

Amanda P. Santos
Henrique Viviani
Jaqueline Rossi Marim
Márcio Marins Peixoto

Resumo Também conhecida como doença coronariana, a doença isquêmica do coração é o termo associado a um suprimento inadequado de sangue para o miocárdio, devido à obstrução das artérias coronárias epicárdicas, geralmente por aterosclerose. Muitos pacientes podem ser diagnosticados com síndrome coronariana crônica (SCC) – uma classificação recente, criada pela European Society of Cardiology (ESC) para substituir o termo doença arterial coronária (DAC) estável – com base em um histórico clássico de angina pectoris, na presença de fatores de risco ou doença cardiovascular aterosclerótica conhecida. A angina estável, nesse caso, refere-se ao desconforto torácico que ocorre de forma previsível e reproduzível em um determinado nível de esforço, aliviado com repouso ou nitroglicerina. A prevalência de sintomas de angina varia, com alguns pacientes, inclusive, apresentando doença estável, sem nenhum sintoma anginoso clássico. Nesses pacientes, em especial, o diagnóstico de SCC pode ser confirmado por meio de teste de estresse ou, se for ambivalente, uma avaliação anatômica das artérias coronárias, seja com angiotomografia computadorizada coronária ou angiografia coronária invasiva. Múltiplos mecanismos fisiopatológicos, portanto, podem causar SCC, sendo importante obter um conhecimento prévio, com a finalidade de prevenir futuros eventos cardiovasculares adversos.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Doença arterial coronária estável. Doença cardíaca isquêmica estável. Angina estável. Revascularização.

1. Introdução

A síndrome coronariana crônica (SCC) é uma classificação recente, criada pela European Society of Cardiology (ESC) para substituir o termo doença arterial coronária (DAC) estável. O principal objetivo dessa mudança é descrever de forma mais clara o processo da doença e abranger um espectro mais amplo de entidades clínicas, farmacológicas e fisiopatológicas, possibilitando, com isso, desenvolver novos métodos de avaliação, diagnóstico, estratificação de risco e gerenciamento de pacientes que se enquadram na categoria de SCC. Com base nesse novo termo, a doença

aterosclerose manifestada como DAC passa a ser categorizada como síndrome coronariana aguda (SCA) e SCC^{1,2}.

Pacientes com DAC podem desenvolver síndromes coronarianas agudas em qualquer ponto da progressão de sua doença. Com isso, o termo 'angina estável crônica' está deixando de ser utilizado, devido às implicações existentes no tratamento de sintomas isquêmicos crônicos. A DAC é um processo dinâmico, que resulta de interações, a exemplo das ambientais e genéticas. Isso resulta em um processo de doença que pode ter períodos longos e estáveis, mas também pode se tornar instável a qualquer momento. Isso geralmente é decorrente de um evento aterotrombótico agudo causado por ruptura ou erosão da placa. O uso frequente do termo estável indica que o complexo processo patológico que sustenta a angina permanece dormente, o que na maioria das vezes não corresponde à realidade¹.

A mudança na nomenclatura mostra que as apresentações clínicas da DAC podem ser categorizadas como síndrome coronariana aguda ou SCC. A DAC é um processo dinâmico de acúmulo de placa aterosclerótica e alterações funcionais da circulação coronariana que podem ser modificados pelo estilo de vida, terapias farmacológicas e revascularização que resultam na estabilização ou regressão da doença³. A diretriz da ESC destaca que, mesmo em fases clinicamente latentes, o processo da doença raramente é silencioso e requer um esforço entre paciente e médico para evitar sua progressão¹.

Ao categorizarem os pacientes nas possíveis apresentações clínicas de angina ou SCC, as diretrizes da ESC criam um sistema de diagnóstico e investigação da DAC mais alinhado com a realidade¹. A própria história natural da DAC revela porque ela nunca é de fato estável. Primeiramente, o termo estável é usado para descrever as características da doença da placa, porém, alguns pacientes não têm doença da placa com a etiologia da DAC sendo espasmo da artéria coronária ou doença microvascular. O termo estável também pode significar que esses pacientes são de baixo risco e que há menos urgência para iniciar o tratamento ou promover mudanças de estilo de vida, o que de fato não é verdade^{1,4,5}.

Sendo assim, a abordagem geral para o manejo diagnóstico inicial de pacientes com angina e suspeita de DAC obstrutiva inclui seis etapas de acordo com a diretriz SCC¹, enquanto sua abordagem diagnóstica inicial é a mesma, independentemente da categoria. Conhecer a SCC, seus métodos de diagnóstico e tratamento, portanto, contribuem com o melhor cuidado dos pacientes acometidos.

2. Definição de síndrome coronariana crônica

O foco principal do conceito de SCC se apoia no fato de que a DAC é um fenômeno contínuo, que envolve agregação e progressão de placas intravasculares e diferentes fases de evolução^{1,6}. Segundo as diretrizes

atuais da ESC, os pacientes se enquadram na categoria de SCC têm as seguintes apresentações clínicas¹:

1. Suspeita de DAC e sintomas de angina estável com/sem dispneia;
2. Insuficiência cardíaca de início recente com ou sem fração de ejeção reduzida em pacientes com suspeita de DAC;
3. Sintomas estabilizados, sintomáticos e assintomáticos dentro de 1 ano da SCA ou revascularização mais recente;
4. Com ou sem sintomas mais de 1 ano após a primeira diagnóstico ou revascularização;
5. Angina e DAC não obstrutiva ou suspeita de doença microvascular/vasoespástica;
6. Assintomáticos em que o rastreio detecta DAC.

Pacientes com sintomas de angina instável são classificados como parte da categoria SCA e seguem uma rota de avaliação clínica diferente. Como a doença é dinâmica, há sobreposição substancial entre pacientes com angina instável de baixo risco e pacientes com SCC. Além disso, muitos pacientes com SCC podem manifestar episódios de angina instável, tornando-se um desafio na prática clínica¹.

