando Ach em alta dose (100–200 µg). Isto é seguido pela administração i.c. de nitroglicerina (200 µg) para reverter o vasoespasmo. A vasodilatação independente do endotélio é avaliada por infusão de adenosina i.c. (200 µg) ou i.v. para determinar RFC e RM. O fluxo coronário pode ser monitorizado continuamente com o Doppler. Ach, acetilcolina; BCC, bloqueador de canais de cálcio; RFC, reserva de fluxo coronário; ECG, eletrocardiograma; i.c., intracoronário; i.v., intravenoso; RM, resistência microvascular; NTG, nitroglicerina. a – administração incremental de Ach é interrompida sempre que um vasoespasmo coronário é induzido; b – i.v. adenosina também pode ser usada.

Interpretação dos resultados do TFCI (Figura 6.9) (67):

- Vasodilatação anormal:
 - Dependente do endotélio – dose baixa de Ach (2-20 µg);
 - Independente do endotélio – adenosina (200 µg) – RFC<2,5; IRM>25; RHM>2,5.
- Vasoconstrição anormal:
 - Epicárdica – dose elevada de Ach (100–200 µg);
 - Microvascular – dose elevada de Ach (100–200 µg).

A administração das várias doses de Ach é seguida da administração de nitroglicerina (200 µg) para reverter o vasoespasmo (67).

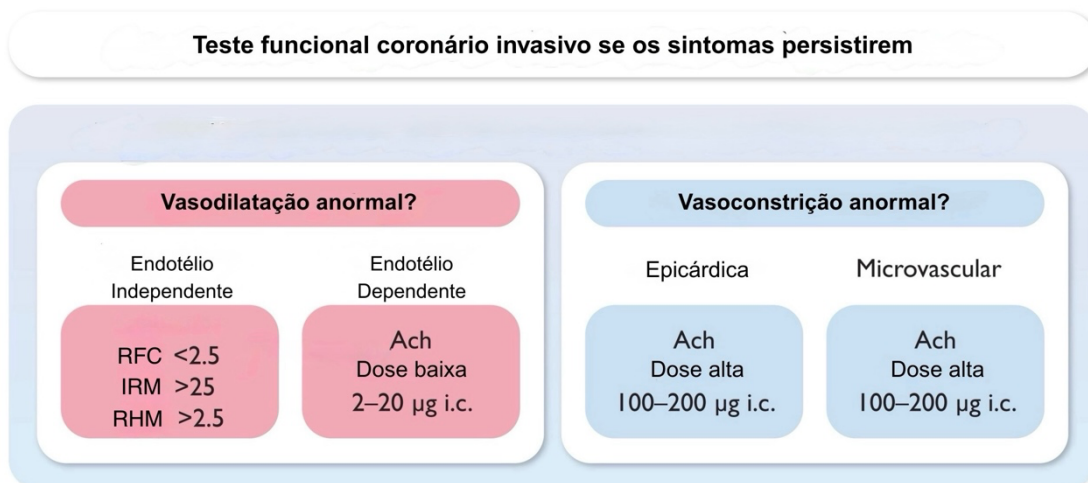


Figura 6.9 - Resultados do teste funcional coronário. Adaptado de (67). O diagnóstico de ANOCA/INOCA baseia-se exclusivamente na avaliação funcional invasiva da microcirculação coronária. Ach, acetilcolina; IRM, índice de resistência microcirculatória; RFC, reserva de fluxo coronário; RHM, resistência à velocidade hiperêmica do miocárdio.

6.2. Biomarcadores

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) define biomarcadores como uma medida objetiva e quantificável de um processo fisiológico, patológico ou da resposta a um tratamento (147).

Um biomarcador pode ser usado para detetar presença/ausência de uma alteração ou para prever, a nível clínico, um benefício, um dano ou a ausência de ambos com base em evidências epidemiológicas, terapêuticas, fisiopatológicas ou outras evidências científicas (148).

Os biomarcadores são mais fáceis de utilizar e menos dispendiosos que a medição direta da situação clínica, e de uma forma geral os biomarcadores são medidos num período mais curto. Os biomarcadores podem ser utilizados na triagem, no diagnóstico, nas caracterização e monitorização de doenças (prognóstico), no desenvolvimento de intervenções terapêuticas individualizadas, para prever e tratar reações adversas a medicamentos, para identificar tipos de células, e para estudos farmacodinâmicos de dose-resposta. Para entender o valor de um biomarcador, é necessário conhecer a relação fisiopatológica entre o biomarcador e o desfecho clínico relevante. Bons biomarcadores devem ser mensuráveis com pouca ou nenhuma variabilidade,

devem ter uma relação sinal-ruído considerável e devem mudar de forma rápida e confiável em resposta a mudanças na condição ou na terapêutica (149).

Relativamente à “dor no peito” os biomarcadores de referência são as troponinas, especialmente as troponinas de alta sensibilidade (hs-cTn). Os biomarcadores base como colesterol, hemoglobina glicada (HbA1c) são também utilizados para determinar fatores de risco (149).

Existem alguns estudos que sugerem a utilização de outros biomarcadores que possam identificar de forma efetiva a angina de peito. No entanto, são necessários mais estudos e mais abrangentes para validação desses resultados (149).

Segue-se uma breve descrição do biomarcador de referência e dos biomarcadores promissores para diagnóstico de angina de peito.

6.2.1. Troponinas

As troponinas cardíacas, especificamente a troponina I (cTnI) e a troponina T (cTnT), são proteínas libertadas na corrente sanguínea quando o músculo cardíaco é danificado, o que acontece durante o EAM. Esses biomarcadores são considerados a referência para o diagnóstico de EAM devido à sua alta sensibilidade e especificidade (150-152).

Níveis séricos elevados de troponina indicam lesão miocárdica e a sua deteção pode auxiliar significativamente na identificação precoce e estratificação de risco de indivíduos que apresentam “dor no peito” ou outros sintomas sugestivos de um ataque cardíaco (150-152).

A utilidade das troponinas, no diagnóstico, está na capacidade de detetar até pequenas lesões cardíacas. Os níveis de séricos de troponina começam a aumentar entre as 3 e as 4 horas após a lesão miocárdica, atingem o pico entre as 24 e as 48 horas, e podem permanecer elevados até duas semanas. Essa elevação prolongada permite a identificação de danos recentes no miocárdio, o que é particularmente útil em indivíduos que se apresentem tardiamente nas urgências hospitalares, após o início dos sintomas (150–152).

O teste de troponina é também importante no prognóstico de indivíduos com doença cardíaca crónica (DCC). Níveis persistentemente elevados de troponina podem indicar *stress* ou lesão miocárdica contínua e podem estar associados a piores resultados, como insuficiência cardíaca (IC) ou eventos cardíacos

recorrentes. Além disso, os níveis de troponina podem ser usados para monitorizar a eficácia das intervenções terapêuticas e orientar as decisões de tratamento. Assim, as troponinas cardíacas são biomarcadores cruciais para o diagnóstico de EAM, apresentando elevada sensibilidade e especificidade. A elevação prolongada pós-lesão dos níveis de troponina permite a identificação de danos cardíacos recentes, cujos valores podem fornecer informações prognósticas importantes em doenças cardíacas crónicas, ajudando no tratamento abrangente de pacientes cardíacos (150–152).

Na angina de peito os ensaios de alta sensibilidade podem detetar níveis séricos baixos de troponina em muitos indivíduos com angina estável. Por outro lado, o aumento dos níveis séricos de troponina está associado a resultados adversos, e de acordo com alguns estudos, parece existir uma possível elevação destes biomarcadores no diagnóstico de DAC obstrutiva, embora sejam necessários ensaios com uma população maior para verificar a utilidade da avaliação sistemática em indivíduos com suspeita de SCC (67,153).

Os níveis de troponina T 3 horas após o início da “dor de peito” inferiores a 3 ng/L e de troponina I inferiores a 2 ng/L são considerados normais. Valores de troponina T superiores a 14 ng/L e de troponina I superiores a 16 ng/L para mulheres e 34 ng/L para homens indicam suspeita de SCA (154).

6.2.2. Proteína C Reativa

A pentraxina (PTX) é uma superfamília de proteínas multifuncionais e a sua denominação deriva da sua estrutura “pentagonal” quando observada ao microscópio eletrónico. A PTX foi desenvolvida no início da evolução e foi altamente conservada ao longo dos tempos, sendo considerada um “fóssil vivo” (155).

A proteína C reativa (PCR) é um membro típico da PTX de cadeia curta, principalmente sintetizada nos hepatócitos em resposta à inflamação. O sinal mais significativo é o estímulo inflamatório mediado pela interleucina 6 (IL-6) (155).

A PCR é uma proteína humana de fase aguda, por excelência, e desempenha um papel crítico na resposta à inflamação. Quando o corpo é invadido por agentes patogénicos como bactérias, fungos e parasitas, submetido a estímulos inflamatórios ou após danos nos tecidos causados por trauma e cancro

progressivo, a concentração plasmática de PCR poderá aumentar rapidamente dentro de 6 a 8 horas e atingir o pico em cerca de 48 horas, aumentando 1000 vezes o nível basal (~ 0,5 µg/ml). Os níveis de PCR regressarão à linha de base assim que a inflamação diminui. Os níveis plasmáticos de PCR exibem uma correlação positiva com a gravidade da inflamação, sendo um biomarcador não específico habitualmente usado em contexto clínico (155,156).

A PCR é utilizada na prática clínica para monitorizar a atividade da doença. Um número crescente de ensaios clínicos revelou que a PCR está relacionada com muitas doenças. Na pesquisa cardiovascular, a PCR tem sido usada para diagnosticar doenças cardiovasculares (DCV) e como um marcador para indicar o *status* e a incidência da doença. Além disso, a PCR está associada à doença vascular aterosclerótica (DVAS), lúpus eritematoso sistémico (LEE), cancro e outras doenças. A influência da PCR na ocorrência, desenvolvimento e prognóstico dessas doenças não deve ser subestimada (155,157,158).

A expressão da PCR é específica do tecido e embora seja produzida principalmente por hepatócitos, pode também ser sintetizada em monócitos, células neuronais, linfócitos e placas ateroscleróticas. No entanto, a PCR produzida nessas células ou tecidos não contribui para o nível sérico. A concentração sérica está significativamente aumentada em doenças inflamatórias, como complicações CV. O nível basal plasmático da PCR pode ser afetado por vários fatores, como doenças infecciosas crónicas causadas pela invasão de agentes patogénicos ou tabagismo, índice de massa corporal (IMC), ingestão de café, contraceptivos orais, fatores genéticos, entre outros (155,159).

A síntese de PCR nos hepatócitos é regulada principalmente ao nível da transcrição pelas citocinas estimuladoras IL-6 e IL-1 β (155,159,160).

Além disso, a regulação de nível pós-transcricional também desempenha um papel particular na expressão da PCR, especialmente na fase aguda, quando a PCR é produzida em grandes quantidades. Sob condições fisiológicas normais, a expressão de PCR encontra-se num nível muito baixo. A maior parte da PCR está ligada à carboxilesterase e é armazenada no retículo endoplasmático (RE). Na fase aguda, a conformação da carboxilesterase muda, o que reduz significativamente a capacidade de ligação com a PCR, sendo esta libertada do RE (155).

As doenças cardiovasculares são das principais doenças que ameaçam a saúde, e das principais causas é aterosclerose. Fatores de risco cardiovascular, como obesidade, hipertensão, diabetes, tabagismo e dislipidemia, podem levar à resposta inflamatória intravascular e à ativação e disfunção das células endoteliais (primeiro evento no desenvolvimento da aterosclerose). O marcador inflamatório mais estudado relacionado com as DCV é a PCR. Os níveis plasmáticos elevados de PCR são diretamente proporcionais ao risco de DCV e são um fator de risco independente para a morte cardíaca. Indivíduos com EAM apresentaram um aumento da concentração de PCR, registando-se uma correlação significativa entre a concentração máxima de PCR e os valores de creatina quinase (CK). Aumentos ligeiros, de 2 a 5 vezes nos níveis basais de PCR plasmática em indivíduos assintomáticos, estão associados a um risco aumentado de eventos CV, como o acidente vascular cerebral e o EM. O uso de níveis de PCR, como parâmetro para orientar a prevenção primária, levou a uma redução significativa de grandes eventos CV em pessoas aparentemente saudáveis. Embora o papel exato da PCR, na aterosclerose e as suas complicações, permaneça incerto, há cada vez mais evidências que esta pode ser a causa direta. O papel crucial da PCR na prevenção, tratamento e prognóstico da DCV foi acordado e é utilizado como referência para a avaliação de risco de DCV (155,161,162).

