

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Isquemia e Angina com Artérias Coronárias Não Obstrutivas: Uma Revisão Atualizada

Ischemia and Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries: An Updated Review

Yago Santana de Oliveira^{1*}, Marcelo Góes Alves da Silva¹,
Ramon Lima Machado de Santana¹

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Yago Santana de Oliveira
ysoliveira4@gmail.com

Received: June 18, 2024

Revised: July 20, 2024

Accepted: August 25, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Angina com artérias coronárias não obstrutivas (ANOCA) e isquemia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA) representam entidades clínicas que desafiam as abordagens tradicionais de diagnóstico e manejo da doença arterial coronariana. Estas condições são causadas por anormalidades estruturais e funcionais da microcirculação coronária, incluindo disfunção endotelial, inflamação e espasmo coronário, que resultam em isquemia miocárdica ou dor torácica anginosa, na ausência de estenoses significativas nas artérias epicárdicas. Este artigo revisa as bases fisiopatológicas da ANOCA e INOCA, destacando os mecanismos subjacentes, os desafios no diagnóstico, os avanços nos testes funcionais e as opções terapêuticas mais atuais. Também abordamos o papel de novas técnicas diagnósticas e a importância de uma abordagem multidisciplinar para o manejo de pacientes.

Palavras-chave: Angina; Isquemia Miocárdica; ANOCA; INOCA; Disfunção Microvascular Coronariana; Testes Funcionais.

Angina with non-obstructive coronary arteries (ANOCA) and ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA) represent clinical entities that challenge traditional approaches to the diagnosis and management of coronary artery disease. These conditions are caused by structural and functional abnormalities of the coronary microcirculation, including endothelial dysfunction, inflammation, and coronary spasm, which result in myocardial ischemia or anginal chest pain in the absence of significant epicardial stenoses. This article reviews the pathophysiological basis of ANOCA and INOCA, highlighting the underlying mechanisms, diagnostic challenges, advances in functional testing, and the latest therapeutic options. We also discuss the role of new diagnostic techniques and the importance of a multidisciplinary therapeutic approach in the management of patients.

Keywords: Angina; Myocardial Ischemia; ANOCA; INOCA; Coronary Microvascular Dysfunction; Functional Tests.

A angina do peito é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada com atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de

nitroglicerina e derivados. Acomete portadores de doença arterial coronariana (DAC) com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica, em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão não controlada e pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial.¹

Podendo cursar com angina, a isquemia miocárdica é determinada por um desequilíbrio entre o estado de consumo energético do miocárdio e a oferta de oxigênio pelo fluxo sanguíneo coronário. Isto se deve a várias condições; em particular, doença obstrutiva epicárdica por aterosclerose, disfunção microvascular coronária, inflamação e vasoespasmos contribuem para a fisiopatologia multifacetada e complexa da doença cardíaca isquêmica.²

Com o avanço da tecnologia e com o advento de novos estudos sobre o assunto, a fisiopatologia da doença microvascular e novos testes funcionais trazem à tona o protagonismo de conceitos de doenças já conhecidas. A ANOCA (do inglês, *angina with open coronary arteries* - angina com artérias coronárias não obstrutivas) e INOCA (do inglês, *ischemia with no obstructive coronary artery disease* - isquemia com artérias coronárias não obstrutivas) são duas entidades que compõem o conjunto de anormalidades funcionais e estruturais da disfunção/doença microvascular coronariana (DMC).