Como a SCC é uma entidade recém-proposta, que envolve um espectro mais amplo de pacientes com DAC, a literatura sobre seus diferentes aspectos ainda é restrita. A maioria dos dados e evidências disponíveis ainda é estudos e ensaios clínicos realizados anteriormente em pacientes com DAC estável e reavaliados quanto às implicações envolvendo pacientes com SCC¹.

3. Avaliação inicial e diagnóstico

O histórico completo é essencial para estabelecer um diagnóstico de DAC e diferenciar entre sintomas crônicos ou estáveis e sintomas agudos ou instáveis consistentes com angina. Um grande grupo de pacientes com DAC não apresenta os sintomas clássicos de angina ou dor torácica, enquanto apenas 10% a 15% dos pacientes apresentam sintomas típicos de angina⁷. Comorbidades e fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão, histórico familiar de doença cardiovascular (DCV); obesidade; estilo de vida, incluindo falta de exercícios e hábitos alimentares pouco saudáveis; e tabagismo devem ser abordados. Pacientes com suspeita de DAC devem ser submetido a exames laboratoriais (hemograma completo, níveis de hormônio tireoidiano, perfil lipídico e glicemia de jejum), eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia em repouso¹.

A avaliação não invasiva (anatômica ou funcional) ou invasiva adicional (ou seja, angiografia coronária invasiva) é recomendada a partir dos achados da avaliação inicial¹. Os testes funcionais não invasivos mais comumente usados incluem: ECG, ressonância magnética cardíaca (RMC) de estresse, ecocardiografia de estresse e topografia por emissão de pósitrons (PET). Testes anatômicos não invasivos, por sua vez,

correspondem a angiotomografia computadorizada coronariana. A decisão de prosseguir com imagens especializadas depende da estratificação de risco dos pacientes, usando o modelo de probabilidade pré-teste (PTP), que considera idade, sexo, sintomas de angina e disponibilidade no ambiente hospitalar⁸.

Esse modelo foi revisado pelas diretrizes atuais e os dados reavaliados de modelos de PTP anteriores usados em diretrizes mais antigas⁸⁻¹⁰. Orienta-se, nesse caso, que pacientes de grupos de alto risco (>85%) sejam submetidos a modalidades de diagnóstico invasivas, enquanto, pacientes de baixo risco (<15%), nenhum teste de rotina é necessário. Para pacientes no grupo de risco intermediário (15%–85%), testes não invasivos são indicados, embora nenhum recurso de imagem específico seja preferida^{1,11}. Isso se deve em grande parte à ampla disponibilidade de algumas técnicas (CCTA ou ecocardiografia de estresse) ou as baixas demandas técnicas (ECG de estresse), enquanto outros métodos são limitados em decorrência de seus requisitos técnicos e pela falta de disponibilidade (RMC ou PET)¹¹⁻¹².

3.1 Métodos de avaliação não invasiva

3.1.1 Probabilidade pré-teste (PTP) e probabilidade clínica

A avaliação da probabilidade pré-teste (PTP) é considerada essencial para submeter os pacientes a métodos diagnósticos não invasivos e/ou invasivos com segurança e eficácia. As diretrizes da ESC sobre SCC propõem integrar o PTP a um conceito mais amplo de probabilidade clínica de DAC, levando em conta que múltiplos fatores de risco cardiovascular podem atuar como modificadores de risco da estimativa do PTP^{1,13}.

Em pacientes com suspeita de DAC, a nova estratificação de risco permite reduzir a necessidade de testes não invasivos e invasivos se o PTP for <5%, enquanto pacientes com probabilidade intermediária de DAC (5 a 15%) devem ser submetidos a uma avaliação não invasiva adicional. Os pacientes não devem ser encaminhados diretamente para avaliação invasiva, a menos que testes clínicos ou não invasivos indiquem uma alta probabilidade de DAC obstrutiva^{14,15}.

3.1.2 Angiografia coronária por tomografia computadorizada (ACTC)

Nas últimas décadas, a angiotomografia computadorizada de coronárias (angioTC de coronárias) se tornou uma alternativa não invasiva de avaliação da DAC epicárdica. Os equipamentos de nova geração oferecem uma melhor qualidade de imagem, com volume de contraste e dosagem de radiação reduzidos. Dados do estudo PROMISE comprovaram a eficácia da angioTC de coronárias em pacientes com suspeita de DAC, destacando o potencial da ACTC na redução do número de angiografias coronárias invasivas desnecessárias^{16,17}.

O estudo SCOT-HEART, por sua vez, constatou, durante acompanhamento médio de 5 anos, que, além do tratamento padrão para dor torácica estável, a ACTC promovia uma redução significativa na morte cardiovascular e infarto do miocárdio não fatal em comparação ao tratamento padrão isolado, sem registrar índices significativamente maiores de angiografia coronária invasiva (ICA) ou revascularização coronária¹⁸. Evidências como essa fizeram com que as diretrizes atuais de SCC recomendassem o uso de angiotomografia computadorizada como uma ferramenta diagnóstica de primeira linha em pacientes cuja angina estável não pode ser descartada somente pela avaliação clínica¹.

Além da avaliação anatômica, também foram incluídos na prática clínica métodos derivados da ACTC, permitindo avaliar o significado funcional da DAC. A perfusão de tomografia computadorizada (TC) miocárdica de estresse apresentou um desempenho semelhante à imagem nuclear, assim como um valor diagnóstico adicional para ACTC, em comparação com reserva de fluxo fracionado (FFR) invasivo¹⁹. A reserva de fluxo fracionário derivada da tecnologia de ACC se apoia na aplicação de dinâmica de fluidos computacional a geometrias 3D extraídas de dados desse equipamento. Esse fluxo expandiu a aplicação da angioTC de coronárias para incluir o componente funcional da estenose coronariana epicárdica, além de apresentar boa precisão versus fluxo fracionado invasivo e melhor relação custo-eficácia, levando a um número reduzido de angiografias coronárias invasivas^{20,21}.