6.2.3. Albumina

A albumina é a proteína mais abundante no plasma de pessoas saudáveis. É produzida, principalmente, pelos hepatócitos, num valor de 10 a 15 g/dia. A albumina não é armazenada no interstício, mas há uma troca dinâmica intensiva entre os espaços intravasculares e intersticiais para manter constante os volumes sanguíneo, intersticial e o fluxo linfático. O nível sérico normal é de 3,5 a 5 g/dL. O catabolismo da albumina ocorre em vários órgãos, principalmente nos rins, fígado e músculos. A albumina é o principal modificador da distribuição de fluidos entre os compartimentos do corpo humano e é responsável por 70 a 80% da pressão oncótica intravascular do sangue. Outras funções fisiológicas propostas para a albumina incluem a sua ação na distribuição, transporte e metabolismo de partículas exógenas e endógenas, a nível dos efeitos

antioxidantes, anti-inflamatórios e anticoagulantes e na manutenção da integridade microvascular (163,164).

A isquemia altera a estrutura da albumina. A capacidade da albumina de ligação ao metal degrada-se durante eventos isquémicos, incluindo hipóxia e acidose metabólica, resultando na formação de albumina modificada por isquemia (AMI). Em 1990, a AMI foi investigada, pela primeira vez, como um biomarcador para diagnóstico para indivíduos com isquemia miocárdica. É cada vez mais largamente reconhecido em contexto terapêutico, sendo um biomarcador cardíaco mais recente (165,166).

A albumina está significativamente associada ao risco de SCA. A albumina e a AMI têm alta sensibilidade e especificidade para a SCA. No geral, essas proteínas circulatórias encontram-se modificadas em indivíduos com SCA, registando-se, em particular, um decréscimo da albumina e um aumento da AMI (166).

6.2.4. Rácio de proteína C reativa para albumina

O rácio de PCR para albumina (RCA) é um marcador de inflamação sistémica e é facilmente obtido a partir da análise bioquímica. Este rácio reflete o equilíbrio entre os níveis de PCR e a albumina e foi considerado um parâmetro mais sensível do que a proteína C e a albumina em separado para avaliar o processo inflamatório (167,168).

Alguns autores referem que o resultado do RCA não é influenciado pela complexidade da DAC, e em contexto das urgências, o RCA mais alto é independente da extensão, gravidade e complexidade da aterosclerose coronária, em indivíduos com angina crónica estável, devendo ser considerado como biomarcador, na prática clínica, para a estratificação de risco precoce em indivíduos com angina crónica estável (167,168).

6.2.5. Creatinina

A creatinina é o catabolito final, a nível do tecido muscular, do metabolismo da creatina e da fosfocreatina ou da ingestão de proteínas na dieta, e é eliminada por degradação extrarenal e excreção urinária (169).

O sistema do fósforo (P) desempenha um papel vital na manutenção do equilíbrio da adenosina trifosfato (ATP) no corpo humano, atuando como um

tampão de energia para garantir a transferência adequada de energia celular. Em condições normais, a maior parte da creatina é convertida em fosfocreatina pela enzima reversível (creatina quinase, CK) que produz ATP (170,171).

Deste modo, níveis muito elevados de creatinina plasmática estão associados à insuficiência renal, também expressa como uma taxa de filtração glomerular (GFR) reduzida. Alguns estudos, particularmente, em indivíduos com doença renal em estadio terminal, sugerem a creatinina como fator no desenvolvimento de DCV. No entanto, não está claro se o aumento dos níveis de creatinina contribui para o aumento do risco de EM e DCI em pessoas sem doença renal assim como para a morte precoce (172,173).

Um estudo da população dinamarquesa, cujos indivíduos tinham até 32 anos de monitorização, é o primeiro a demonstrar uma associação entre a creatinina plasmática moderadamente elevada e o aumento do risco de EM, DCI e morte precoce. Pelo contrário, esses riscos não estavam aumentados, de forma consistente, na presença da GFR diminuída (172).

Alguns estudos referem que o aumento do nível de creatinina sérica em indivíduos com AI é sugestivo de que, na AI não se consegue produzir ATP normalmente, talvez pela expressão e atividade reduzidas de CK nos miócitos, não existindo, conseqüentemente, capacidade para gerar o ATP necessário para atividade normal do coração. A creatinina sérica aumentada indica um mau funcionamento do sistema CK, cuja função é melhorar a contratilidade e proteger da isquemia no sistema cardiovascular (170,171,174–176).

6.2.6. 3-hidroxiacetil-CoA

O 3-hidroxiacetil-CoA (3-HA) é o principal corpo cetónico, em células animais, sendo um produto alternativo da oxidação de ácidos gordos. Deste modo, o 3-HA pode ser usado como fonte de energia, na ausência de glicose no sangue, o que é de particular importância durante o período de fome ou doença. Outra função importante dos corpos cetónicos é fornecer acetoacetil-CoA e acetil-CoA para a síntese de colesterol, ácidos gordos e lípidos complexos (177,178).

No Homem, o 3-HA é bem tolerado em baixas concentrações, mas em concentrações elevadas pode gerar cetoacidose e levar à morte. O 3-HA é caracterizado por boa penetração das membranas celulares, bem como pela rápida penetração através dos tecidos periféricos. Por esse motivo, mostra boas

propriedades terapêuticas durante o *stress* celular causado, entre outros eventos, por queimaduras extensas, choque hemorrágico, hipoxia e isquemia de órgãos e tecidos (177,179).

O nível basal de 3-HB, no soro, está numa faixa micromolar baixa, mas começa a aumentar para várias centenas de micromoles após 12 a 16 h de jejum, atingindo 1 a 2 mM após 2 dias sem ingestão alimentar e 6 a 8 mM após um longo jejum. Um nível 3-HB de 1 a 2 mM pode também ser alcançado após 90 minutos de exercício físico exaustivo. Um nível acima de 2 mM de 3-HB, no sangue, pode surgir se na dieta não existirem quase hidratos de carbono (dieta cetogénica). Os bebés produzem e usam o 3-HB de forma mais eficiente do que os adultos, pois é crucial imediatamente após o nascimento, uma vez que o cérebro usa corpos cetónicos para obter energia. O nível de 3-HB em crianças pode atingir 2 a 3 mM, semelhante ao que é encontrado no soro de idosos, depois de uma refeição cetogénica (177,180).

A hipertensão, frequentemente associada a complicações cardiovasculares e renais, possui um efeito protetor na isquemia miocárdica e lesão de reperfusão. Alguns autores referem que, em animais, o uso profilático de 3-HB diminui a área de necrose isquémica, a apoptose causada por lesão e os níveis de troponina I cardíaca, a creatina quinase e a lactato desidrogenase no soro. Além disso, referem também que o 3-HB estimula o fluxo autofágico, diminui a quantidade de espécies reativas de oxigénio mitocondrial, aumenta a produção de ATP e mantém parcialmente o potencial das membranas mitocondriais no músculo cardíaco. O aumento da quantidade de 3-HB, no sangue, é um potencial novo tratamento para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (177,181,182).

Alguns autores referem que o 3-HB encontra-se diminuído na AI, em oposição à angina crónica estável. Este facto sugere que a sua oxidação fisiológica está comprometida neste contexto. Além disso, é frequentemente usado como uma molécula de defesa do *stress* em insuficiência cardíaca, desempenhando um papel fundamental na patologia metabólica cardíaca (170,183,184).

Alguns estudos referem que o aumento da disponibilidade de 3HB exerce efeitos cardioprotetores em circunstâncias fisiopatológicas que levam à IC, fornecendo uma fonte de combustível auxiliar e melhorando a energia

mitocondrial. Além disso, coloca ainda a possibilidade de que o 3HB possa exercer efeitos extracardíacos benéficos, incluindo a diminuição da resistência periférica. Esses estudos sugerem fortemente que o aumento da entrega de 3HB ao coração deverá ser considerado como uma abordagem terapêutica auxiliar potencialmente nova para a IC (183,185,186).

6.2.7. Aspartato

O aspartato (ASP) é um aminoácido não essencial. O ASP é sintetizado, na matriz mitocondrial, a partir de glutamato e ácido oxaloacético, um metabolito do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA). A síntese de ASP necessita de função mitocondrial integral (187,188).

O ASP é produzido de forma endógena por duas enzimas, glutamato oxaloacetato transaminase 1 (GOT1) e 2 (GOT2), localizadas no citosol e nas mitocôndrias, respetivamente. Ambas as enzimas participam do transporte de malato-aspartato, um sistema que permite a transferência de dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida (NADH) do citosol para as mitocôndrias (Figura 6.10) (188,189).

O rácio $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ é fundamental na regulação da atividade metabólica. As reações de oxidação celular requerem a transferência de eletrões para um aceitador de eletrões (NAD^+ , dinucleótido de nicotinamida e adenosina) na forma oxidada para produzir NADH. Os eletrões do NADH são utilizados na cadeia de transporte de eletrões mitocondriais (CTE) para a síntese de ATP, acoplado as reações de oxidação celular à fosforilação oxidativa. Como o NADH citosólico não pode atravessar diretamente a membrana mitocondrial interna, os equivalentes redutores do NADH são transportados indiretamente para a matriz mitocondrial através do transporte de malato-aspartato (TMA) ou diretamente através do transporte de glicerol 3-fosfato. Ambos regeneram o NAD^+ citosólico para sustentar as vias oxidativas citosólicas, como a glicólise (189,190).

O TMA é o principal transporte redox metabólico no corpo humano e os seus componentes são mais fortemente expressos em tecidos de alta energia, como cérebro, coração, rim e fígado (189,190).

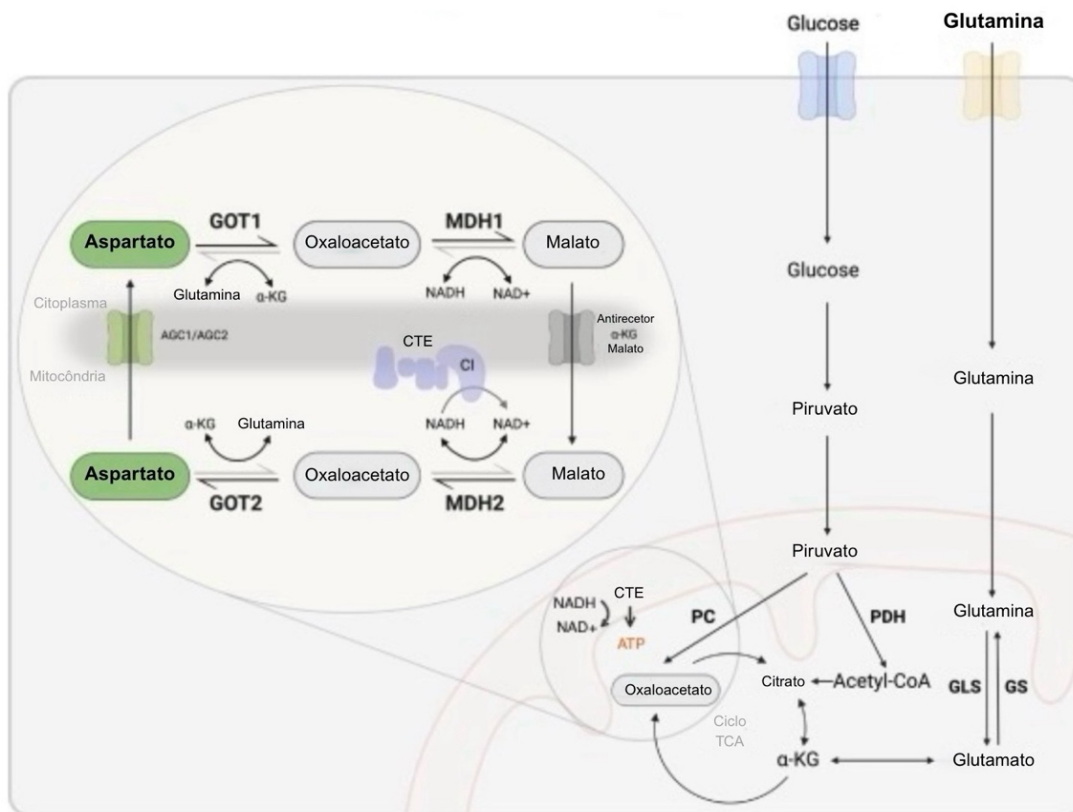


Figura 6.10 - Síntese endógena de aspartato e o transporte malato-aspartato (TMA). Adaptado de (189). A quebra de glicose e glutamina fornece piruvato e glutamato os quais são utilizados para a síntese de oxaloacetato. O oxaloacetato produz eventualmente aspartato dentro do transporte malato-aspartato (ampliado no canto superior esquerdo). O transporte geralmente funciona no sentido horário para transportar NADH do citosol para as mitocôndrias, fazendo com que GOT2 produza e GOT1 consuma aspartato na maioria das células. No entanto, tanto GOT1 quanto GOT2 são reversíveis e podem se complementar em termos de produção de aspartato. α -KG, α -cetoglutarato; ATP, adenosina trifosfato; CTE, cadeia de transporte de elétrons; GLS, glutaminase; GS, glutamina sintetase; GOT1, oxaloacetato transaminase 1; GOT2, oxaloacetato transaminase 2; MHD1, malato desidrogenase 1; MHD2, malato desidrogenase 2; PC, piruvato carboxilase; PDH, piruvato desidrogenase.