Geralmente, a DMC é classificada como disfunção microvascular na ausência de DAC obstrutiva, em doenças miocárdicas, ou pode estar presente na DAC obstrutiva ou iatrogênica, como pós-revascularização percutânea.^{3,4} Diante disso, se antes exigia-se a presença de doença macrovascular como condição *sine qua non* para a definição de síndromes coronarianas crônicas, agora inclui-se a DMC como um fator também prevalente e que pode caracterizar todo o espectro da síndrome coronariana crônica.⁵

Estudos indicam que até 70% dos pacientes submetidos à angiografia invasiva não apresentam doença arterial coronariana obstrutiva.⁶ Este

percentual pode variar conforme o contexto clínico da indicação da angiografia. Destes pacientes, a maior parte é do sexo feminino (50 a 70% dos casos), ao passo que os homens representam cerca de 30% a 50% dos que exibem coronariografia sem achados obstrutivos.⁷

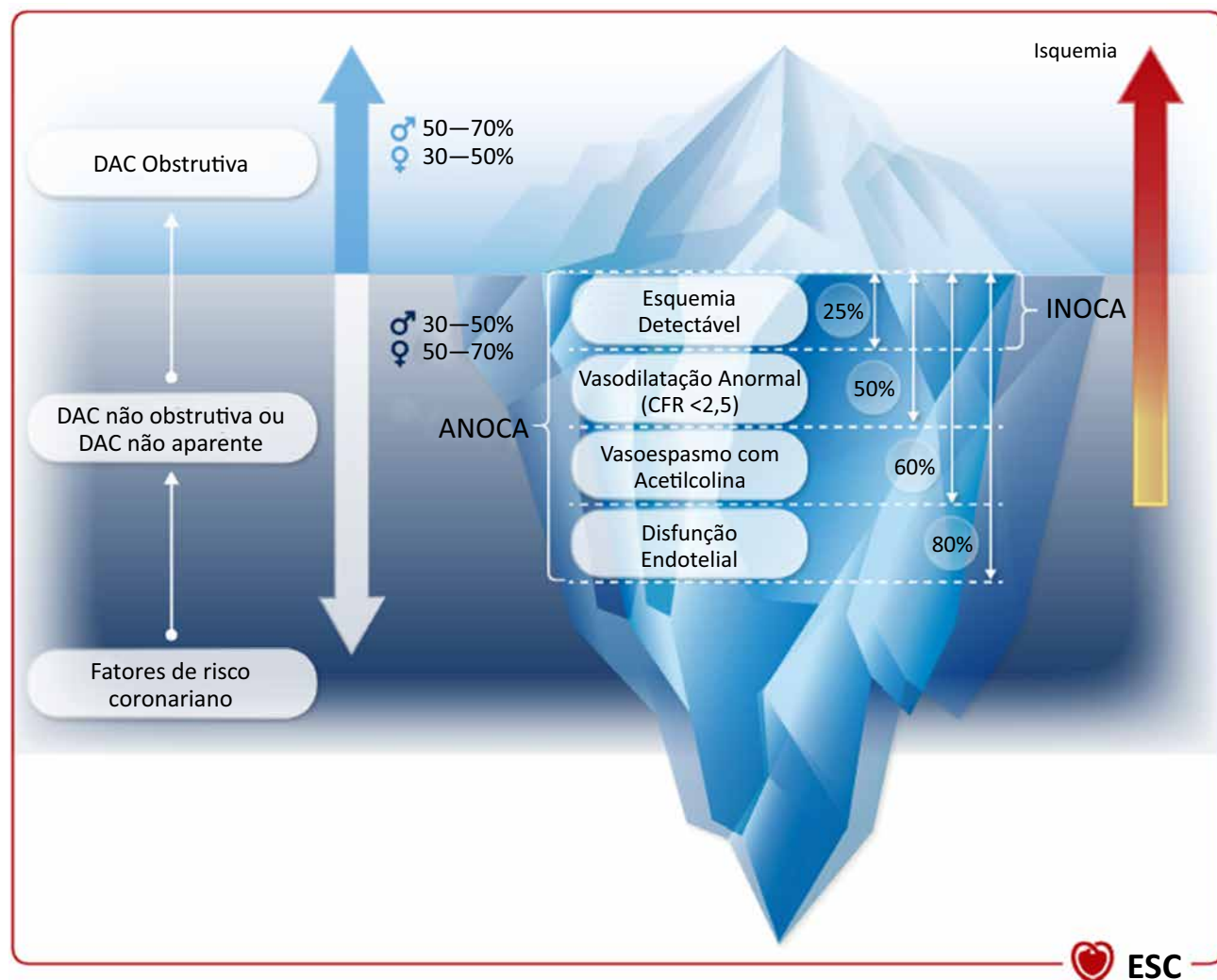
Fisiopatologia

Através do teste invasivo utilizando a acetilcolina ou a adenosina, podemos identificar os seguintes tipos da DMC: disfunção endotelial com vasodilatação prejudicada; angina vasoespástica epicárdica; angina vasoespástica microvascular; combinações de mecanismos supracitados; e a resposta ambígua, ou seja, presença de sintomas anginosos sem que seja identificado seu mecanismo. A disfunção microvascular é uma característica da INOCA, sendo esta integrante do grupo da ANOCA (Figura 1), conforme as diretrizes para o manejo de síndromes coronarianas crônicas do ESC 2024.⁸

O espasmo epicárdico (angina vasoespástica epicárdica) geralmente não está associado a fatores de risco tradicionais, exceto ao tabagismo. Acredita-se que esse tipo de vasoespasmos seja causado por dois mecanismos principais: disfunção endotelial e hiperreatividade das células musculares lisas. Esses mecanismos respondem de maneira diferente aos estímulos do sistema nervoso autônomo, dependendo se os estímulos são do sistema simpático (como exercícios ou um teste de estimulação fria) ou se os estímulos são do sistema parassimpático e provocam uma resposta exacerbada (por exemplo, espasmos noturnos).⁹

A angina microvascular é proveniente de alterações estruturais ou funcionais e/ou vasoconstrição anormal das arteríolas coronárias. As alterações vasculares estão associadas a remodelamento microvascular, não incluindo, necessariamente, placas de ateroma. Estão relacionadas a fatores de risco, como diabetes, hipertensão e insuficiência renal, ou evidência de aterosclerose epicárdica difusa.¹⁰

Figura 1. Prevalência das características da doença em pacientes com ANOCA/INOCA encaminhados para teste funcional coronariano invasivo.