3.2 Métodos de avaliação funcional não invasiva

Avaliações funcionais não invasivas podem ser indicadas, preferencialmente, para pacientes com probabilidade clínica intermediária a alta de DAC obstrutiva, naqueles com DAC conhecida ou probabilidade de passar por revascularização. Também são recomendadas quando a ACTC fornece informações diagnósticas incertas ou inclusivas¹.

3.2.1 Ecocardiografia em repouso e esforço

A ecocardiografia padrão 2D permite avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) – que costuma ser normal em pacientes com SCC – e a estimativa da contratilidade miocárdica regional. A redução de funcionalidade do ventrículo esquerdo e/ou anormalidades locais do movimento da parede podem ser suspeitas de DAC, especialmente se o padrão hipoacínético do ventrículo esquerdo seguir o território de distribuição das artérias coronárias²². Estudos indicam que a ecocardiografia speckle tracking 2D (2D-STE) melhora de forma significativa a detecção de anormalidades regionais da motilidade da parede em pacientes com função aparentemente normal do VE, identificando pacientes de alto risco²³. Alguns estudos encontraram um alto valor prognóstico de 2D-STE em pacientes com DAC conhecida ou suspeita²⁴. Disfunção diastólica e diminuição da tensão

atrial esquerda têm sido relatadas como um sinal precoce de isquemia miocárdica e podem ser indicativas de disfunção microvascular²⁵⁻²⁷.

2.3.2 SPECT e RCM em estresse

Os exames de imagem funcional também incluem cintilografia de perfusão miocárdica por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ressonância magnética cardíaca (RMC) em estresse. Os principais benefícios dos testes funcionais são a alta precisão na detecção de DAC obstrutiva e localização de isquemia, além da eficiência para estratificação de risco de pacientes com DAC^{28,29}.

3.3 Avaliação invasiva

3.3.1 Angiografia Coronária Invasiva (ICA)

A angiografia coronariana invasiva (ICA) é considerada padrão-ouro para identificação e caracterização da estenose da artéria coronária. Porém, é um método limitado pela avaliação de uma estrutura vascular 3D como imagem bidimensional e incapacidade de identificar com precisão o significado hemodinâmico da estenose coronária intermediária. A avaliação fisiológica invasiva visa superar essas limitações, avaliando o impacto isquêmico das estenoses coronarianas^{30,31}.

3.2.2 Orientação de fisiologia de revascularização

Em pacientes com SCC, a revascularização é indicada para melhorar os sintomas de angina, reduzindo o uso de drogas antianginosas e, possivelmente, o prognóstico, diminuindo o risco de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) e aumentando a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Especificamente nas estenoses indutoras de isquemia, a revascularização guiada por fisiologia representa a pedra angular do tratamento contemporâneo de pacientes com SCC¹.

3.2.2.1 ICP guiada por FFR

O melhor índice validado para avaliar a significância hemodinâmica de uma estenose coronariana é o FFR³². Estudos randomizados controlados analisaram o uso de FFR na avaliação funcional da gravidade da lesão, sendo os resultados do estudo DEFER³³ um dos exemplos de demonstração da segurança e eficácia (15 anos de acompanhamento) do FFR na intervenção coronária percutânea (ICP) diferida em estenose com FFR >0,75. Também foi demonstrado que o FFR na angiografia coronária de pacientes com SCC altera a estratégia de revascularização de terapia médica para revascularização com ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) em >40% dos pacientes³⁴.

O estudo FAME avaliou pacientes com doença arterial coronariana multiarterial submetidos a ICP, identificando que a ICP guiada por FFR reduziu o desfecho composto de morte, infarto do miocárdio e revascularização repetida em 24 meses, em comparação à ICP guiada por angiografia e redução no recurso utilizado^{35,36}. Em pacientes com SCC, o estudo FAME II observou que em lesões com FFR <0,80, a ICP guiada por FFR e terapia médica otimizada promoveu uma incidência cumulativa de morte, infarto do miocárdio e revascularização urgente 3 vezes menor em comparação à terapia médica otimizada isolada³⁷. O período de acompanhamento de 3 e 5 anos do FAME II comprovou os benefícios da ICP guiada por FFR e terapia médica otimizada versus terapia médica otimizada isolada, registrando índices significativamente menores de revascularização urgente, infarto do miocárdio e morte^{38,39}.

3.2.2.2 CABG guiada por FFR

Normalmente, a CABG é realizada por meio da ICA, com base na estimativa visual da gravidade da estenose. A CABG guiada por FFR permanece em avaliação. Estudos clínicos e retrospectivos revelam que em pacientes submetidos a CABG, a estratégia guiada por FFR pré-operatória corresponde a um número reduzido de anastomoses de enxerto e mais elevado de perviedade do enxerto em relação à abordagem guiada por ICA⁴⁰. Em 6 anos de acompanhamento, a CABG guiada por FFR registrou índices menores de morte geral e infarto do miocárdio⁴⁰. O estudo prospectivo IMPAG⁴⁴, por sua vez, demonstrou um alto nível de patência (97%) para enxertos colocados em artérias coronárias com FFR inferior a 0,78.

3.2.2.3 Gradiente de pressão de retração (PPG)

O PPG foi criado com o objetivo de quantificar a distribuição espacial das resistências epicárdicas e discriminar entre aterosclerose epicárdica focal e difusa⁴⁵. Quanto maior o índice PPG, mais focal é a DAC e quanto menor o índice PPG, mais difuso é a DAC. Esse índice pode auxiliar na tomada de decisão clínica sobre a estratégia de revascularização, uma vez que as DAC difusas costumam ser tratadas com terapia médica otimizada ou encaminhadas para CABG, enquanto as lesões focais são tratadas por ICP⁴⁶.

