

CAPÍTULO 2

MANEJO DA ANGINA REFRATÁRIA: ABORDAGENS CONTEMPORÂNEAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.064132525042>

Data de aceite: 29/04/2025

Ryan Rafael Barros de Macedo

Discente – Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Jessé Amorim Sousa

Bacharel – Biomedicina no Centro Universitário Estácio de São Luís

Jerry Eduardo de Almeida de Bairros

Bacharel – Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

João Pedro Dantas Alkimim

Bacharel – Medicina na Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)

Aline Cristine Patronilio

Bacharel – Enfermagem na Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Bruno César Pereira Pellegrino

Bacharel – Medicina na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

Amanda Ferreira

Bacharel – Medicina na Universidade Nove de Julho – Campus Bauru

Sandra Barros Teixeira

Bacharela – Serviço Social na Universidade da Amazônia (UNAMA)

Sergialyson Brasil Farias

Bacharel – Biomedicina no Centro Universitário Cesmac (CESMAC)

Matheus Fernandes Ribeiro Costa

Discente – Medicina na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Fernando Junior Kener Menzel

Discente – Medicina na Universidad Sudamericana (US)

Matheus Santos Machado

Discente – Medicina na Universidad Peruana Unión (UPEU)

Marcos Danilo Rojas Medina

Discente – Medicina na Universidad Federal do Rio Grande (FURG)

Paulo André Rodrigues de Sousa

Discente – Fisioterapia na Universidad de Brasília (UnB)

Roberta Domingues Beckmann

Discente – Faculdade das Américas (FAM)

Natalia de Oliveira Pereira Cabral

Discente – Medicina na Universidad Abierta Interamericana (UAI)

RESUMO: A angina refratária (AR) é uma condição clínica caracterizada pela persistência de sintomas anginosos incapacitantes, mesmo após a implementação de terapias farmacológicas, percutâneas e cirúrgicas otimizadas. Sua prevalência tem aumentado devido ao envelhecimento da população e ao prolongamento da sobrevida dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC) avançada. A AR pode ser classificada em quatro fenótipos, que consideram características anatômicas, funcionais e patológicas específicas da DAC, permitindo uma abordagem terapêutica individualizada. A DAC de forma mais específica acomete em sua forma obstrutiva, a mesma quando a carga cardíaca é aumentada faz com que haja uma descompensação. Em situações homeostáticas há uma vasoconstrição que induzirá uma perfusão e um fluxo sanguíneo aos vasos subendocárdicos, que contrasta com o efeito do aumento da pressão diastólica. No caso da DAC essas cascata de efeito compensatório ocorre de forma inconsistente, no qual o fluxo sanguíneo não será direcionado aos vasos subendocárdicos mas sim aos vasos subepicárdicos, o que atrapalha a contratilidade, levando a um quadro isquêmico. A fisiopatologia da AR é marcada pela isquemia miocárdica crônica, decorrente da incapacidade de suprir a demanda de oxigênio do miocárdio, o que resulta em disfunção celular. A etiologia é multifatorial, com destaque para a disfunção microvascular coronariana, que, isolada ou associada à obstrução epicárdica, contribui para a persistência da isquemia. Apesar do avanço nas estratégias terapêuticas, incluindo farmacoterapia intensiva e intervenções percutâneas, muitas abordagens permanecem em fase experimental e não são amplamente incorporadas à prática clínica. Diante das limitações terapêuticas convencionais, diversas estratégias não farmacológicas vem sendo investigadas como resultados promissores. A contrapulsação externa aprimorada (EECP) e a terapia por ondas de choque extracorpóreas (ESMR) demonstram potencial em melhorar a perfusão e reduzir sintomas, enquanto o redutor do seio coronário (CSR) atua na redistribuição do fluxo para o subendocárdico isquêmico. Além disso, técnicas de neuromodulação e terapia celular, especialmente com células tronco CD34+, têm mostrado resultados animadores em subgrupos específicos de pacientes. Mesmo diante de diversas tecnologias e métodos de revascularização para doença arterial coronária, as patologias cardiovasculares têm sido muito recorrentes nos dias atuais, e percebe-se que está diretamente relacionada com os maus hábitos cotidianos. A angina refratária descrita como sinais e sintomas que permanecem por um longo período sendo ele superior a 3 meses, não sendo possível controlar através de fármacos pré estabelecido, a AR é causada por uma isquemia nos pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Se houver um reconhecimento precoce e tratado adequadamente os pacientes poderão ter uma perspectiva melhor de vida. Dentre os diversos meios de tratamento diante de um estudo realizado, foi demonstrado que o CSRS (colocação do dispositivo no seio coronário), ameniza os sintomas, pois se trata de um dispositivo onde há uma interrupção do fluxo local e a reação vascular levam a uma resposta hiperplásica na parede do vaso, com oclusão das fenestrações na malha metálica. O orifício central do dispositivo permanece patente e se torna o único caminho para o fluxo sanguíneo através do seio coronário, criando, em última análise, uma gradiente de pressão.