Adaptado de ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2024;45(36):3415-3537. Figure 12. Prevalence of disease characteristics in patients with ANOCA/INOCA referred for invasive coronary functional testing. ANOCA: angina with open coronary arteries - angina com artérias coronárias não obstrutivas; INOCA: ischemia with no obstructive coronary artery disease - isquemia com artérias coronárias não obstrutivas; CAD: coronary artery disease - doença arterial coronariana; CFR: coronary flow reserve - reserva de fluxo coronariano; Ach: acetylcholine – acetilcolina.⁸

Já as alterações funcionais têm a disfunção endotelial como um importante contribuinte para a doença microvascular. O mecanismo apresenta uma combinação de rarefação capilar, compressão extrínseca e remodelamento vascular anormal, incluindo fibrose intersticial.^{4,11} Com o desenvolvimento de fatores de risco para doença cardiovascular e aterosclerose, o endotélio vascular torna-se disfuncional e a resposta vasodilatadora às intervenções farmacológicas e

fisiológicas é atenuada, resultando em prejuízo do aumento do fluxo sanguíneo coronariano ou vasoconstrição com redução franca do fluxo sanguíneo.¹²

Vale ressaltar que o estresse oxidativo, causado pela superprodução e acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) celular, juntamente com a consequente resposta inflamatória, são considerados os principais mecanismos patogênicos da DMC.¹³

Como uma forma de associar a fisiopatologia com a busca diagnóstica da doença microvascular, é importante entender a reserva de fluxo coronariano (RFC). Esta é definida como a razão entre o fluxo coronariano máximo após estímulo hiperêmico e o fluxo em estado basal. Ela reflete a capacidade funcional do leito coronariano de aumentar a oferta de sangue diante de um aumento da demanda miocárdica de oxigênio.¹⁴ Boa parte dos pacientes com ANOCA apresentam a RFC prejudicada. Assim como a RFC, um outro parâmetro para avaliar a função das artérias coronárias é a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC). Consiste em uma medida mais específica que considera a velocidade do fluxo, geralmente obtida por métodos invasivos como o “*doppler flow wire*” ou de forma não invasiva pela ecocardiografia Doppler sob estresse.¹⁵

Conforme evidenciado no estudo iPOWER, a RVFC estava prejudicada em grande proporção e estava associada à idade, hipertensão, tabagismo atual, frequência cardíaca elevada em repouso e colesterol HDL baixo,¹⁶ o que mostra a associação desses fatores de risco à disfunção microvascular coronariana.