3.3 Revascularização invasiva guiada por imagem

A imagem intravascular (IV) melhorou de forma significativa os métodos de ICP e implantação de stents, sendo a tomografia de coerência óptica (OCT) e o ultrassom intravascular (IVUS) as ferramentas mais utilizadas. A OCT oferece melhor resolução espacial, mas menor penetração do que o IVUS, sendo benéfica em circunstâncias que exigem definição de pequenos detalhes, como trombo, dissecção de borda, ruptura e erosão da placa, avaliação de cálcio. O IVUS, por sua vez, é mais utilizado nos casos de vasos maiores, lesões aorta-ostiais e quando uma maior penetração é necessária⁴⁷. Atualmente, o IVUS é indicado para avaliar a gravidade da

estenose principal esquerda desprotegida. Além disso, tanto IVUS quanto OCT são recomendados para orientar e otimizar o implante de stent, especialmente em lesões coronárias complexas⁴⁸.

3.4 PCI guiado por ACTC

A ACTC pode detectar a aterosclerose em um estágio muito precoce, oferecendo dados sobre a extensão da DAC e as características da placa²⁰. Um problema comum na revascularização coronariana baseada apenas na angiografia convencional é a avaliação imprecisa do comprimento da lesão, a eventos adversos após colocação de stent. A análise da ACTC fornece informações importantes, como diâmetro mínimo do lúmen, capaz de mostrar a gravidade da lesão, e o diâmetro do vaso de referência, facilitando a escolha correta do diâmetro do stent. A ACTC também permite caracterizar placas de forma qualitativa e quantitativa, orientando melhor a revascularização. Placas de alto risco também são localizadas, especialmente as não calcificadas com baixa atenuação, com calcificações irregulares ou com remodelação positiva e aumento do índice de remodelação⁴⁹.

A combinação de TC e reserva de fluxo fracionada derivada da angiografia por TC (FFRCT), avaliando anatomia e fisiologia, por sua vez, pode desempenhar um papel importante tanto na estratificação de risco quanto no planejamento do procedimento⁵⁰. O planejador FFRCT é na verdade uma nova abordagem para prever os resultados do ICP, nos casos de FFR pós-ICP, simulando alterações luminais produzidas por ICP e calculando as pressões coronárias por meio da geometria stent modificada. Dessa forma, a cardiologia intervencionista poderia prever o benefício de uma determinada estratégia de ICP⁵¹. Uma nova abordagem para a revascularização a ICP guiadas por TC é a integração da ACTC com um software de visualização 3D, tecnologia que promove tridimensionalidade à angiografia convencional e permite visualizar a carga aterosclerótica em toda a árvore coronária⁵².

4. Isquemia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA)

Cerca de 30 a 70% dos pacientes com angina e/ou sinais de isquemia submetidos à coronariografia apresentam DCA não obstrutiva. A INOCA é diagnosticada com sinais ou sintomas de isquemia, mas ausência de estenose da artéria coronária > 50% DS ou com FFR <0,80^{53,54}. Nas diretrizes da ESC sobre SCC, o teste recomendado para angina é o não invasivo¹. Em pacientes sem DAC obstrutiva e ACTC e/ou sem isquemia regional reversível no teste funcional, a INOCA deve ser considerada e outros testes não invasivos e invasivos devem ser realizados⁵⁴.

O diagnóstico não invasivo de INOCA se apoia na interrogação da função vasomotora coronariana, medindo o fluxo sanguíneo miocárdico regional e global em repouso e durante o estresse, a resistência microvascular e a reserva de fluxo coronariano, calculada como a razão entre

o fluxo sanguíneo miocárdico absoluto em repouso e hiperêmico. A PET-CT, a RM cardíaca e a TC dinâmica de perfusão miocárdica são limitadas, principalmente pela disponibilidade reduzida e pelo longo pós-processamento⁵⁵.

A ecocardiografia com doppler na artéria descendente anterior esquerda depende do operador e limitada pela janela acústica limitada. Porém, a avaliação da perfusão demanda sensibilidade para diagnosticar as contribuições relativas da doença epicárdica e microvascular para a redução do fluxo sanguíneo miocárdico. Alguns pacientes com propensão a síndromes de dor torácica vasoespástica também podem apresentar achados normais nos testes farmacológicos e de esforço. A acetilcolina pode ser administrada apenas durante testes invasivos. Nesse caso, a avaliação diagnóstica completa para INOCA requer angiografia invasiva⁵⁵.

5. Métodos de tratamento

Um aspecto essencial do manejo do paciente com SCC é a importância do controle dos fatores de risco – tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e fatores do estilo de vida –, visando, com isso, reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico geral¹. Evidências consideram que o método mais eficaz para conseguir isso é uma combinação de abordagens comportamentais e farmacológicas, o que inclui a prática regular de exercícios físicos, capaz de diminuir significativamente os fatores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, resistência insulínica e lipídios no sangue^{56,57}.

Em meta-análise, Hopper et al⁵⁸ identificaram a superioridade das abordagens não medicamentosas em comparação com as medicamentosas na prevenção do diabetes, sem grande aumento na mortalidade cardiovascular geral ou infarto do miocárdio. Além disso, estudos têm continuamente comprovado a relação existente entre obesidade e o risco aumentado de manifestação de eventos cardiovasculares. Assim, tanto a redução do peso corporal quanto a adoção de hábitos alimentares saudáveis são responsáveis pela diminuição de desfechos clínicos desfavoráveis, eventos cardiovasculares e mortalidade^{59,60}.