Se a CTE estiver inibida, o NADH não pode ser regenerado a NAD^+ e os níveis elevados de NADH irão interferir nas reações redox da síntese de ASP. A inibição da cadeia respiratória interfere também na produção de ATP pela mitocôndria e gera espécies reativas de oxigênio (ROS) na maioria dos casos (189,191).

Deste modo, as funções do ASP são a síntese dos nucleótidos pirimidinas e purinas, produção dos aminoácidos asparagina e arginina, homeostase redox e contribui para a produção de ATP através do transporte malato-aspartato que equilibra a relação NADH/NAD^+ , no citoplasma e mitocôndria (189).

Alguns estudos referem que um nível mais baixo de aspartato no soro, na AI, demonstra que durante a AI o consumo de aspartato nos músculos cardíacos

aumenta, sugerindo que a AI é mais dependente do metabolismo anaeróbico para a produção de ATP e tem menos metabolismo oxidativo de combustível (170,184).

6.2.8. Leucina

A leucina é o aminoácido de cadeia ramificada mais abundante das proteínas animais e vegetais. É essencial na síntese de proteínas e na função metabólica (192).

A leucina regula o crescimento e o desenvolvimento através de vários mecanismos, incluindo síntese de proteínas, metabolismo energético e função imunológica (192,193).

Além da síntese de proteínas, a leucina também desempenha um papel na oxidação de ácidos gordos no músculo esquelético. A leucina estimula a oxidação de ácidos gordos ativando a via da proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK). A AMPK é um sensor de energia celular que controla a taxa metabólica e a homeostase energética. A leucina previne a acumulação de lípidos no músculo esquelético e aumenta a oxidação de ácidos gordos ativando a AMPK (192,194).

A coingestão de hidratos de carbono e aminoácidos essenciais aumenta os efeitos anabólicos da leucina. Além disso, a leucina demonstrou beneficiar o metabolismo lipídico e a sensibilidade à insulina, tornando-a uma estratégia promissora para prevenir e tratar doenças metabólicas, incluindo diabetes tipo 2 e obesidade (192).

Alguns autores referem um nível aumentado de leucina na AI e uma significativa associação positiva entre os níveis de leucina e doenças metabólicas, sugerindo que a sua utilização, como biomarcadores para o risco de DCV e a degradação da leucina, poderá desempenhar um papel importante na fisiopatologia cardíaca (170,195,196).

7. Abordagem Terapêutica

São essenciais considerações práticas para otimizar a gestão da angina em indivíduos sintomáticos (197).

As *guidelines* da sociedade europeia de cardiologia (ESC) de 2024 para indivíduos com SCC, destacam a GDT como a estratégia fundamental de abordagem terapêutica (67).

A GDT integra os mais recentes avanços em farmacoterapia e intervenções de estilo de vida. Os objetivos fundamentais da GDT são a redução dos eventos CV e a melhoria dos sintomas e da qualidade de vida. A GDT foca-se em 3 pontos principais (67).

1. Educação do indivíduo, otimização do estilo de vida para controlo dos fatores de risco e exercício (Quadro 7.1):

- Educação do indivíduo,
- Principais intervenções no estilo de vida para o controlo dos fatores de risco,
- Tabagismo e abuso de substâncias,
- Controlo de peso,
- Dieta e álcool,
- Saúde mental,
- Atividade física e comportamento sedentário.
- Exercício físico baseado na reabilitação cardíaca;

Quadro 7.1 – Impacto da intervenção no estilo de vida no risco de eventos cardiovasculares adversos e na função vascular. Adaptado de (87). A alteração do estilo de vida para uma vida mais saudável e regrada tem um impacto significativo na diminuição do risco cardiovascular.

Intervenção no estilo de vida	Impacto no risco cardiovascular
Cessação tabágica	Redução da mortalidade prematura em 36%; melhoria da função endotelial e vasodilatação coronária; diminuição do risco de EM e AVC
Controlo de peso	Redução da demanda de oxigénio pelo miocárdio; redução do risco de hipertensão, diabetes e eventos CV; melhoria da função endotelial
Alteração da dieta	Dieta mediterrânea associada a menor mortalidade CV e a redução da incidência de grandes eventos CV; diminuição da inflamação sistémica e melhoria do perfil lipídico
Moderação do consumo de bebidas alcoólicas	Consumo moderado de álcool (<100g/semana) pode reduzir a mortalidade CV; consumo excessivo associado ao aumento do risco de arritmia e hipertensão
Apoio à saúde mental	Depressão e ansiedade aumentam o risco de eventos CV; apoio psicológico pode melhorar a adesão à terapia e reduzir os resultados adversos
Exercício físico estruturado	Redução da mortalidade por todo o tipo de causas incluindo a CV; melhoria da função endotelial, redução da PA e aumento do limiar isquémico; programas de reabilitação cardíaca reduzem hospitalizações e eventos CV
Diminuição da exposição à poluição do ar	Associação da exposição crónica a poluição a disfunção endotelial, aumento do <i>stress</i> oxidativo e risco CV; redução da exposição evitando áreas de poluição elevada, filtração de ar podem melhorar a saúde vascular e reduzir a morbilidade CV

Abreviaturas: AVC, acidente vascular cerebral; CV, cardiovascular; EM, enfarte do miocárdio; PA, pressão arterial

2. Farmacoterapia antianginosa/anti-isquémica;
3. Farmacoterapia para a prevenção de eventos CV (67).

A GDT deve ser adaptada às necessidades individuais e incluir não apenas medicamentos antianginosos, mas também medidas secundárias de prevenção do controlo da pressão arterial, perfil lipídico, regulação glicémica e redução do risco trombótico (197).

A adesão à farmacoterapia é crucial para alcançar todos os benefícios da GDT, mas continua sendo a ser um enorme desafio, na prática clínica. A gestão dos protocolos é muitas vezes desafiadora, nomeadamente, a nível da gestão dos efeitos adversos dos medicamentos, da garantia da adesão terapêutica e da adaptação das preferências e tolerâncias da pessoa com a doença (14,15,198).

Este desafio é confirmado pela subutilização da *guideline-directed medical therapy* (GDMT, pontos 2 e 3 da GDT) na prática clínica, com até 50% dos indivíduos submetidos a angiografia coronária eletiva a receber nenhum medicamento antianginoso ou apenas um (198,199).

O foco do tratamento de indivíduos com angina e DACO, em que as obstruções ateroscleróticas limitam o fluxo, concentra-se em dois objetivos principais: reduzir o risco de eventos CV adversos e aliviar os sintomas de angina e isquemia induzida por exercício. Deste modo, os procedimentos de revascularização, como o enxerto de revascularização da artéria coronária (ERAC) e a intervenção percutânea coronária (IPC), foram considerados tratamentos fundamentais (Quadro 7.2). No entanto, ensaios clínicos randomizados evidenciaram que a revascularização coronária não fornece de forma consistente benefícios adicionais sobre a GDMT, em muitos indivíduos com SCC, ou seja, na redução de eventos CV ou no alívio dos sintomas (13-16,87).

Quadro 7.2 - Estratégias orientadas para o prognóstico e a abordagem terapêutica da doença arterial coronária obstrutiva (DACO). Adaptado de (87). A estratégia inclui a consideração de farmacoterapia com o objetivo de diminuir os fatores de risco a longo prazo e procedimentos como revascularização miocárdica, ERAC e IPC. * A classe de recomendação refere-se à guideline ESC de 2024 para o tratamento de síndrome coronária crônica. Classe I, recomenda-se a sua utilização; Classe IIb, pode ser utilizado, mas a evidência é menos convincente.

Estratégia	Indicações	Considerações
Revascularização Miocárdica	• FEVE > 35%: é recomendado como adjuvante à GDMT para indivíduos que permanecem sintomáticos apesar da GDMT ou têm estenose TACE significativa (recomendação de Classe I*).	Os fatores a serem considerados incluem anatomia coronária, a correlação entre disfunção DAC e VE, comorbidades, expectativa de vida, relação risco-benefício e preferências do indivíduo.
	• FEVE ≤ 35%: recomenda-se escolher entre revascularização ou apenas GDMT após uma avaliação cuidadosa por uma equipa cardíaca multidisciplinar (recomendação Classe I*).	
ERAC	Preferido sobre a GDT isolada para indivíduos cirurgicamente elegíveis com DAC multivaso e FEVE ≤ 35% para melhorar a sobrevida a longo prazo (recomendação Classe I*).	Mais benéfico para doença de três vasos, doença PE significativa ou isquemia extensa.
IPC	Alternativa ao ERAC para doença multivassal e FEVE ≤ 35% em indivíduos de alto risco cirúrgico ou inoperáveis (recomendação de Classe IIb*).	Os benefícios em indivíduos com FEVE reduzida permanecem incertos.
Prevenção Secundária Farmacológica	Inclui antilipídémicos (inibidores de PCSK9, eicosapente etilo, ácido bempedóico), antitrombóticos (rivaroxabano em baixa dose) e antidiabéticos (inibidores de SGLT-2, agonistas do receptor GLP-1) para melhorar os resultados, independentemente da revascularização.	Essencial para a modificação de risco a longo prazo e melhores resultados em indivíduos com SCC.

Abreviaturas: DAC, doença arterial coronária; ERAC, enxerto de revascularização da artéria coronária; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; GDMT: guideline-directed medical therapy; GLP-1: receptor do péptido-1 semelhante ao glucagon; IPC: intervenção percutânea coronária; PCSK9: pro-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9; SCC, síndrome coronária crônica; SGLT-2: cotransportador de sódio e glicose 2; TACE, tronco da artéria coronária esquerda; VE, ventrículo esquerdo.

7.1. Prevenção Secundária Farmacológica

É crucial selecionar a farmacoterapia mais eficaz para alcançar o alívio dos sintomas, minimizar os efeitos colaterais e melhorar a adesão à terapêutica. As *guidelines* ESC de 2024 passaram de uma abordagem rígida e hierárquica de medicamentos de primeira e segunda linha para uma abordagem mais individualizada e centrada no indivíduo, adaptada ao perfil clínico de cada indivíduo (87,200).

Portanto, uma estratégia de tratamento individualizada, considerando fatores como a pressão arterial, frequência cardíaca, função ventricular esquerda (VE), comorbidades como IC e diabetes, medicamentos concomitantes, preferências do indivíduo e disponibilidade local de medicamentos, permite otimizar os resultados de forma mais eficaz do que uma sequência de tratamento padronizada (Quadro 7.3) (36,87).

Quadro 7.3 – Abordagem terapêutica antianginosa individualizada. Adaptado de (87). A farmacoterapêutica individualizada tem como objetivo melhorar a adesão farmacoterapêutica e otimizar os resultados relativamente à abordagem terapêutica padronizada.

Perfil Clínico	Terapia preferida	Evitar
FC elevada (>70 bpm)	Bloqueadores-β, BCC não-dihidropiridinas; Ivabradina (se o controlo de FC for insuficiente)	Associação de Ivabradina ou bloqueadores-β com BCC não-dihidropiridinas; vasodilatadores (por exemplo, BCC dihidropiridinas, nitratos), pois podem exacerbar a taquicardia
FC baixa (<50–55 bpm)	Vasodilatadores (BCC dihidropiridinas, nitratos, nicorandilo); Ranolazina, Trimetazidina	Medicamentos para baixar a FC
Hipertensão	Bloqueadores-β, BCC dihidropiridinas	Redução de PA exagerada (<130/80 mmHg)
Baixa PA (<100–110 mmHg)	Ranolazina, Trimetazidina	Bloqueadores-β, BCC, nitratos
Disfunção VE ou IC	Bloqueadores-β; Associar Ivabradina ou Trimetazidina se a FC permanecer alta	BCC não-dihidropiridinas
Fibrilação Atrial	Bloqueadores-β, BCC não-dihidropiridinas. Associar Ranolazina, se necessário	Ivabradina, vasodilatadores (por exemplo, BCC dihidropiridinas, nitratos), Nicorandilo
Diabetes mellitus	Ranolazina; Carvedilol, Nebivolol (para melhorar a sensibilidade à insulina)	Bloqueadores-β não específicos (preocupações glicémicas)
Doença Renal Crónica	A maioria dos medicamentos antianginosos são seguros	Ranolazina, Trimetazidina (se eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	Bloqueadores-β1 seletivos (por exemplo, Bisoprolol), BCC não-dihidropiridinas, Ivabradina	Bloqueadores-β não seletivos, BCC não-dihidropiridinas (se asma, hipertensão pulmonar ou disfunção do ventrículo direito)
Doença Arterial Periférica Grave	Ranolazina, Ivabradina, Trimetazidina	Bloqueadores-β, vasodilatadores (por exemplo, BCC dihidropiridinas, nitratos)

Abreviaturas: bpm, batimentos por minuto; PA: pressão arterial; BCC: bloqueador de canais de cálcio; eGFR: taxa estimada de filtração glomerular; IC: insuficiência cardíaca; FC: frequência cardíaca; VE: ventricular esquerda.