Quadro Clínico

A combinação de sintomas como dor torácica e dispneia é comum. Pacientes com angina microvascular, muitas vezes, relatam dor torácica semelhante à angina, geralmente aos esforços e, às vezes, em repouso. A ANOCA é mais comum em mulheres e os indivíduos afetados geralmente apresentam baixa resposta a nitratos. Em alguns casos, em vez de angina, os pacientes podem ter angina equivalente, como dispneia aos esforços, ou sintomas atípicos, como náuseas, vômitos, tonturas ou fadiga. No espasmo microvascular, que também é mais comum em mulheres, a angina instável pode ocorrer com uma resposta variável aos nitratos.¹⁷ Ainda falando dos distúrbios vasomotores, devido à disfunção endotelial, o principal sintoma é a angina aos

esforços, enquanto nos distúrbios vasomotores desencadeados pela hiper-reatividade das células musculares lisas dos vasos coronários (como na angina de Prinzmetal), a angina tende a ocorrer em repouso ou torna-se instável, especialmente à noite.⁹

Diagnóstico

Visto que nenhum método possibilita a análise direta da microcirculação coronariana *in vivo* em humanos, tanto o diagnóstico da ANOCA quanto da INOCA baseia-se na avaliação funcional invasiva da microcirculação coronariana.^{9,18} Não menos importante, a avaliação inicial com a história clínica e exame físico são norteadores na investigação. Testes não invasivos, como ecocardiografia sob estresse, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), angiotomografia de coronárias com perfusão e ressonância magnética cardíaca (RMC), permitem diagnosticar ANOCA/INOCA medindo a RFC.¹⁰

Embora apresentem um valor preditivo negativo bom, as técnicas não invasivas não apresentam valores preditivos positivos adequados, justamente por apresentar a doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva como diagnóstico diferencial. Para a prática médica, faz-se necessário descartar a DAC obstrutiva antes que o diagnóstico de doença microvascular seja feito. Somente técnicas híbridas como angiotomografia de coronárias com a análise da perfusão miocárdica do PET-CT oferecem imagens combinadas das artérias coronárias epicárdicas e testes funcionais da microcirculação coronariana em um único teste.¹⁰ O grande obstáculo para essa combinação está no custo, o que culmina na baixa disponibilidade do método.

Em casos ainda incertos sob realização de testes não invasivos, o cateterismo cardíaco, antes utilizado meramente para identificar estenoses anatomicamente significativas, tem evoluído com novas técnicas para servir de teste funcional. Isso permite a avaliação refinada de

estenoses, testes provocativos para detecção de lesões epicárdicas ou espasmos microvasculares, além de uma avaliação funcional da doença microvascular.