5.1 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa da angina crônica é composta por drogas que retardam a progressão da doença, reduzem os eventos cardiovasculares, melhoram os sintomas e, conseqüentemente, a qualidade de vida, fato elucidado por evidências sobre redução dos casos de angina, mas não tão claro sobre a diminuição de desfechos clínicos desfavoráveis, como mortalidade, infarto do miocárdio e necessidade de intervenções de revascularização. Considerando as diferenças dos resultados obtidos em pesquisas sobre o tratamento de SCC, é possível verificar que a terapêutica

farmacológica da doença exige uma avaliação profissional criteriosa, com o objetivo de encontrar a solução mais eficaz⁶¹.

5.1.1 Betabloqueadores

São os medicamentos mais comumente usados para o tratamento da angina. Os betabloqueadores exercem uma ação antianginosa, bloqueando o receptor β_1 adrenérgico e, com isso, reduzindo a frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, tensão da parede ventricular esquerda e pressão arterial. Ao diminuir a frequência cardíaca, a duração da diástole aumenta, melhorando a perfusão coronária⁶². Os mecanismos acima melhoram o equilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio e aumentam o limiar de aparecimento de angina. Os betabloqueadores melhoram o prognóstico, além dos sintomas antianginosos, em pacientes com história de infarto do miocárdio ou disfunção ventricular esquerda⁶³.

As diretrizes da American Heart Association (AHA) e da ESC reconhecem a importância dessa classe de medicamentos e recomendam seu uso na linha de frente do tratamento da angina, mesmo em pacientes sem histórico de infarto do miocárdio ou disfunção ventrículo esquerdo. Porém, nessa última população, ainda não existem evidências claras sobre seus benefícios prognósticos^{10,64}. Estudos randomizados sobre o uso de betabloqueadores na angina estável não indicaram melhora na sobrevida. Ao analisarem essa questão no ASIST – um estudo multicêntrico randomizado controlado por placebo envolvendo pacientes com isquemia assintomática ou minimamente sintomática – Pepine et al⁶⁵ observaram que o atenolol reduziu significativamente o *endpoint* primário composto – morte, ressuscitação de taquicardia/fibrilação ventricular, hospitalização por angina instável, infarto do miocárdio não fatal e piora da angina. Esse resultado foi obtido, principalmente, pela redução na frequência de angina, sem diferença na mortalidade.

Conduzido por Fox et al⁶⁶, no estudo TIBET indivíduos com doença cardíaca isquêmica estável foram randomizados para atenolol, nifedipina ou uma combinação das duas drogas. Os pesquisadores não encontraram diferenças significativas na mortalidade ou em outros desfechos (infarto do miocárdio não fatal, necessidade de revascularização cirúrgica ou angioplastia coronária) entre os 3 tipos de medicamentos administrados. No estudo APSIS, Rehnqvist et al⁶⁷, por sua vez, avaliaram os efeitos do metoprolol em comparação ao verapamil em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável. Os resultados não apresentaram diferenças na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

Na meta-análise de Shu et al⁶⁸, sobre o uso de betabloqueadores em pacientes com diagnóstico de doença cardíaca isquêmica estável, não foi observado nenhum benefício relacionado à mortalidade em pacientes com ou sem infarto do miocárdio prévio. Resultado semelhante foi registrado por Bangalore et al⁶⁹, na análise observacional do estudo REACH, que não

registrou benefício dos betabloqueadores na sobrevivência de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável, sem histórico prévio de infarto prévio. Por outro lado, a terapia com betabloqueadores foi associada a efeitos adversos e a um aumento não significativo nas taxas de hospitalização.

Em estudo posterior, Bangalore et al⁷⁰ analisaram os dados obtidos nos estudos REACH e CHARISMA – uso de clopidogrel para alto risco aterotrombótico e estabilização isquêmica, gerenciamento e prevenção – não encontrando diferenças na mortalidade com a terapia com betabloqueadores em pacientes com histórico prévio de infarto do miocárdio. Os resultados sobre o potencial restrito dos betabloqueadores são justificados pela melhora global no tratamento da SCC, incluindo reperfusão, prevenção secundária – correspondente à administração concomitante de drogas como aspirina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas – e mudanças no estilo de vida. Com isso, as diretrizes da ESC de 2013 decidiram excluir os betabloqueadores da lista de tratamentos que melhoram o prognóstico em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

5.1.2 Nitratos

Considerados uma das drogas mais antigas usadas no tratamento da angina, os nitratos orgânicos aumentam a distribuição de óxido nítrico para o músculo liso vascular, promovendo a diminuição da entrada de cálcio nas células e aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico, que estimulam a vasodilatação. Causam, principalmente, venodilatação, levando à redução da pré-carga e da pressão sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, diminuindo, com isso, o estresse da parede ventricular esquerda e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Os nitratos também contribuem com a vasodilatação coronariana e, conseqüentemente, com a redistribuição do fluxo sanguíneo para o miocárdio isquêmico⁷¹.

Assim como os bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores, os nitratos são bastante eficazes na melhora dos sintomas da angina. Porém, seu uso frequente é limitado pelo possível desenvolvimento de taquifilaxia. Essa limitação foi abordada com o desenvolvimento de preparações farmacêuticas e regimes de dosagem que permitem intervalos sem nitrato de 8 a 10 horas todos os dias. Existem várias preparações de nitrato para o tratamento da angina, como as de ação rápida, como nitratos ou sprays sublinguais, usadas para alívio imediato dos sintomas. Preparações de longo prazo, como mononitrato de isossorbida ou dinitrato de isossorbida, são frequentemente usadas na profilaxia da angina⁷¹. As diretrizes da AHA e ESC recomendam o uso de nitratos de ação prolongada como agentes de segunda linha após administração de betabloqueadores ou quando eles são contraindicados^{10,64}.