A farmacoterapia para os indivíduos com DACO, na prevenção secundária, inclui antilipidémicos [inibidores da pro-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9), eicosapente de etilo, ácido bempedóico), agentes de redução do risco trombótico (rivaroxabano – anticoagulante – em baixa dose) e antidiabéticos (inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2), agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao *glucagon* (GLP-1)] para melhorar os resultados, independentemente da revascularização (Quadro 7.2) (67,87).

Para os indivíduos com SCC, a farmacoterapia antianginosa (Figura 7.1) inicial, de primeira linha, inclui geralmente bloqueadores β e/ou BCC, enquanto a terapêutica complementar, de segunda linha, como os nitratos de ação prolongada, ivabradina, nicorandilo, ranolazina ou trimetazidina serão associados com base nas necessidades individuais. A terapia combinada, particularmente, o uso de agentes metabólicos como a ranolazina ao lado de terapias tradicionais baseadas em hemodinâmicas, mostrou potencial para melhorar o alívio dos sintomas em doentes selecionados (Figuras 7.2 e 7.3) (36,87).

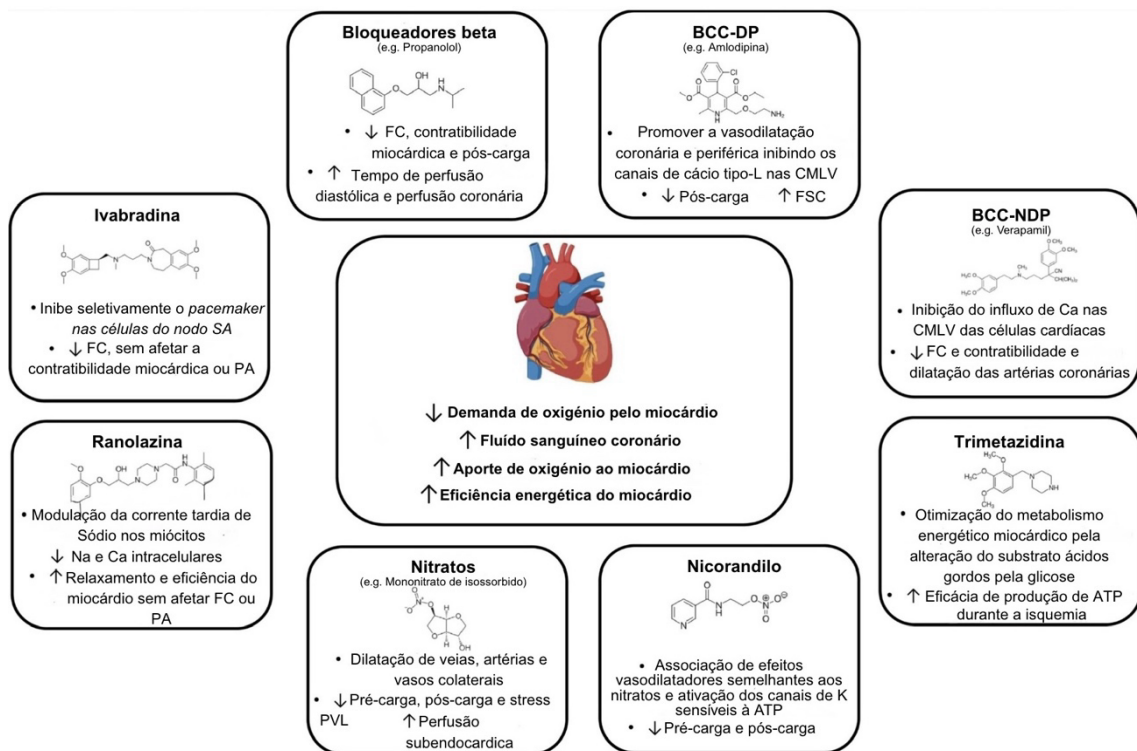


Figura 7.1 - Mecanismos de ação dos medicamentos antianginosos. Adaptado de (87). A figura ilustra os principais mecanismos através dos quais os agentes antianginosos exercem o seu efeito terapêutico. Esses mecanismos contribuem coletivamente para melhorar a perfusão miocárdica e o alívio dos sintomas em indivíduos com angina de peito. ATP: adenosina trifosfato; PA: pressão arterial; FSC: fluido sanguíneo coronário; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BCC-DP: bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridina; FC: frequência cardíaca; PLV: parede do ventrículo esquerdo; BCC-NDP: bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridinas; SA: sinoatrial; CMLV: células musculares lisas vasculares.

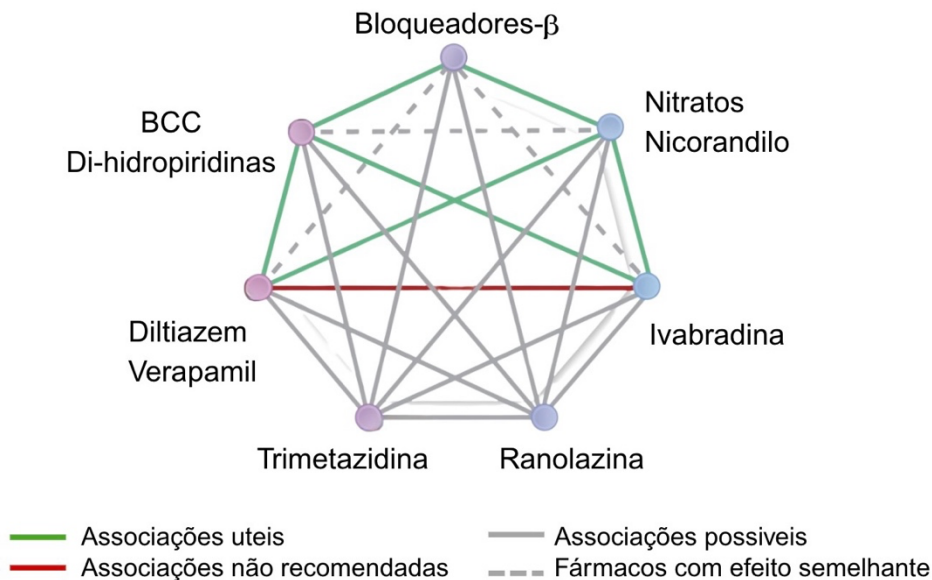


Figura 7.2 – Associações possíveis de fármacos antianginosos. Adaptado de (26,67). O esquema ilustra associações úteis (linhas verdes), associações que não são recomendadas (linhas vermelhas), associações possíveis (linhas cinzentas sólidas) e fármacos com efeitos semelhantes (linhas tracejadas cinzentas). BCC, bloqueadores dos canais de cálcio.

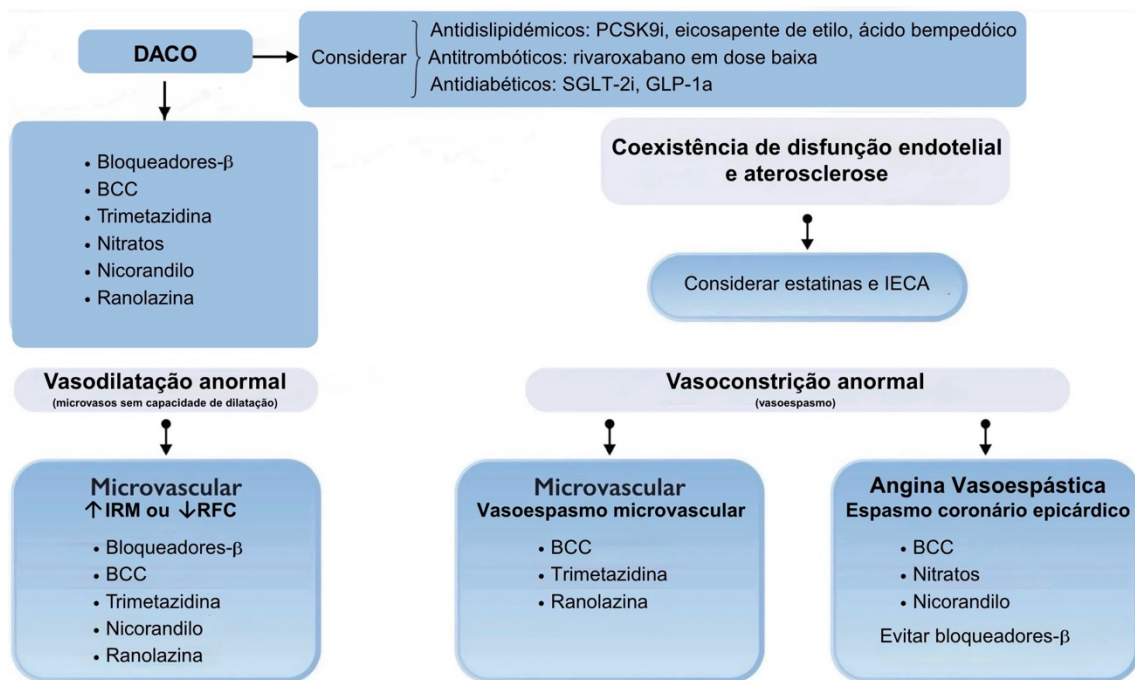


Figura 7.3 - Farmacoterapia antianginosa adaptada a doença arterial coronária com e sem obstrução das artérias coronárias. Adaptado de (36,67,87). A figura ilustra as estratégias de gestão abrangentes e individualizadas, para doença arterial coronária com e sem obstrução das artérias coronárias, com base nos mecanismos subjacentes específicos e necessidades do indivíduo. Os endótipos frequentemente se sobrepõem, exigindo terapia médica combinada. BCC, bloqueador dos canais de cálcio; DACO, doença arterial coronária obstrutiva; GLP-1a, agonista do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRM, índice de resistência microvascular; PCSK9i, inibidor da pro-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9; RFC, reserva de fluxo coronário; SGLT-2i, inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2.

8. Prognóstico

Indivíduos com dor torácica não diagnosticada, incluindo os que foram submetidos a exames cardíacos, apresentam risco aumentado de eventos CV durante, pelo menos, 5 anos. Mulheres que desenvolvem angina parecem apresentar um alargado número de sintomas e elevada morbidade, mesmo após ACI normal (55,201).

Existe um risco duas a quatro vezes superior de resultados cardiovasculares adversos em indivíduos com AMV diagnosticados por PET ou ecocardiografia transtorácica e, um risco duas vezes maior em indivíduos com disfunção endotelial dependente epicárdica (67,71).

Geralmente, os riscos de morte subsequente a eventos cardiovasculares são menores para AI do que para o NSTEMI. De acordo com um estudo que incluíram 3.204 indivíduos com AI, a mortalidade, no primeiro ano, após o diagnóstico, foi de 6,3% (28,33).

A AMV devido a RFC prejudicada foi associada ao aumento de grandes eventos cardíacos adversos e taxas de falha do vaso-alvo durante um período de acompanhamento de 5 anos (67,114).

A angina vasoespástica está associada a grandes eventos adversos, incluindo morte cardíaca súbita, EAM e síncope (67,202).

A incidência de morte por todas as causas e EM não fatal em indivíduos com aterosclerose não obstrutiva foi maior do que naqueles com vasos epicárdicos angiograficamente normais (45,46,67,139).

9. Discussão

A maior expectativa de vida da população em geral e a melhor sobrevivência de indivíduos com síndrome isquémica miocárdica registou um aumento do número de indivíduos que vivem com angina crónica estável, um quadro clínico que tem vindo a aumentar. Embora a angina seja comum entre indivíduos com síndromes isquémicas miocárdicas não agudas, é, muitas vezes, subdiagnosticada e subtratada (7,20).

A heterogeneidade dos mecanismos da angina nas síndromes coronárias obstrutivas e não obstrutivas, implica que uma abordagem de tratamento estratificada é crucial para otimizar os resultados. Equipas interdisciplinares de angina cardíaca, compostas por cardiologistas, especialistas em imagiologia e outros profissionais de saúde, desempenham um papel fundamental no aperfeiçoamento do diagnóstico e na adaptação da abordagem terapêutica (87).