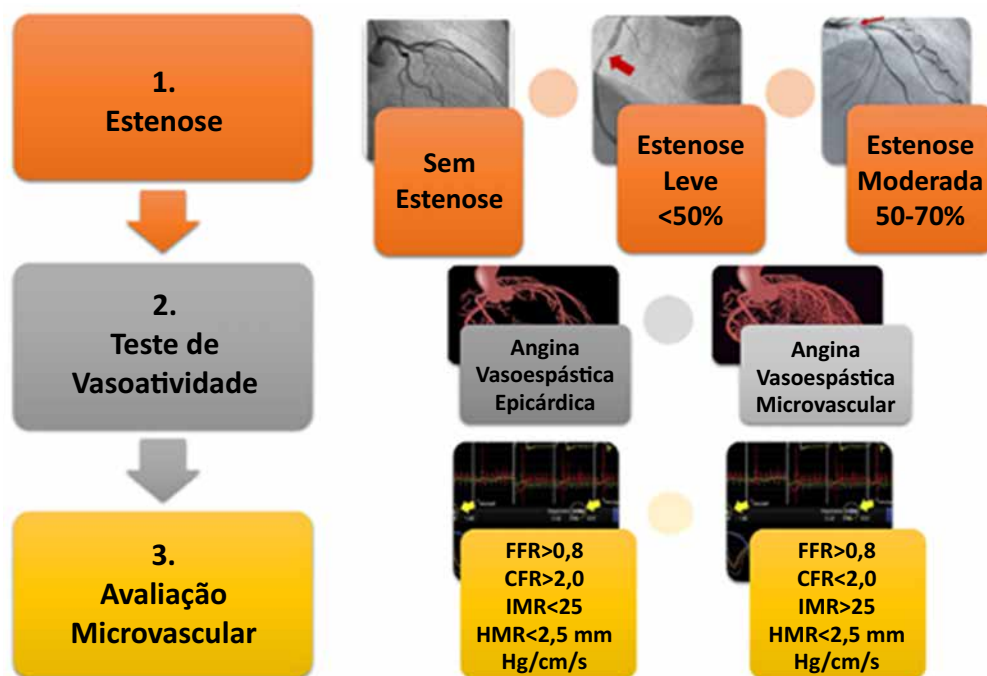
Os testes funcionais (Figura 2) supracitados consistem nos seguintes métodos: reserva de fluxo fracionada (do inglês, *fractional flow reserve* - FFR) e relação instantânea sem ondas (do inglês, *instantaneous wave-free ratio* - iFR) – através da mensuração do fluxo e da pressão intracoronária, servem para avaliar a significância das lesões intracoronarianas; resistência de velocidade de fluxo microvascular/miocárdica hiperêmica (do inglês, *hyperaemic microvascular/myocardial velocity resistance* - HMR), índice de resistência microvascular (IRM) e reserva de resistência microvascular (RRM) – avaliam a função microvascular. A disfunção microvascular coronariana é definida como uma RFC < 2,0 e/ou uma IRM > 25.³

Tratamento da ANOCA/INOCA

O manejo de pacientes com doença cardíaca microvascular não tem apenas o tratamento medicamentoso como arma para melhorar a angina e a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Também consiste em uma abordagem multidisciplinar, colocando a autonomia do paciente no centro da conduta. Somando-se a isso, a terapia baseada em procedimentos e dispositivos figura como alternativa no tratamento da ANOCA.¹⁹

O tratamento inicial da angina microvascular é baseado em anti-isquêmicos tradicionais. Vários medicamentos (por exemplo, ranolazina, xantinas, ivabradina, trimetazidina) e terapias não farmacológicas (como estimulação da medula espinhal, contrapulsção externa melhorada) foram propostos e podem ajudar a alcançar um alívio significativo da angina.^{20,21} Em pacientes

Figura 2. Avaliação microvascular através de teste funcional.



Adaptado de American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice 42 (2024) 100391. Figure 2, Central ilustration. FFR: fractional flow reserve - reserva de fluxo fracionada; CFR: coronary flow reserve - reserva de fluxo coronariano; IMR: Index of microcirculatory resistance - índice de resistência microvascular; HMR: Hyperemic microvascular resistance - Resistência hiperêmica à velocidade do miocárdio.³

com angina microvascular e reserva de fluxo coronariano reduzido e/ou elevação do índice de resistência microvascular (que pode refletir remodelamento arteriolar), betabloqueador (BB), bloqueador dos canais de cálcio (BCC), ranolazina e inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) são usados.²²

Nos casos que envolvem espasmo microvascular ou epicárdico após teste de acetilcolina, além de angina vasoespástica, os BCCs são a primeira linha de tratamento, podendo, em alguns casos, lançar mão do uso concomitante de dois medicamentos da mesma classe em doses elevadas. Diante de novas perspectivas, há estudos com a zibotentana, um antagonista dos receptores de endotelina - vasoconstritor envolvido na regulação do tônus vascular -, evidenciando melhoria significativa na capacidade de exercício e redução da dor torácica em pacientes diagnosticados com angina microvascular, podendo ser eficaz na redução dos sintomas.²³