Embora estudos tenham identificado os benefícios dos nitratos na melhoria da capacidade de exercício e na redução dos episódios de angina, ainda são necessários estudos sobre o impacto da nitroglicerina em

desfechos clínicos complexos. Considera-se que os nitratos tenham um impacto mínimo no prognóstico a longo prazo, com base nos dados dos estudos GISSI-3⁷² e ISIS-4⁷³ conduzidos em pacientes com infarto do miocárdio. Esses estudos, no entanto, não identificaram um benefício na mortalidade com a administração crônica de nitrato. Atualmente, os nitratos são recomendados para o manejo da crise de angina e para reduzir a frequência dos episódios, em virtude do baixo custo e da ausência de efeitos colaterais graves. A reação adversa mais frequente é dor de cabeça⁷⁴.

5.1.3 Bloqueadores dos canais de cálcio

Como o próprio nome indica, os bloqueadores dos canais de cálcio (BBC) bloqueiam o receptor de cálcio do tipo L, resultando na redução do influxo de cálcio na célula. Os BBCs di-hidropiridínicos, tradicionalmente representados pela nifedipina, atuam principalmente na vascularização sistêmica e coronariana, para produzir vasodilatação com conseqüente diminuição da pós-carga. Os efeitos periféricos (vasodilatação) do grupo di-hidropiridínicos são mais evidentes do que os efeitos cardíacos (cronotrópico negativo e dromotrópico negativo). Os medicamentos do grupo não diidropiridínico, como o diltiazem e o verapamil, por sua vez, produzem efeito inotrópico negativo e cronotrópico negativo mais pronunciados e vasodilatação sistêmica menos intensa⁷⁵.

Em relação a sua ação antianginosa, vários estudos identificaram a eficácia dos BBCs na redução dos sintomas da angina, sendo indicados como terapia de segunda linha após os betabloqueadores, juntamente com os nitratos^{10,64}. Porém, são a terapia de escolha para pacientes com vasoespasma coronário ou angina de Prinzmetal⁷⁵.

A quantidade de estudos sobre o papel dos BBCs no prognóstico a longo prazo é baixa. O estudo randomizado ACTION⁷⁶, por exemplo, examinou o uso de nifedipina de ação prolongada em pacientes com DAC conhecida, comparado ao placebo, e não identificou aumento da mortalidade por taquicardia reflexa associada ao uso prolongado de agentes diidropiridínicos. Também não foi observada redução da mortalidade com o uso de nifedipina. Nesse estudo, 80% dos pacientes, dos 2 grupos avaliados, tomaram betabloqueadores e 50% nitratos, o que poderia explicar a falta de benefício com a nifedipina⁷⁶.

Na meta-análise de Bangalore et al⁷⁷, que analisou 15 estudos, incluindo o ACTION, foi comparado o uso de diidropiridínicos e não diidropiridínicos. Os resultados não identificaram nenhum benefício relacionado à mortalidade com SSC, na registraram a boa segurança dessa classe medicamentosa.

5.1.4 Trimetazidina e nicorandil

Além de aumentar a tolerância celular à isquemia, por meio da inibição do metabolismo dos ácidos graxos, trimetazidina estimula o metabolismo da glicose. Dados de uma meta-análise de 23 estudos permitiram concluir que o medicamento é eficaz na redução da ocorrência de isquemia induzida por estresse no eletrocardiograma⁷⁸. A trimetazidina é recomendada como agente de segunda linha pelas diretrizes europeias, no entanto não é recomendada nos Estados Unidos^{10,64}. O nicorandil, por sua vez, exerce um efeito antianginoso por vasodilatação, estimulando os canais de potássio. Assim como a trimetazidina, a droga é reconhecida pelas diretrizes europeias¹⁰.

5.1.5 Medicamentos mais atuais

5.1.5.1 Ranolazina

Agente antianginoso pertencente à classe dos moduladores metabólicos, a ranolazina ainda não tem um mecanismo de ação totalmente na angina. Considera-se, nesse caso, que o medicamento bloqueia as correntes de sódio no miocárdio isquêmico, reduzindo o cálcio intracelular e, conseqüentemente, a demanda de oxigênio. A ranolazina não afeta a frequência cardíaca ou a pressão arterial⁷⁹.

Sua eficácia antianginosa foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, sendo usada como monoterapia e em combinação com outras drogas. As diretrizes americanas e europeias a recomendam caso os sintomas não sejam bem controlados com os betabloqueadores, BBCs ou nitratos ou se a hipotensão e a bradicardia limitarem o uso dessas drogas^{10,64}. A propensão de a ranolazina prolongar o intervalo QT corrigido (QTc), embora sem aumento de arritmias malignas ou mortes arritmicas, aliada a interações farmacológicas, contribuiu para limitar sua adoção.

Muitos estudos confirmaram a eficácia da ranolazina na redução dos sintomas e no tempo de exercício livre de angina. O estudo *Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina* (MARISA), por exemplo, avaliou sua eficácia em pacientes com angina de estresse tratados, com nitratos, antagonistas do cálcio e betabloqueadores⁸⁰. Durante o teste de esforço, os pacientes tratados registraram aumento significativo da duração do esforço e do tempo para início da angina e da subsidência do segmento ST. O estudo *Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina* (CARISA) verificou se ranolazina era capaz de melhorar o tempo total de exercício de pacientes com sintomas de angina crônica e manifestação de angina e isquemia, após cargas de trabalho reduzidas, apesar da suposição de dosagens padrão de atenolol (50 mg), amlodipina (5 mg) ou diltiazem (180 mg)⁸¹.