Um problema significativo na triagem e tratamento de indivíduos com “dor no peito” é a incapacidade de distinguir com precisão a angina crónica estável da AI. Até ao momento, ainda não existem biomarcadores com capacidade de distinguir e consequentemente diagnosticar de forma confiável e rápida entre esses dois quadros clínicos. É fundamental distinguir entre “dor no peito” com origem num aumento na demanda de oxigénio do miocárdio e uma dor com origem numa diminuição no FSC. Isso é especialmente importante na urgência hospitalar, onde 20% a 30% das hospitalizações são devido a desconforto agudo no peito, com metade desses indivíduos a receber alta com doenças não cardíacas. Isso demonstra o quão desafiador é separar causas fatais de “dor no peito” de causas benignas (170).

Os exames de *stress* para deteção de isquemia miocárdica são uma recomendação de Classe I (recomendado, evidência da sua eficácia) para indivíduos com suspeita de DAC. Exames de *stress* positivos têm sido tradicionalmente utilizados como um requisito para o diagnóstico de CMD. No entanto, vários estudos incluindo mulheres e homens com “dor no peito” e DAC não obstrutiva referem que os exames de *stress* positivo não são sensíveis nem específicos para a CMD. Os exames de imagiologia de *stress*, como a ecocardiografia ou a cintigrafia nuclear, são frequentemente normais, mas podem ocasionalmente mostrar anormalidades regionais que podem não seguir

as distribuições vasculares típicas. Deste modo, o exame de *stress* convencional com ou sem imagem não é sensível nem específico para a deteção de CMD e, portanto, tem um papel limitado no seu diagnóstico (48,50,109).

O rendimento diagnóstico da angiografia coronária ou TAC é baixo, isto é, a proporção de vezes que a angiografia ou TAC fornece dados suficientes para um diagnóstico definitivo é baixa. Num estudo que incluiu quase 400.000 indivíduos encaminhados para angiografia coronária invasiva, revelou que entre 30% a 40% dos indivíduos assintomáticos tinham DAC obstrutiva, enquanto 45% a 55% dos indivíduos sintomáticos tinham DAC não obstrutiva. O valor real desses exames está na capacidade de identificar indivíduos com lesões na artéria coronária que devem ser consideradas para a revascularização (20,203).

Os exames ecocardiograma de *stress*, PET, RMC e angiografia por tomografia computadorizada coronária avaliam o RFC, o que permite o diagnóstico de ANOCA/INOCA. Essas técnicas têm um excelente valor preditivo negativo, mas o valor preditivo positivo é um problema para a maioria, pois a DAC obstrutiva precisa de ser rejeitada antes que o diagnóstico de DMC possa ser estabelecido. Apenas técnicas híbridas (invasivas), como a angiografia por tomografia computadorizada coronária com perfusão e PET-CT (tomografia por emissão de positrões e tomografia computadorizada), permitem a associação a um único exame da imagiologia das artérias coronárias epicárdicas com os testes funcionais da microcirculação coronária (TFC) (37,108,109).

A exclusão da DAC obstrutiva deve ser feita usando angiografia coronária por tomografia computadorizada ou ACI. Além disso, as técnicas não invasivas não avaliam diretamente a tendência das artérias coronárias para o espasmo. Testam apenas a capacidade vasodilatadora das células do musculo liso, permitindo a identificação da capacidade vasodilatadora prejudicada da microcirculação (109).

Os exames de diagnóstico são dispendiosos, nem sempre estão disponíveis e são métodos mais invasivos em comparação com os biomarcadores.

O tempo é crucial na avaliação do SCA e a fatalidade subsequente pode ser significativamente diminuída com a confirmação rápida da SCA e do tratamento de acordo com as *guidelines*. Os biomarcadores clinicamente aceites para o EM, as troponinas, são geralmente utilizados na primeira avaliação de indivíduos com

“dor no peito” e desempenham um papel importante na confirmação precoce da SCA (100,170).

No entanto, os exames de diagnóstico são morosos e as troponinas cardíacas, por vezes, não são consideradas fiáveis, uma vez que só aumentam cerca de três horas após o início dos sintomas. A identificação de novos biomarcadores com maior sensibilidade e especificidade seria de extrema relevância para o auxílio no diagnóstico rápido e precoce (100,170).

Um estudo revelou que, entre os biomarcadores usados, a precisão diagnóstica da IMA foi maior e melhor do que o doseamento da troponina. Embora o ECG seja o exame de diagnóstico preferencial para diagnosticar a SCA (STEMI, NSTEMI e angina instável) em indivíduos que apresentem, dentro das três horas iniciais da dor no peito, existe a possibilidade de, no futuro, a confirmação ser feita com recurso a novos biomarcadores cardíacos como os níveis séricos de IMA (100).

Resultados de alguns estudos sugerem a possibilidade do RCA ser utilizado como biomarcador na avaliação e diagnóstico da DAC (167,168).

O coração altera as preferências de utilização de energia em circunstâncias fisiopatológicas crónicas que levam à insuficiência cardíaca (IC). Por exemplo, durante o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e IC causada por hipertensão crónica ou isquemia recorrente, as mitocôndrias dos miócitos cardíacos passam por uma reprogramação, resultando numa redução na capacidade de oxidação de ácidos gordos (OAO) mitocondrial com maior dependência da oxidação e da glicólise. Evidências significativas sugerem que essa reprogramação metabólica leva a distúrbios bioenergéticos que contribuem para a patogénese da IC. Por exemplo, defeitos genéticos, na OAO, podem causar cardiomiopatia infantil em condições que aumentam a dependência do coração de ácidos gordos como combustível, o que acontece no jejum prolongado. Além disso, medições de espectroscopia de ressonância magnética em indivíduos com hipertrofia cardíaca e IC revelaram que a redução da proporção de fosfocreatina miocárdica/ATP se correlaciona com resultados agravados. Alguns autores referem que os corpos cetónicos fornecem uma fonte adicional de combustível ao miocárdio quando os ácidos gordos e a glicose não conseguem satisfazer na totalidade as demandas de energia, como ocorre na IC ou no jejum prolongado (175,183,185,186).

Deste modo, a creatinina, o 3-HB, o aspartato e a leucina são sugeridos, em alguns estudos, como potenciais biomarcadores no diagnóstico de angina de peito e nomeadamente na distinção entre AI e angina crónica estável.

Os metabolitos do sangue em indivíduos com AI deverão indicar remodelação metabólica para o metabolismo energético alterado, podendo servir como indicadores da doença, e refletirem, pelo menos, parcialmente a condição metabólica do coração (170).

Nenhum dos biomarcadores em estudo aqui referenciados foi validado para o diagnóstico da angina de peito. Deste modo, embora os resultados sejam interessantes e promissores, merecem prudência, uma vez que são necessários mais estudos para legitimar e validar o seu valor.

A gestão da angina está em transformação para uma abordagem mais personalizada e centrada no indivíduo, afastando-se da estratégia tradicional de abordagem única independente do indivíduo. Pesquisas futuras são essenciais para integrar diagnósticos inovadores e terapêutica individualizada, com o objetivo de personalizar a abordagem de diagnóstico e terapêutica de acordo com as necessidades e características específicas de cada indivíduo. Esse paradigma, em evolução centrado no indivíduo representa um avanço significativo na gestão da angina, combinando o melhor da GDMT e da revascularização para garantir a abordagem terapêutica mais eficaz e segura para cada indivíduo (36,87).

Um campo totalmente novo de pesquisa está a ser desenvolvido onde a triagem do tecido afetado ou dos metabolitos poderá contribuir para identificar biomarcadores vitais que podem distinguir com precisão entre a patologia subjacente de várias doenças (170).

10. Conclusão

O percurso desde o início do aparecimento dos sintomas da “dor no peito” até ao diagnóstico é longo.

Os estudos referidos enfatizam que um diagnóstico rápido, oportuno e preciso é crucial para diminuir a mortalidade, morbilidade e o peso sobre os indivíduos com doença assim como os custos da saúde pública, tanto em resultados de saúde quanto nas implicações financeiras de procedimentos dispendiosos, morosos e invasivos.

Os exames de diagnóstico embora sejam imprescindíveis para o diagnóstico da angina de peito, muitas vezes são necessários exames mais invasivos para diagnosticar efetivamente a angina de peito. Esses exames mais invasivos são menos seguros e são dispendiosos e morosos.

Em resumo, estes resultados apoiam essencialmente o desenvolvimento de abordagens metabólicas para caracterizar e correlacionar efetivamente as alterações fisiopatológicas subjacentes à angina de peito.

Novos biomarcadores específicos, com o potencial de prever e distinguir entre os vários tipos de angina de peito, poderiam diminuir a necessidade de exames de diagnóstico mais invasivos, morosos e dispendiosos, e melhorar o prognóstico para além de complementar e tornar mais célere a avaliação e diagnóstico atuais.

Embora ainda não existam biomarcadores de referência para a deteção específica de angina de peito, embora, com alguma reserva, alguns dos biomarcadores enumerados parecem ser promissores. Novos estudos serão necessários implementar para validar e confirmar esses resultados.

Uma abordagem centrada no indivíduo, combinando estratégias farmacológicas, intervencionais e de estilo de vida, é essencial para a gestão da angina, reduzir o risco CV e melhorar a qualidade de vida (88).

Estratégias que promovam a pesquisa, a sensibilização e a consciencialização seriam uma mais-valia para aprimorar o processo de diagnóstico e otimizar a avaliação de indivíduos com angina de peito, levando a melhores resultados gerais de saúde pública e redução de custos económicos.

11. Referências bibliográficas

1. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart* [Internet]. Março de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];106(5):387–98. Disponível em: <https://heart.bmj.com/content/106/5/387>
2. Jones DB, Abbott BG. Which Test is Best for Pain in the Chest? *R I Med J* [Internet] (2013). 3 de fevereiro de 2025 [citado 12 de Setembro de 2025];108(2):16–22. Disponível em <http://rimed.org/rimedicaljournal/2025/02/2025-02-16-cardiac-jones.pdf>
3. Ruigómez A, Rodríguez LAG, Wallander MA, Johansson S, Jones R. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Fam Pract* [Internet]. 1 de Abril de 2006 [citado 12 de Setembro de 2025];23(2):167–74. Disponível em: <http://academic.oup.com/fampra/article/23/2/167/527348/Chest-pain-in-general-practice-incidence>
4. Aalam AA, Alsabban A, Pines JM. National trends in chest pain visits in US emergency departments (2006–2016). *Emerg Med J* [Internet]. Novembro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];37(11):696–9. Disponível em: <https://emj.bmj.com/content/37/11/696>
5. Mandrekar S, Venkatesan P, Nagaraja R. Prevalence of musculoskeletal chest pain in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain* [Internet]. 27 de Julho de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];21(3):434–44. Disponível em: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/sjpain-2020-0168/html>
6. Lenfant C. Chest pain of cardiac and noncardiac origin. *Metabolism* [Internet]. Outubro de 2010 [citado 12 de Setembro de 2025];59:S41–6. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(10\)00234-9/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(10)00234-9/abstract)
7. Manolis AJ, Ambrosio G, Collins P, Dechend R, Lopez-Sendon J, Pegoraro V, et al. Impact of stable angina on health status and quality of life perception of currently treated patients. The BRIDGE 2 survey. *Eur J Intern Med* [Internet]. Dezembro de 2019 [citado 12 de Setembro de 2025];70:60–7. Disponível em: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(19\)30326-7/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(19)30326-7/fulltext)
8. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of ‘stable’ coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 29 de Janeiro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];17(1):9–21. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0233-y>
9. Marzilli M, Merz CNB, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, et al. Obstructive Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease: An Elusive Link! *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Setembro de 2012 [citado 12 de Setembro de 2025];60(11):951–6. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2012.02.082>
10. Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 14 de Maio de 2017 [citado 12 de Setembro de 2025];22(5):401–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1073270317708100>

- 2025];22(3):199–209. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074248416679733>
11. Welén Schef K, Tornvall P, Alfredsson J, Hagström E, Ravn-Fischer A, Soderberg S, et al. Prevalence of angina pectoris and association with coronary atherosclerosis in a general population. *Heart* [Internet]. 1 de Outubro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];109(19):1450–9. Disponível em: <https://heart.bmj.com/content/109/19/1450>
 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* [Internet]. 14 de Janeiro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];41(3):407–77. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>
 13. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, Michos ED, Blaha MJ, Jones SR, et al. Evaluation and Management of Patients With Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Novembro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];76(19):2252–66. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.08.078>
 14. 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* [Internet]. 12 de Abril de 2007 [citado 14 de Setembro de 2025];356(15):1503–16. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa070829>
 15. 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* [Internet]. 9 de Abril de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];382(15):1395–407. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915922>
 16. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, et al. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de Dezembro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];389(25):2319–30. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2310610>
 17. 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. *Eur Heart J* [Internet]. 1 de Outubro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];41(37):3504–20. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/37/3504/5867624>
 18. Schroder J, Mygind ND, Frestad D, Michelsen M, Suhrs HE, Bove KB, et al. Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *IJC Heart & Vasculature* [Internet]. Setembro de 2019 [citado 14 de Setembro de 2025];24:100370. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352906719300685?via%3Dihub>