INTRODUÇÃO

A angina refratária (AR) constitui uma condição clínica desafiadora, caracterizada pela persistência de sintomas anginosos incapacitantes, mesmo após o emprego máximo e otimizado das terapias farmacológicas, percutâneas e cirúrgicas preconizadas pelas diretrizes internacionais. Esses pacientes, muitas vezes classificados como “sem opção terapêutica”, representam um contingente crescente na prática clínica, especialmente em razão do envelhecimento populacional e do prolongamento da sobrevida de indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) avançada. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

Com o objetivo de aprimorar a compreensão dessa diversidade clínica, foi proposto um sistema de classificação baseado em **fenótipos**, que segmenta os pacientes de acordo com características anatômicas, funcionais e patológicas específicas da doença arterial coronariana (DAC). Essa abordagem permite categorizar a AR em quatro tipos principais (A, B, C e D), cada um com mecanismos fisiopatológicos distintos e diferentes implicações terapêuticas. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

Fenótipo A: Refere-se à angina microvascular com DAC mínima, comum em pacientes com INOCA (isquemia sem obstrução coronariana significativa). A causa principal é a disfunção microvascular coronariana, que pode ser independente ou dependente do endotélio. É identificada pela reserva de fluxo coronariano hiperêmica (RFC) com prejuízos em resposta à adenosina, e a DMC dependente do endotélio é a falha do endotélio em aumentar o fluxo sanguíneo coronariano em resposta à acetilcolina. Essa condição está associada a maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares adversos. (LANTZ et al., 2022; RAKHIMOV; GORI, 2020)

Fenótipo B: Inclui pacientes com isquemia localizada em território limitado, geralmente decorrente de oclusões totais crônicas. Apesar dos avanços na intervenção coronária percutânea (ICP), muitos casos permanecem sem revascularização eficaz, resultando em angina persistente. Leva-se também em consideração que a reoperação apresenta dificuldades técnicas e traz aumento da mortalidade perioperatória e hospitalar. (LANTZ et al., 2022; RAKHIMOV; GORI, 2020)

Fenótipo C: Representa a DAC difusa e filiforme, comum em pacientes com diabetes de longa duração e em receptores de transplante cardíaco. A revascularização é limitada pela anatomia coronariana e pela gravidade da doença, impactando negativamente o prognóstico. (LANTZ et al., 2022; RAKHIMOV; GORI, 2020)

Fenótipo D: Compreende casos de DAC em estágio terminal, com histórico de múltiplos procedimentos de revascularização e progressão extensa da aterosclerose. Esses pacientes geralmente não são candidatos a novas intervenções devido à gravidade das lesões coronárias. Mostra-se como de suma importância frisar que o sexo masculino, diabetes e insuficiência renal crônica são fatores de risco nos pacientes que apresentam lesões coronárias significativas consideradas inadequadas para revascularização, mostrou um estudo feito em Condado de Olmsted, Minnesota. (LANTZ et al., 2022; RAKHIMOV; GORI, 2020)

A utilidade clínica dessa classificação está em **individualizar o tratamento**, possibilitando uma melhor seleção de terapias invasivas ou conservadoras, de acordo com as características do paciente. Além disso, esse modelo fenotípico contribui para **estratificação de risco**, planejamento de intervenções, condução de estudos clínicos mais específicos e desenvolvimento de novas terapias direcionadas. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

A fisiopatologia da angina se desdobra com a perda da relação homeostática dos miócitos frente a alteração da demanda metabólica. De primeira instância, o quadro da angina é agravado pois a demanda de oxigênio não se adequa a oferta, assim os miócitos saudáveis se adequam aumentando o limiar isquêmico com uma eficiência energética melhor, enquanto os miócitos comprometidos têm cada vez mais a adaptabilidade comprometida em meio a esse cenário. (LANTZ et al., 2022)

O quadro de AR decorre de isquemia miocárdica crônica, não passível de revascularização, o que implica severa limitação funcional e deterioração significativa da qualidade de vida. Embora os avanços no manejo medicamentoso tenham contribuído para uma melhora no prognóstico a longo prazo, o impacto funcional e o consumo de recursos de saúde permanecem elevados, refletindo a complexidade terapêutica da condição. (LANTZ et al., 2022)