Realizado com seguimento de 12 semanas, o CARISA envolveu 823 adultos com angina crônica sintomática, que foram randomizados para

receber placebo ou duas dosagens diferentes de ranolazina (750 mg ou 1000 mg × 2/dia). Nos pacientes tratados com 2 doses de ranolazina, a duração do exercício aumentou em 115,6s em comparação aos 91,7s em pacientes no grupo placebo. O medicamento também reduziu os episódios de angina e o uso de nitroglicerina⁸¹. Em análise *post hoc*, o grupo tratado com ranolazina 750 e 1.000 mg apresentou redução da hemoglobina glicosilada de 0,48% e de 0,70%, respectivamente, em relação ao placebo⁸².

Durante o ensaio *Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina* (ERICA), foi verificada a eficácia da ranolazina no tratamento crônico de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável e com histórico de pelo menos três ataques de angina/semana. No grupo tratado foi destacada a redução na frequência de crises de angina e redução no uso de nitratos sublinguais⁸³.

No entanto, dados sobre a redução da mortalidade com ranolazina ainda não foram registrados. Buscando avaliar o papel do medicamento em pacientes com SCC, o estudo MERLIN-TIMI 36 não encontrou melhora no *endpoint* composto – morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou isquemia recorrente⁸⁴. Wilson et al⁸⁵ realizaram a análise de um subgrupo de pacientes com histórico de doença cardíaca isquêmica estável e observaram uma redução no desfecho primário – impulsionada, principalmente, por uma menor isquemia recorrente –, mas sem registro de alteração na mortalidade ou na ocorrência de infarto do miocárdio.

No estudo randomizado multicêntrico RIVER-PCI, conduzido com pacientes tratados por ICP, mas com revascularização incompleta, a ranolazina não promoveu nenhum benefício relacionado à redução do risco do desfecho combinado de revascularização para isquemia ou internação por angina⁸⁶.

5.1.5.2 Ivabradina

A ivabradina é o único medicamento pertencente à classe dos inibidores do nó sinusal aprovado para uso clínico. Atua pela inibição da corrente tardia de sódio, que controla a despolarização diastólica espontânea das células do nó sinusal. O estudo BEAUTIFUL avaliou a eficácia do medicamento na redução da mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com DAC e disfunção sistólica ventricular esquerda. Entre 2004 e 2006, 10.917 pacientes com DAC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram incluídos. A ivabradina não teve efeito no *endpoint* primário composto⁸⁷.

Porém, no subgrupo de pacientes com frequência cardíaca em repouso >70 bpm, a ivabradina reduziu significativamente a incidência de desfechos secundários de internação por infarto do miocárdio fatal e não fatal e revascularização coronária. Os resultados mais significativos foram obtidos no subgrupo de pacientes com angina de esforço limitante (13,8%). Nesse grupo, o medicamento diminuiu também de forma significativa o desfecho

primário de morte cardiovascular, hospitalizações por infarto do miocárdio fatal e não fatal ou insuficiência cardíaca⁸⁷.

Esses dados, no entanto, não foram confirmados pelo estudo randomizado *Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I₁ Inhibitor in Patients with Coronary Artery Disease* (SIGNIFY), realizado com pacientes com DAC estável e frequência cardíaca em repouso > 70 bpm na ausência de disfunção ventricular. O estudo avaliou 19.102 pacientes e o desfecho primário foi uma combinação de morte por causas cardiovasculares e infarto do miocárdio. A ivabradina não reduziu o desfecho primário durante um acompanhamento médio de 27,8 meses, não registrando melhora significativa na angina em pacientes com SCC >II, mas sim um aumento na incidência do desfecho primário deste subgrupo. A ivabradina não está aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da angina⁸⁸.

5.1.6 Medicamentos não antianginosos

Além das terapias de controle dos sintomas, medicamentos que melhoram o prognóstico, como antitrombóticos e estatinas, exercem um importante papel central na população com doença cardíaca isquêmica estável, que apresenta um alto risco de eventos cardiovasculares, especialmente se em seu histórico constar um infarto do miocárdio prévio ou uma revascularização por SCC⁸⁹.

A terapia antiplaquetária é essencial para pacientes com doenças cardiovasculares, sendo tradicionalmente representada pela aspirina⁹⁰. Visando avaliar a importância da terapia antiplaquetária em doença cardíaca isquêmica estável pós-infarto, o estudo PEGASUS selecionou pacientes com baixo risco hemorrágico, adicionando o uso de ticagrelor (60 mg) depois de 1 a 3 anos do evento agudo. Os resultados indicaram que 10000 pacientes deixaram de sofrer 42 eventos cardiovasculares/ano. No entanto, 31 episódios de hemorragias major TIMI forma registrados por ano⁹¹.

O estudo COMPASS, por sua vez, comparou 3 tipos de antitrombóticos em pacientes com doença coronariana – infarto do miocárdio anterior, angina, revascularização coronária percutânea ou cirúrgica prévia –, sendo eles: rivaroxabana 2,5 mg (2x ao dia) e AAS; rivaroxoban 5 mg (2x ao dia); e somente AAS. Uma redução significativa no desfecho primário combinado – morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral – foi observado no grupo AAS /rivaroxabana (347 de 8313 vs. 460 de 8261). Porém, também foi registrado um aumento do sangramento desse tratamento em relação ao uso do AAS sozinho, mas com benefício clínico favorável à terapia dupla e redução da mortalidade⁹².

A inflamação sistêmica tratada com um anticorpo monoclonal anti-interleucina 1 β reduziu de forma significativa os eventos cardiovasculares. O uso de canakinumabe versus placebo foi alvo de teste do estudo CANTOS, realizado com pacientes pós-infarto do miocárdio e níveis de PCR >2 mg/dL.

Os resultados indicaram uma redução na ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em um período de acompanhamento de 5 anos⁹³.