19. Al-Lamee RK. Angina pectoris 2023: With and without obstructive coronary artery disease: Epidemiology, diagnosis, prognosis, and treatment. *Vascul Pharmacol* [Internet]. Junho de 2024 [citado 12 de Setembro de 2025];155:107285. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1537189124000107>
20. Manolis AJ, Collins P, López-Sendón J. Diagnosing and treating stable angina: a contemporary approach for practicing physicians. *Future Cardiol* [Internet]. 4 de Abril de 2025 [citado 12 de Setembro de 2025];21(5):291–303. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14796678.2025.2479970>
21. 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. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. Janeiro de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];16(1):54–122. Disponível em: [https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925\(21\)00469-X/fulltext](https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925(21)00469-X/fulltext)
22. Loscalzo Joseph, Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JLarry. *Harrison's principles of internal medicine*. 21.^a ed. Vol. 1. McGraw Hill; 2022. 100, 2033, 2034, 2052, 2053, 3065, 3066 p.
23. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* [Internet]. Outubro de 2016 [citado 12 de Setembro de 2025];388(10053):1459–544. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31012-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31012-1/fulltext)
24. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, Creager MA, Fonarow GC, Gibbons RJ, et al. ACC/AHA Statement on Cost/Value Methodology in Clinical Practice Guidelines and Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Junho de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];63(21):2304–22. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2014.03.016>
25. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 12 de Outubro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];44(38):3720–826. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/38/3720/7243210>
26. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. A «diamond» approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 7 de Fevereiro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];15(2):120–32. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.131>
27. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res* [Internet]. 4 de Janeiro de 2019 [citado 12 de Setembro de 2025];124(1):150–60. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.311098>
28. Kristensen AMD, Pareek M, Kragholm KH, Sehested TSG, Olsen MH, Prescott EB. Unstable Angina as a Component of Primary Composite Endpoints in Clinical Cardiovascular Trials: Pros and Cons. *Cardiology*

- [Internet]. 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];147(3):235–47. Disponível em: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000524948>
29. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de Abril de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];42(14):1289–367. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842>
 30. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* [Internet]. Dezembro de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];130(25). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000134>
 31. Wereski R, Morrow DA, Mills NL. Unstable Angina Refined. *Circulation* [Internet]. 29 de Julho de 2025 [citado 12 de Setembro de 2025];152(4):213–6. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070623>
 32. Giannitsis E, Biener M, Hund H, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Gandowitz J, et al. Management and outcomes of patients with unstable angina with undetectable, normal, or intermediate hsTnT levels. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 19 de Abril de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];109(4):476–87. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-019-01529-4>
 33. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable Angina in the Era of Cardiac Troponin Assays with Improved Sensitivity—A Clinical Dilemma. *Am J Med* [Internet]. Dezembro de 2017 [citado 12 de Setembro de 2025];130(12):1423-1430.e5. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)30620-4/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)30620-4/fulltext)
 34. He Z, Xu X, Zhao Q, Ding H, Wang DW. Vasospastic angina: Past, present, and future. *Pharmacol Ther* [Internet]. Setembro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];249:108500. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372582300164X?via%3Dihub>
 35. Sueda S, Kohno H. Differential incidence and type of spasm according to coronary arterial location. *Coron Artery Dis* [Internet]. Junho de 2016 [citado 12 de Setembro de 2025];27(4):273–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000355>
 36. Montone RA, Rinaldi R, Niccoli G, Andò G, Gragnano F, Piccolo R, et al. Optimizing Management of Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Agosto de 2024 [citado 12 de Setembro de 2025];84(8):744–60. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2024.06.015>
 37. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Setembro de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];78(13):1352–71. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.07.042>

38. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Fevereiro de 2012 [citado 12 de Setembro de 2025];59(7):655–62. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2011.11.015>
39. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, Brown S, Beltrame J, Kunadian V. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 11 de Janeiro de 2024 [citado 12 de Setembro de 2025];18. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17539447241230400>
40. Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. COVADIS. 2025 [citado 12 de Setembro de 2025]. Coronary Artery Vasospastic Disorders Summit diagnostic criteria for vasospastic angina and Microvascular Angina. Disponível em: <https://covadis.online/definitions/>
41. Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation Journal* [Internet]. 25 de Agosto de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];86(9):CJ-21-0848. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/86/9/86_CJ-21-0848/_article
42. Aldiwani H, Mahdai S, Alhatemi G, Bairey Merz CN. Microvascular Angina: Diagnosis and Management. *Eur Cardiol Rev* [Internet]. 2 de Dezembro de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];16. Disponível em: <https://www.eocrjournal.com/articles/microvascular-angina-diagnosis-and-management>
43. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* [Internet]. 23 de Julho de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/36728-global-epidemiology-of-ischemic-heart-disease-results-from-the-global-burden-of-disease-study>
44. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J* [Internet]. 21 de Novembro de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];42(44):4592–600. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/44/4592/6284114>
45. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 21 de Abril de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];43(16):1582–93. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/16/1582/6438087>
46. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Dezembro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];72(23):2841–55. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.09.006>

47. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med* [Internet]. 22 de Fevereiro de 2007 [citado 12 de Setembro de 2025];356(8):830–40. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra061889>
48. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. Setembro de 2015 [citado 12 de Setembro de 2025];8(11):1445–53. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2015.06.017>
49. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* [Internet]. 2 de Março de 2012 [citado 12 de Setembro de 2025];33(6):734–44. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/33/6/734/440488>
50. 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* [Internet]. Janeiro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];250:16–20. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(17\)30812-4/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(17)30812-4/fulltext)
51. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de Março de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];39(10):840–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/10/840/4775060>
52. Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, Prescott E. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 1 de Agosto de 2013 [citado 12 de Setembro de 2025];102(8):571–81. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-013-0568-z>
53. Tavella R, Cutri N, Tucker G, Adams R, Spertus J, Beltrame JF. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* [Internet]. Abril de 2016 [citado 12 de Setembro de 2025];2(2):117–24. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjqcco/article-abstract/2/2/117/1748403>
54. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. Janeiro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];13(1):33–45. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2019.11.001>
55. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. Agosto de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];13(16):1847–64. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2020.05.052>

56. AlBadri A, Lai K, Wei J, Landes S, Mehta PK, Li Q, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *PLoS One* [Internet]. 19 de Maio de 2017 [citado 12 de Setembro de 2025];12(5):e0177684. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177684>
57. Wei J, Bakir M, Darounian N, Li Q, Landes S, Mehta PK, et al. Myocardial Scar Is Prevalent and Associated With Subclinical Myocardial Dysfunction in Women With Suspected Ischemia But No Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* [Internet]. 20 de Fevereiro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];137(8):874–6. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031999>
58. Rahman H, Demir OM, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills MT, et al. Physiological Stratification of Patients With Angina Due to Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Maio de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];75(20):2538–49. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.03.051>
59. Bradley C, Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease. *J Nucl Cardiol* [Internet]. Agosto de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];29(4):1763–75. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071358123004920?via%3Dihub>
60. Thomson LEJ, 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. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. Abril de 2015 [citado 12 de Setembro de 2025];8(4). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.114.002481>
61. Kellman P, Hansen MS, Nilles-Vallespin S, Nickander J, Themudo R, Ugander M, et al. Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. Dezembro de 2016 [citado 12 de Setembro de 2025];19(1):43. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097664723010773>
62. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. Setembro de 2012 [citado 12 de Setembro de 2025];32(9):2045–51. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
63. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* [Internet]. 15 de Março de 2011 [citado 12 de Setembro de 2025];12(3):204–12. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ni.2001>
64. Fairweather D. Sex Differences in Inflammation during Atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol* [Internet]. 19 de Janeiro de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];8s3:CMC.S17068. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/CMC.S17068>
65. Lee SH, Shin D, Lee JM, van de Hoef TP, Hong D, Choi KH, et al. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to

- Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 3 de Maio de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];11(9). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.121.025171>
66. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GBJ, Leipsic J, et al. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Janeiro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];16(1):63–74. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2022.06.015>
 67. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 29 de Setembro de 2024 [citado 12 de Setembro de 2025];45(36):3415–537. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3415/7743115>
 68. Gulati M, Khan N, George M, Berry C, Chieffo A, Camici PG, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): A patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* [Internet]. Janeiro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];371:28–39. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(22\)01396-1/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(22)01396-1/fulltext)
 69. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 14 de Junho de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];39(23):2135–46. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/23/2135/4982041>
 70. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of Hospital Admission and Repeat Angiography in Angina Pectoris Patients with and without Coronary Artery Disease: A Registry-Based Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 4 de Abril de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];9(4):e93170. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093170>
 71. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. Março de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];254:1–9. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(17\)34730-7/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(17)34730-7/fulltext)
 72. Olson M. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: Results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J* [Internet]. Agosto de 2003 [citado 12 de Setembro de 2025];24(16):1506–14. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/24/16/1506/548379>
 73. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet* [Internet]. Junho de 2015 [citado 12 de Setembro de 2025];385(9985):2383–91. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60291-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60291-4/fulltext)

74. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Janeiro de 2011 [citado 12 de Setembro de 2025];4(1):27–33. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2010.09.019>
75. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 1 de Agosto de 2009 [citado 12 de Setembro de 2025];30(15):1837–43. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/30/15/1837/417508>
76. Mommersteeg PMC, Naudé PJW, Bagijn W, Widdershoven J, Westerhuis BWJJM, Schoemaker RG. Gender differences in associations of depressive symptoms and anxiety with inflammatory markers in patients with non-obstructive coronary artery disease. *J Psychosom Res* [Internet]. Outubro de 2019 [citado 12 de Setembro de 2025];125:109779. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002239991930488X>
77. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 15 de Abril de 2019 [citado 12 de Setembro de 2025];26(6):657–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurjpc/article-abstract/26/6/657/5925678>
78. Rhana P, Matsumoto C, Fong Z, Costa AD, Del Villar SG, Dixon RE, et al. Fueling the heartbeat: Dynamic regulation of intracellular ATP during excitation–contraction coupling in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 18 de Junho de 2024 [citado 13 de Setembro de 2025];121(25). Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2318535121>
79. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* [Internet]. 1 de Maio de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];35(17):1101–11. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/35/17/1101/2465953>
80. Paul TK, Sivanesan K, Schulman-Marcus J. Sex differences in nonobstructive coronary artery disease: Recent insights and substantial knowledge gaps. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. Abril de 2017 [citado 12 de Setembro de 2025];27(3):173–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173816301104>
81. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors With Microscopic Qualities of Coronary Atherosclerosis in Youth. *Circulation* [Internet]. 25 de Julho de 2000 [citado 12 de Setembro de 2025];102(4):374–9. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.102.4.374>
82. Sedlak T, Izadnegahdar M, Humphries KH, Bairey Merz CN. Sex-Specific Factors in Microvascular Angina. *Can J Cardiol* [Internet]. Julho de 2014

- [citado 12 de Setembro de 2025];30(7):747–55. Disponível em: [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(13\)01368-8/abstract](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(13)01368-8/abstract)
83. Lanza GA, Crea F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation* [Internet]. Junho de 2010 [citado 12 de Setembro de 2025];121(21):2317–25. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191>
 84. Heusch G. Myocardial Ischemia. *Circ Res* [Internet]. 8 de Julho de 2016 [citado 12 de Setembro de 2025];119(2):194–6. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.308925>
 85. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve–Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* [Internet]. 30 de Janeiro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];137(5):480–7. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907>
 86. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography Versus Hemodynamics to Predict the Natural History of Coronary Stenoses. *Circulation* [Internet]. 3 de Abril de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];137(14):1475–85. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782>
 87. Rinaldi R, Kunadian V, Crea F, Montone RA. Management of angina pectoris. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. Agosto de 2025 [citado 12 de Setembro de 2025];35(6):341–50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173825000337>
 88. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive Evaluation of Patients With Angina in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* [Internet]. 24 de Março de 2015 [citado 12 de Setembro de 2025];131(12):1054–60. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636>
 89. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, Khan N, Kaur G, Varma B, et al. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. Janeiro de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025];48(1):101420. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280622003176>
 90. Ferreira-González I. The Epidemiology of Coronary Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. Fevereiro de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];67(2):139–44. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1885585713003381?via%3Dihub>
 91. Bösner S, Becker A, Haasenritter J, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, et al. Chest pain in primary care: Epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur. J. Gen. Pract.* [Internet]. 2 de Janeiro de 2009 [citado 12 de Setembro de 2025];15(3):141–6. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/10.3109/13814780903329528>
 92. Cheema KM, Dicks E, Pearson J, Samani NJ. Long-term trends in the epidemiology of cardiovascular diseases in the UK: insights from the British Heart Foundation statistical compendium. *Cardiovasc Res* [Internet]. 27 de