Conclusão

É importante entender que 75% dos pacientes com ANOCA não terão isquemia documentada e, conseqüentemente, serão subdiagnosticados e subtratados. Para evitar esse problema, o entendimento da fisiopatologia dessa doença e a utilização de testes funcionais de forma adequada tornam-se protagonistas na conduta. Por fim, o controle dos fatores de risco (tratamento da pressão arterial e da dislipidemia, por exemplo) e a adoção de um estilo de vida saudável são fundamentais no tratamento da angina microvascular. Não menos importante, a adesão medicamentosa associada à relação médico-paciente compõe a base para a melhor conduta.

Referências

1. Luiz E, Machado César A. Diretrizes de doença coronariana crônica - Angina estável. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004;83.
2. Severino P, D'amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG 2020;21:1–30.
3. AlShaikh S, Rohm CL, Sutton NR, Burgess SN, Alasnag M. INOCA: Ischemia in non-obstructive coronary arteries. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2024 Jun 1;42.
4. Pruthi S, Siddiqui E, Smilowitz NR. Beyond coronary artery disease: assessing the microcirculation. *Interventional Cardiology Clinics Elsevier Inc.*; 2023;12:119–29.
5. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1352–71.
6. 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. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504–20.
7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen J, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734–44.
8. Budaj A, Buechel RR, Alfonso Chiariello G, Grete Semb A, Senior R, Van Craenenbroeck EM, et al. Milan Milojevic 1 (Serbia). Torsten Doenst [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae177/7743115>.
9. Escobar C, Lara JG, Escaned J, Ruiz AC, Ibañez EG, Frieria LF, et al. Diagnosis and treatment of patients with ANOCA. Consensus document of the SEC-Clinical Cardiology Association/SEC-Interventional Cardiology Association/ SEC-Ischemic Heart Disease and Acute Cardiac Care Association/ SEC-Cardiovascular Imaging Association. *REC: Interventional Cardiology* 2024 Apr 1;6(2):106–16.
10. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2625–41.
11. Mehta PK, Huang J, Levit RD, Malas W, Waheed N, Bairey Merz CN. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. *Atherosclerosis* 2022;363:8–21.

12. Viviany R. Taqueti, MD, MPH and Marcelo F. Di Carli Md. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC State-of-the-Art Review. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
13. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, Widmer RJ, Montezano AC, Lüscher TF, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: Recent progress and clinical implications. *Eur Heart J.* 2021;42(26):2590–604.
14. Osório AFF, Kowatsch I, Tsutsui JM, Trindade MLH, Andrade JL, Ramires JAF et al. Avaliação de reserva de fluxo coronariano e miocárdico pela ecodopplercardiografia transtorácica e ecocardiografia com contraste miocárdico em pacientes com lesão na artéria coronária descendente anterior. 2004;13–22.
15. de Abreu JS, Lima JWO, Diógenes TCP, Siqueira JM, Pimentel NL, Neto PSG et al. Reserva de velocidade de fluxo coronariano durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):134–42.
16. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: The iPOWER study. *J Am Heart Assoc.* 2015;5(3).
17. 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. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* Frontiers Media SA 2021;8.
18. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovascular Research* Oxford University Press 2020;116:841–55.
19. Tavella R, Beltrame JF. Shortcomings in managing patients with ischemia with nonobstructed coronary arteries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022 Jul 1;15(7):E008746.
20. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, Widmer RJ, Montezano AC, Lüscher TF, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: Recent progress and clinical implications. *European Heart Journal* Oxford University Press 2021;42:2590–604.
21. Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2014;14:31–40.
22. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease: Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation.* 2018;138(14):1463–80.
23. Morrow A, Young R, Abraham GR, Hoole S, Greenwood JP, Arnold JR et al. Zibotentan in Microvascular Angina: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Circulation* 2024.