Entre as intervenções farmacológicas e não farmacológicas capazes de alterar o prognóstico da doença cardíaca isquêmica estável, destacam-se os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o controle do diabetes, a cessação do tabagismo, o controle do peso e a redução do colesterol pelas estatinas. Em relação às estatinas, dados de um estudo destacaram uma redução significativa de eventos cardiovasculares em pacientes com histórico de infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral prévio ou doença arterial periférica com o uso de Evolocumab, um inibidor da PCSK9. O uso do medicamento foi comparado ao de placebo em pacientes já em tratamento com altas doses de estatina, demonstrando o benefício de atingir níveis baixos de colesterol LDL⁹⁴.

Associada a um pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, a hiperuricemia, de acordo com evidências, também exerce um impacto negativo na cardiopatia isquêmica, por meio de um mecanismo de aumento do estresse oxidativo e consequente disfunção endotelial. Nesse caso, estudos demonstraram que a administração de alopurinol é capaz de diminuir os sintomas da angina e aumentar a capacidade de exercício⁹⁵.

Referências

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ Heart J*. 2019;41:407–477.
2. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: Insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020;41:347–356.
3. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018;40(18):1426–1435.
4. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–1207.
5. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, et al. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:56–63.

6. Lüscher TF. Chronic coronary syndromes: Expanding the spectrum and natural history of ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2020;41:333–336.
7. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:574–575.
8. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316–1330.
9. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: Re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: Insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:574–581.
10. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
11. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39:3322–3330.
12. Nakazato R, Berman DS, Alexanderson E, Slomka P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med*. 2013;5:35–46.
13. Gibbons RJ, Miller TD. Declining accuracy of the traditional diamond-forrester estimates of pretest probability of coronary artery disease: time for new methods. *JAMA Intern Med*. 2021;181:579–580.
14. Di Carli MF, Gupta A. Estimating pre-test probability of coronary artery disease: battle of the scores in an evolving CAD landscape. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1401–1404.
15. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021;42:1401–1411.
16. Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:191–202.

17. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291–1300.
18. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallelgroup, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383–2391.
19. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2012;33:67–77.
20. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2233–2241.
21. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015;36:3359–3367.
22. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539–542.
23. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:58–65.
24. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:644–651.
25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–1360.

26. Keulards DCJ, Bouwmeester S, de Vos AMJ, et al. High microvascular resistance and reduced left atrial strain in patients with coronary microvascular dysfunction: the micro-strain study. *Int J Cardiol.* 2021;333:21–28.
27. Gallinoro E, Paolisso P, Candreva A, et al. Microvascular dysfunction in patients with type II diabetes mellitus: invasive assessment of absolute coronary blood flow and microvascular resistance reserve. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:765071.
28. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a metaanalysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39:3322–3330.
29. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:593–604.
30. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2816–2821.
31. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334:1703–1708.
32. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1208–1217.
33. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36:3182–3188.
34. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:248–255.
35. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–224.

36. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:177–184.
37. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
38. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation). *Circulation*. 2018;137:480–487.
39. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1853–1860.
40. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013;128:1405–1411.
44. Glineur D, Grau JB, Etienne PY, et al. Impact of preoperative fractional flow reserve on arterial bypass graft anastomotic function: the IMPAG trial. *Eur Heart J*. 2019;40:2421–2428.
45. Mizukami T, Sonck J, Gallinoro E, et al. Duration of hyperemia with intracoronary administration of papaverine. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018562.
46. Collet C, Sonck J, Vandeloos B, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1772–1784.
47. Koskinas KC, Ughi GJ, Windecker S, Tearney GJ, Raber L. Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur Heart J*. 2016;37:524–535.
48. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
49. Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur*

Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:120–129.

50. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145–1155.

51. Bom MJ, Schumacher SP, Driessen RS, et al. Non-invasive procedural planning using computed tomography-derived fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:614–622.

52. Collet C, Sonck J, Leipsic J, et al. Implementing coronary computed tomography angiography in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1846–1855.

53. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426–1435.

54. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, 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*. 2020;41:3504–3520.

55. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625–2641.

56. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med*. 2016;67:467–486.

57. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:443–453.

58. Hopper IK, Billah B, Skiba MA, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with impaired glucose tolerance: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Circulation*. 2010;122(21):A15435.

59. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, et al. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1172–1187.

60. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3:280–287.
61. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22:499–510.
62. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:536–544.
63. Bauters C, Lemesle G, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lamblin N. Prognostic impact of b-blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart.* 2014;100:1757–1761.
64. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/ AHA/ ACP/ AATS/ PCNA/ SCAI/ STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44–e164.
65. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation.* 1994;90:762–768.
66. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J.* 1996;17:96–103.
67. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APStIS). *Eur Heart J.* 1996;17:76–81.
68. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:330–341.
69. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. Reach Registry Investigators FT. b-Blocker use and clinical outcomes in

stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340–1349.

70. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. b-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872–881.

71. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*. 2010;18: 190–197.

72. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:337–344.

73. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669–685.

74. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011;146:4–12.

75. Kohli RS, Rodrigues EA, Hughes LO, Lahiri A, Raftery EB. Sustained release verapamil, a once daily preparation: objective evaluation using exercise testing, ambulatory monitoring and blood levels in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:615–621.

76. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849–857.

77. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:356–365.

78. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD003614.

79. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006; 113:2462–2472.

80. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375–1382.
81. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al; Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309–316.
82. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27:42–48.
83. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L, Investigators E. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566–575.
84. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775–1783.
85. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1510–1516.
86. Weisz G, Gènèreux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:136–145.
87. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807–816.
88. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091–1099.

89. Keach JW, Yeh RW, Maddox TM. Dual antiplatelet therapy in patients with stable ischemic heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:5.
90. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet therapy for secondary prevention of vascular disease complications. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:56.
91. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791–1800.
92. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205–218.
93. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–1131.
94. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.
95. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology.* 2018;57(1):i47–i50.