- Julho de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];118(10):2267–80. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/118/10/2267/6568454>
93. Instituto Nacional de Estatística. Indicadores Saúde 2019 [Internet]. 2020 [citado 12 de Setembro de 2025]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008800&contexto=bd&selTab=tab2&xlang=pt
94. Instituto Nacional de Estatística. Destaque - Inquérito Nacional de Saúde 2019 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde; 2020 [citado 12 de Setembro de 2025]. p. 11. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp%3Flook_parentBoui%3D441370700%26att_display%3Dn%26att_download%3Dy&ved=2ahUKEwiM6LHZ1uyOAxX_VaQEHTNaJUQQFnoECCUQAQ&usq=AOvVaw2S48SUOKkhQRFrNARsYSw8
95. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation* [Internet]. 23 de Fevereiro de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];143(8). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000950>
96. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol (English Edition)* [Internet]. Agosto de 2015 [citado 12 de Setembro de 2025];68(8):691–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1885585714004630>
97. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E. Prevalence of Angina in Women Versus Men. *Circulation* [Internet]. 25 de Março de 2008 [citado 12 de Setembro de 2025];117(12):1526–36. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720953>
98. Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. Myocardial ischemia: From disease to syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. Setembro de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];314:32–5. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(20\)32112-4/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(20)32112-4/fulltext)
99. Eslick GD. Usefulness of Chest Pain Character and Location as Diagnostic Indicators of an Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. Maio de 2005 [citado 12 de Setembro de 2025];95(10):1228–31. Disponível em: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(05\)00297-3/abstract](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(05)00297-3/abstract)
100. Jawade P, Khillare KM, Mangudkar S, Palange A, Dhadwad J, Deshmukh M. A Comparative Study of Ischemia-Modified Albumin: A Promising Biomarker for Early Detection of Acute Coronary Syndrome (ACS). *Cureus* [Internet]. 30 de Agosto de 2023 [citado 12 de Setembro de 2025]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/140084-a-comparative-study-of-ischemia-modified-albumin-a-promising-biomarker-for-early-detection-of-acute-coronary-syndrome-acsc#!/>

101. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* [Internet]. 4 de Agosto de 2015 [citado 12 de Setembro de 2025];ehv351. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/38/33/2565/3056881>
102. Meeder JG, Hartzema-Meijer MJ, Jansen TPJ, Konst RE, Damman P, Elias-Smale SE. Outpatient Management of Patients With Angina With No Obstructive Coronary Arteries: How to Come to a Proper Diagnosis and Therapy. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2 de Novembro de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];8. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2021.716319/full>
103. Ibrahim NE, Januzzi JL, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU, et al. A Clinical and Biomarker Scoring System to Predict the Presence of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Março de 2017 [citado 12 de Setembro de 2025];69(9):1147–56. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2016.12.021>
104. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, et al. Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk; a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analyses. *PLoS One* [Internet]. 22 de Abril de 2013 [citado 12 de Setembro de 2025];8(4):e62080. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062080>
105. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de Abril de 2006 [citado 12 de Setembro de 2025];27(24):2962–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/27/24/2962/2887307>
106. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de Abril de 2021 [citado 12 de Setembro de 2025];42(14):1401–11. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1401/5979512>
107. Zhou J, Zhao J, Li Z, Cong H, Wang C, Zhang H, et al. Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 25 de Março de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];29(3):e105–7. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/29/3/e105/6163158>
108. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1 de Março de 2020 [citado 12 de Setembro de 2025];116(4):841–55. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovasres/article/116/4/841/5697089>
109. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *J Am Coll Cardiol* [Internet].

- Novembro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];72(21):2625–41. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
110. Sidik NP, Stanley B, Sykes R, Morrow AJ, Bradley CP, McDermott M, et al. Invasive Endotyping in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* [Internet]. 2 de Janeiro de 2024 [citado 12 de Setembro de 2025];149(1):7–23. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064751>
111. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, de Waard GA, Jung JH, Lee SH, et al. Combined Assessment of FFR and CFR for Decision Making in Coronary Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. Maio de 2022 [citado 14 de Setembro de 2025];15(10):1047–56. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2022.03.016>
112. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Woudstra J, Vink CEM, Wittekoek ME, de Waard GA, et al. Presence of Coronary Endothelial Dysfunction, Coronary Vasospasm, and Adenosine-Mediated Vasodilatory Disorders in Patients With Ischemia and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. Agosto de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];15(8). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012017>
113. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-Related Differences in Vasomotor Function in Patients With Angina and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Novembro de 2017 [citado 12 de Setembro de 2025];70(19):2349–58. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2017.09.016>
114. Boerhout CB, de Waard G de W, Lee JM, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention* [Internet]. Outubro de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];18(9):719–28. Disponível em: <https://eurointervention.pcronline.com/article/prognostic-value-of-structural-and-functional-coronary-microvascular-dysfunction-in-patients-with-non-obstructive-coronary-artery-disease-from-the-multicentre-international-ili-as-registry>
115. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical Usefulness, Angiographic Characteristics, and Safety Evaluation of Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing Among 921 Consecutive White Patients With Unobstructed Coronary Arteries. *Circulation* [Internet]. 29 de Abril de 2014 [citado 12 de Setembro de 2025];129(17):1723–30. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>
116. Appleby MA, Michaels AD, Chen M, Michael CG. Importance of the TIMI frame count: implications for future trials. *Trials* [Internet]. 7 de Agosto de 2000 [citado 12 de Setembro de 2025];1(1):31. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/cvm-1-1-031>
117. Wang JJ, Pahlm O, Warren JW, Sapp JL, Horáček BM. Criteria for ECG detection of acute myocardial ischemia: Sensitivity versus specificity. *J*

Electrocardiol [Internet]. Novembro de 2018 [citado 12 de Setembro de 2025];51(6):S12–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002207361830339>
X

118. Ajmal M, Marcus F. Standardization in Performing and Interpreting Electrocardiograms. *Am J Med* [Internet]. Abril de 2021 [citado 14 de Setembro de 2025];134(4):430–4. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(20\)31106-2/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(20)31106-2/fulltext)
119. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 27 de Março de 2008 [citado 12 de Setembro de 2025];358(13):1336–45. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072100>
120. Grandhi GR, Mszar R, Cainzos-Achirica M, Rajan T, Latif MA, Bittencourt MS, et al. Coronary Calcium to Rule Out Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Acute Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Fevereiro de 2022 [citado 12 de Setembro de 2025];15(2):271–80. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2021.06.027>
121. Kharabsheh SM, Al-Sugair A, Al-Buraiki J, Farhan J. Overview of Exercise Stress Testing. *Ann Saudi Med* [Internet]. Janeiro de 2006 [citado 12 de Setembro de 2025];26(1):1–6. Disponível em: <https://www.annsaudimed.net/doi/10.5144/0256-4947.2006.1>
122. Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy Bricker J, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article. *Circulation* [Internet]. Outubro de 2002 [citado 12 de Setembro de 2025];106(14):1883–92. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000034670.06526.15>
123. Vegsundvåg J, Holte E, Wiseth R, Hegbom K, Hole T. Coronary Flow Velocity Reserve in the Three Main Coronary Arteries Assessed with Transthoracic Doppler: A Comparative Study with Quantitative Coronary Angiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Julho de 2011 [citado 12 de Setembro de 2025];24(7):758–67. Disponível em: [https://onlinejase.com/article/S0894-7317\(11\)00204-5/abstract](https://onlinejase.com/article/S0894-7317(11)00204-5/abstract)
124. Vogel R, Indermühle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Março de 2005 [citado 12 de Setembro de 2025];45(5):754–62. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2004.11.044>
125. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Janeiro de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];33(1):1-41.e8. Disponível em: [https://onlinejase.com/article/S0894-7317\(19\)30825-9/fulltext](https://onlinejase.com/article/S0894-7317(19)30825-9/fulltext)
126. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: A meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*

- [Internet]. Setembro de 2007 [citado 13 de Setembro de 2025];154(3):415–23. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000287030700419X?via%3Dihub>
127. Branch KR, Haley RD, Bittencourt MS, Patel AR, Hulten E, Blankstein R. Myocardial computed tomography perfusion. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. Outubro de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025];7(5):452–62. Disponível em: <https://cdt.amegroups.org/article/view/16957/17294>
 128. Ho KT, Ong HY, Tan G, Yong QW. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Março de 2015 [citado 13 de Setembro de 2025];16(3):300–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjcardioimaging/article-abstract/16/3/300/2399865>
 129. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial Blood Flow Measurement by PET: Technical Aspects and Clinical Applications. *J Nucl Med* [Internet]. 2005 [citado 13 de Setembro de 2025]. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/46/1/75>
 130. Slomka P, Berman DS, Alexanderson E, Germano G. The role of PET quantification in cardiovascular imaging. *Clin Transl Imaging* [Internet]. 1 de Agosto de 2014 [citado 13 de Setembro de 2025];2(4):343–58. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40336-014-0070-2>
 131. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, Berman DS, Borges-Neto S, Chareonthaitawee P, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Cardiol* [Internet]. Fevereiro de 2018 [citado 13 de Setembro de 2025];25(1):269–97. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071358123021803>
 132. 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* [Internet]. 12 de Dezembro de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025];136(24):2325–36. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029992>
 133. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. Agosto de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025];10(8). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.117.006427>
 134. Schepis T, Gaemperli O, Treyer V, Valenta I, Burger C, Koepfli P, et al. Absolute quantification of myocardial blood flow with ¹³N- ammonia and 3-dimensional PET. *J Nucl Med* [Internet]. 1 de Novembro de 2007 [citado 13 de Setembro de 2025];48(11):1783–9. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/48/11/1783>
 135. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Janeiro de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];13(1):140–55. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2018.11.036>

136. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol* [Internet]. Outubro de 2021 [citado 13 de Setembro de 2025];28(5):1906–18. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1071358123015441>
137. Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, Kramer CM. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Julho de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];13(7):1577–90. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2019.09.006>
138. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, Knight D, Hawkins P, Kalra S, et al. Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Mapping by CMR to Detect Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Outubro de 2019 [citado 13 de Setembro de 2025];12(10):1958–69. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2018.12.022>
139. Boerhout CKM, Lee JM, de Waard GA, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de Agosto de 2023 [citado 13 de Setembro de 2025];44(30):2862–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/30/2862/7205678>
140. Gallinoro E, Bertolone DT, Fernandez-Peregrina E, Paolisso P, Bermpeis K, Esposito G, et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA. *EuroIntervention* [Internet]. Junho de 2023 [citado 13 de Setembro de 2025];19(2):e155–66. Disponível em: <https://eurointervention.pconline.com/article/reproducibility-of-bolus-versus-continuous-thermodilution-for-assessment-of-coronary-microvascular-function-in-patients-with-anoca>
141. Feenstra RGT, Seitz A, Boerhout CKM, de Winter RJ, Ong P, Beijk MAM, et al. Reference values for intracoronary Doppler flow velocity-derived hyperaemic microvascular resistance index. *Int J Cardiol* [Internet]. Janeiro de 2023 [citado 13 de Setembro de 2025];371:16–20. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(22\)01404-8/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(22)01404-8/fulltext)
142. Belmonte M, Gallinoro E, Pijls NHJ, Bertolone DT, Keulards DCJ, Viscusi MM, et al. Measuring Absolute Coronary Flow and Microvascular Resistance by Thermodilution. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Fevereiro de 2024 [citado 13 de Setembro de 2025];83(6):699–709. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.12.014>
143. Feenstra RGT, Woudstra J, Bijloo I, Vink CEM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. Post-spastic flow recovery time to document vasospasm induced ischemia during acetylcholine provocation testing. *IJC Heart & Vasculature* [Internet]. Agosto de 2023 [citado 13 de Setembro de 2025];47:101220. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352906723000519>

144. Takahashi T, Samuels BA, Li W, Parikh MA, Wei J, Moses JW, et al. Safety of Provocative Testing With Intracoronary Acetylcholine and Implications for Standard Protocols. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Junho de 2022 [citado 13 de Setembro de 2025];79(24):2367–78. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.03.385>
145. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* [Internet]. 8 de Dezembro de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025]; Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/2/91/4710061>
146. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. Junho de 2014 [citado 13 de Setembro de 2025];7(6):581–91. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcin.2014.02.009>
147. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency. 2024 [citado 12 de Setembro de 2025]. Biomarker | European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/biomarker>
148. Mendrick DL, Tong W. Biomarkers. Em: *Encyclopedia of Systems Biology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [citado 12 de Setembro de 2025]. p. 123–4. Disponível em: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4419-9863-7_211
149. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—A General Review. *Curr Protoc Pharmacol* [Internet]. 17 de Março de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025];76(1). Disponível em: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpph.19>
150. Damen SAJ, Brouwer MA, van Royen N, de Boer MJ, Wu AHB, van Wijk XMR, et al. Cardiac troponin complexes and fragments: potential targets for improved clinical performance. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 4 de Julho de 2025 [citado 13 de Setembro de 2025];62(5):313–26. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2025.2484954>
151. Netala VR, Teertam SK, Li H, Zhang Z. A Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells* [Internet]. 1 de Setembro de 2024 [citado 13 de Setembro de 2025];13(17):1471. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/17/1471>
152. Gao Y, Wang D, Mu D, Ma Y, Li Y, Qiu L, et al. Cardiac troponin. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. Junho de 2025 [citado 13 de Setembro de 2025];574:120344. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898125002232>
153. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HEA, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 13 de Agosto de 2015 [citado 13 de Setembro de 2025];373(7):610–20. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415921>

154. Kaier TE, Alaour B, Marber M. Cardiac troponin and defining myocardial infarction. *Cardiovasc Res* [Internet]. 29 de Agosto de 2021 [citado 14 de Setembro de 2025];117(10):2203–15. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/117/10/2203/6103159>
155. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol* [Internet]. 14 de Junho de 2024 [citado 13 de Setembro de 2025];15. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1425168/full>
156. Wang Q, Shi Y. Photoacoustic viscoelasticity imaging for the detection of acute hepatitis: a feasibility study. *Biophys Rep* [Internet]. 13 de Fevereiro de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];6(1):1–8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41048-020-00104-z>
157. Singh SK, Agrawal A. Functionality of C-Reactive Protein for Atheroprotection. *Front Immunol* [Internet]. 16 de Julho de 2019 [citado 13 de Setembro de 2025];10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01655/full>
158. Gheita TA, El-Gazzar II, Azkalany G, El-Fishawy HS, El-Faramawy A. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in systemic lupus erythematosus patients without cardiac involvement; relation to disease activity, damage and intima-media thickness. *Egypt Rheumatol* [Internet]. Outubro de 2012 [citado 13 de Setembro de 2025];34(4):147–52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110116412000427>
159. Peisajovich A, Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 10 de Maio de 2008 [citado 13 de Setembro de 2025];4(3):379–90. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/1744666X.4.3.379>
160. Wang MY, Zhang CM, Zhou HH, Ge ZB, Su CC, Lou ZH, et al. Identification of a distal enhancer that determines the expression pattern of acute phase marker C-reactive protein. *J Biol Chem* [Internet]. Agosto de 2022 [citado 13 de Setembro de 2025];298(8):102160. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(22\)00602-0/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(22)00602-0/fulltext)
161. Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, Yndestad A, Aukrust P, Askevold ET. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta* [Internet]. Março de 2015 [citado 13 de Setembro de 2025];443:71–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898114003969>
162. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen YC, Woollard KJ, Bassler N, et al. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circ Res* [Internet]. 17 de Julho de 2009 [citado 13 de Setembro de 2025];105(2):128–37. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.108.190611>
163. Abedi F, Zarei B, Elyasi S. Albumin: a comprehensive review and practical guideline for clinical use. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 12 de Agosto de

- 2024 [citado 13 de Setembro de 2025];80(8):1151–69. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-024-03664-y>
164. Levitt D, Levitt M. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* [Internet]. Julho de 2016 [citado 13 de Setembro de 2025];Volume 9:229–55. Disponível em: <https://www.dovepress.com/human-serum-albumin-homeostasis-a-new-look-at-the-roles-of-synthesis-c-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>
165. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers* [Internet]. 2021 [citado 13 de Setembro de 2025];2021:9945424. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/9945424>
166. Binti NN, Ferdausi N, Anik MdEK, Islam LN. Association of albumin, fibrinogen, and modified proteins with acute coronary syndrome. *PLoS One* [Internet]. 26 de Julho de 2022 [citado 13 de Setembro de 2025];17(7):e0271882. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0271882>
167. Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, Besli F, Altiparmak IH. Comparing the Diagnostic Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio With Other Inflammatory Markers in Patients With Stable Angina Pectoris. *Angiology* [Internet]. 31 de Abril de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];71(4):360–5. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319719897490>
168. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 18 de Setembro de 2018 [citado 13 de Setembro de 2025];32(7). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6816976/>
169. Ávila M, Mora Sánchez MG, Bernal Amador AS, Paniagua R. The Metabolism of Creatinine and Its Usefulness to Evaluate Kidney Function and Body Composition in Clinical Practice. *Biomolecules* [Internet]. 1 de Janeiro de 2025 [citado 13 de Setembro de 2025];15(1):41. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/15/1/41>
170. Gupta A, Kashyap S, Kumar D, Meena K, Kumar A, Sahu AK, et al. Prognostic circulatory signature metabolites of stable versus unstable angina: an application of NMR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ* [Internet]. 1 de Abril de 2025 [citado 13 de Setembro de 2025];328(4):H761–73. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00707.2024>
171. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev* [Internet]. 1 de Julho de 2000 [citado 13 de Setembro de 2025];80(3):1107–213. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>
172. Sibilliz KL, Benn M, Nordestgaard BG. Creatinine, eGFR and association with myocardial infarction, ischemic heart disease and early death in the general population. *Atherosclerosis* [Internet]. Novembro de 2014 [citado 13 de Setembro de 2025];237(1):67–75. Disponível em:

[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(14\)01367-7/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(14)01367-7/fulltext)

173. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease. *Circulation* [Internet]. 3 de Julho de 2007 [citado 13 de Setembro de 2025];116(1):85–97. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
174. Keceli G, Gupta A, Sourdon J, Gabr R, Schär M, Dey S, et al. Mitochondrial Creatine Kinase Attenuates Pathologic Remodeling in Heart Failure. *Circ Res* [Internet]. 3 de Fevereiro de 2022 [citado 13 de Setembro de 2025]; Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.319648>
175. Bottomley PA, Panjath GS, Lai S, Hirsch GA, Wu K, Najjar SS, et al. Metabolic Rates of ATP Transfer Through Creatine Kinase (CK Flux) Predict Clinical Heart Failure Events and Death. *Sci Transl Med* [Internet]. 11 de Dezembro de 2013 [citado 13 de Setembro de 2025];5(215). Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3007328>
176. Fan Y, Li Y, Chen Y, Zhao YJ, Liu LW, Li J, et al. Comprehensive Metabolomic Characterization of Coronary Artery Diseases. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Setembro de 2016 [citado 13 de Setembro de 2025];68(12):1281–93. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2016.06.044>
177. Mierziak J, Burgberger M, Wojtasik W. 3-Hydroxybutyrate as a Metabolite and a Signal Molecule Regulating Processes of Living Organisms. *Biomolecules* [Internet]. 9 de Março de 2021 [citado 13 de Setembro de 2025];11(3):402. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/3/402>
178. Dedkova EN, Blatter LA. Role of β -hydroxybutyrate, its polymer poly- β^2 -hydroxybutyrate and inorganic polyphosphate in mammalian health and disease. *Front Physiol* [Internet]. 17 de Julho de 2014 [citado 13 de Setembro de 2025];5. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2014.00260/full>
179. Bonartsev AP, Voinova V V., Bonartseva GA. Poly(3-hydroxybutyrate) and Human Microbiota (Review). *Appl Biochem Microbiol* [Internet]. 19 de Novembro de 2018 [citado 13 de Setembro de 2025];54(6):547–68. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1134/S0003683818060066>
180. Cahill GF. Fuel Metabolism in Starvation. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1 de Agosto de 2006 [citado 13 de Setembro de 2025];26(1):1–22. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258>
181. Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. Janeiro de 2014 [citado 13 de Setembro de 2025];25(1):42–52. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276013001562>

182. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* [Internet]. 30 de Abril de 2019 [citado 13 de Setembro de 2025];139(18):2129–41. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459>
183. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight* [Internet]. 21 de Fevereiro de 2019 [citado 13 de Setembro de 2025];4(4). Disponível em: <https://insight.jci.org/articles/view/124079>
184. Turer AT, Stevens RD, Bain JR, Muehlbauer MJ, van der Westhuizen J, Mathew JP, et al. Metabolomic Profiling Reveals Distinct Patterns of Myocardial Substrate Use in Humans With Coronary Artery Disease or Left Ventricular Dysfunction During Surgical Ischemia/Reperfusion. *Circulation* [Internet]. 7 de Abril de 2009 [citado 13 de Setembro de 2025];119(13):1736–46. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816116>
185. Weiss RG, Gerstenblith G, Bottomley PA. ATP flux through creatine kinase in the normal, stressed, and failing human heart. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 18 de Janeiro de 2005 [citado 13 de Setembro de 2025];102(3):808–13. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0408962102>
186. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiol Rev* [Internet]. Julho de 2005 [citado 13 de Setembro de 2025];85(3):1093–129. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00006.2004>
187. Baek M, Jang W, Kim C. The mitochondrial aspartate transporter Ucp4a regulates muscle aging and animal lifespan in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One* [Internet]. 14 de Agosto de 2025 [citado 13 de Setembro de 2025];20(8):e0323980. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0323980>
188. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, Abu-Remaileh M, Sabatini DM. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. *Cell* [Internet]. Julho de 2015 [citado 13 de Setembro de 2025];162(3):540–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867415008533>
189. Soon JW, Manca MA, Laskowska A, Starkova J, Rohlenova K, Rohlena J. Aspartate in tumor microenvironment and beyond: Metabolic interactions and therapeutic perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [Internet]. Dezembro de 2024 [citado 13 de Setembro de 2025];1870(8):167451. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925443924004447>
190. Borst P. The malate–aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. *IUBMB Life* [Internet]. 11 de Novembro de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];72(11):2241–59. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.2367>

191. Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, Bush LN, Freinkman E, Vander Heiden MG. Supporting Aspartate Biosynthesis Is an Essential Function of Respiration in Proliferating Cells. *Cell* [Internet]. Julho de 2015 [citado 13 de Setembro de 2025];162(3):552–63. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867415008545>
192. Rehman SU, Ali R, Zhang H, Zafar MH, Wang M. Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. *Front Physiol* [Internet]. 17 de Novembro de 2023 [citado 13 de Setembro de 2025];14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1252089/full>
193. Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol* [Internet]. 23 de Dezembro de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025];8(1):10. Disponível em: <https://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40104-016-0139-z>
194. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Mochizuki S, Sugahara K, Yoshizawa F. Isoleucine, a Blood Glucose-Lowering Amino Acid, Increases Glucose Uptake in Rat Skeletal Muscle in the Absence of Increases in AMP-Activated Protein Kinase Activity. *J Nutr* [Internet]. Setembro de 2005 [citado 13 de Setembro de 2025];135(9):2103–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002231662210386X>
195. Sun H, Wang Y. Branched chain amino acid metabolic reprogramming in heart failure. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [Internet]. Dezembro de 2016 [citado 13 de Setembro de 2025];1862(12):2270–5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916302277>
196. Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas-Salvadó J, et al. Plasma Branched-Chain Amino Acids and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial. *Clin Chem* [Internet]. 1 de Abril de 2016 [citado 13 de Setembro de 2025];62(4):582–92. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/62/4/582/5611729>
197. Boden WE, Kaski JC, Al-Lamee R, Weintraub WS. What constitutes an appropriate empirical trial of antianginal therapy in patients with stable angina before referral for revascularisation? *The Lancet* [Internet]. Fevereiro de 2022 [citado 13 de Setembro de 2025];399(10325):691–4. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02045-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02045-6/abstract)
198. Foley M, Rajkumar CA, Shun-Shin M, Ganesanathan S, Seligman H, Howard J, et al. Achieving Optimal Medical Therapy: Insights From the ORBITA Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2 de Fevereiro de 2021 [citado 13 de Setembro de 2025];10(3). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.017381>
199. Aggarwal R, Chiu N, Pankayatselvan V, Shen C, Yeh R. Prevalence of angina and use of medical therapy among US adults: A nationally representative estimate. *Am Heart J* [Internet]. Outubro de 2020 [citado 13 de Setembro de 2025];228:44–6. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870320301629>

200. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G, Kallistratos MS, Lopez-Sendon J, Dechend R, et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* [Internet]. Outubro de 2016 [citado 13 de Setembro de 2025];220:445–53. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(16\)31158-5/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(16)31158-5/abstract)
201. Jordan KP, Timmis A, Croft P, van der Windt DA, Denaxas S, González-Izquierdo A, et al. Prognosis of undiagnosed chest pain: linked electronic health record cohort study. *BMJ* [Internet]. 3 de Abril de 2017 [citado 13 de Setembro de 2025];j1194. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j1194>
202. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* [Internet]. Maio de 2007 [citado 13 de Setembro de 2025];118(1):41–7. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(06\)00612-7/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(06)00612-7/abstract)
203. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med* [Internet]. 11 de Março de 2010 [citado 13 de Setembro de 2025];362(10):886–95. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907272>