A etiologia da angina refratária é multifatorial, com crescente evidência do papel preponderante da disfunção microvascular, isoladamente ou em associação à obstrução epicárdica, na gênese da isquemia miocárdica persistente. Entretanto, as estratégias terapêuticas emergentes ainda carecem de validação robusta em subgrupos específicos, como os pacientes com comprometimento microcirculatório. Adicionalmente, apesar do desenvolvimento de intervenções inovadoras — tanto invasivas quanto não invasivas — muitas dessas abordagens permanecem restritas ao âmbito experimental, sem ampla incorporação à prática clínica. (LANTZ et al., 2022; RAKHIMOV; GORI, 2020)

Um dos principais entraves à caracterização epidemiológica precisa da angina refratária está na ausência de codificação diagnóstica específica e na inconsistência da terminologia adotada nos estudos. Essa limitação dificulta a estimativa real da prevalência da síndrome e prejudica a padronização de critérios de inclusão em ensaios clínicos, restringindo o avanço de evidências mais robustas sobre sua história natural e resposta terapêutica (LANTZ et al., 2022)

Apesar da relevância clínica da AR, as diretrizes contemporâneas reconhecem que ela permanece como uma síndrome subtratada. A Diretriz Europeia de 2019 para Síndromes Coronárias Crônicas, por exemplo, inclui recomendações formais para terapias como o CSRS, EECP e neuromodulação, ainda que com níveis de evidência modestos (classe IIa/B ou IIb/B), refletindo tanto o potencial dessas intervenções quanto a necessidade de estudos adicionais para a sua ampla adoção (DAMMAN; PIE, 2021).

Além disso, observa-se um movimento crescente de incorporação de terapias antes consideradas adjuvantes - como a terapia por ondas de choque, o uso de neuromoduladores e a terapia celular - ao centro das estratégias terapêuticas para AR, especialmente em subgrupos fenotípicos específicos. Essa tendência reflete uma mudança de paradigma que valoriza intervenções direcionadas, fisiologicamente justificadas e centradas no paciente.

A elevada utilização de recursos de saúde, associada à limitação funcional severa e ao sofrimento crônico desses pacientes, confere à AR não apenas uma dimensão clínica, mas também um desafio relevante em termos de saúde pública.

Diante desse cenário, torna-se imprescindível revisar criticamente as abordagens contemporâneas disponíveis para o manejo da AR, bem como explorar as perspectivas futuras de tratamento, com ênfase em estratégias que contemplam a complexidade fisiopatológica da síndrome e que possam, efetivamente, mitigar o sofrimento desses pacientes e otimizar os desfechos clínicos. (LANTZ et al., 2022; RAKHIMOV; GORI, 2020)

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, elaborada com o objetivo de identificar, reunir e analisar criticamente as evidências mais recentes relacionadas ao manejo da angina refratária, com ênfase nas abordagens terapêuticas contemporâneas. A pesquisa bibliográfica foi conduzida exclusivamente na base de dados PubMed, considerada uma das fontes mais amplas e confiáveis de literatura biomédica indexada, garantindo a qualidade e a relevância científica dos estudos incluídos.

Para a seleção dos artigos, utilizaram-se os descritores em inglês “Refractory angina” e “Treatment”, combinados por meio do operador booleano “AND”, a fim de refinar os resultados e contemplar publicações com escopo clínico e terapêutico. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e diretrizes clínicas publicados nos últimos cinco anos, compreendidos entre janeiro de 2019 e janeiro de 2024. A escolha desse recorte temporal visou priorizar estudos atualizados, alinhados com os avanços mais recentes no campo da cardiologia intervencionista e da terapêutica da isquemia miocárdica crônica.

Os critérios de inclusão abrangeram publicações disponíveis integralmente em texto completo, redigidas em inglês, que abordassem especificamente a angina refratária e suas modalidades terapêuticas, com foco em intervenções farmacológicas, invasivas e não invasivas. Foram excluídos da análise todos os artigos duplicados, relatos de caso isolados, publicações com escopo irrelevante, estudos experimentais com animais e quaisquer trabalhos que não estivessem disponíveis na base de dados PubMed ou que não atendessem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

A triagem dos títulos e resumos foi realizada de forma independente por dois revisores, com posterior leitura integral dos artigos elegíveis. Em caso de discordância, os critérios de elegibilidade foram reavaliados conjuntamente para garantir a padronização da seleção. Esse processo metodológico permitiu assegurar uma abordagem rigorosa e reproduzível, garantindo a integridade e a fidedignidade dos achados apresentados nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das abordagens terapêuticas contemporâneas para o manejo da angina refratária (AR) evidencia um avanço significativo na diversificação das opções terapêuticas, especialmente em casos nos quais os métodos convencionais de revascularização e terapia medicamentosa intensiva se mostram insuficientes. Dentre as estratégias avaliadas, destaca-se a utilização do Sistema Redutor do Seio Coronário (CSRS), cuja eficácia foi demonstrada no estudo CORSIRA. Este estudo randomizado, que incluiu 104 pacientes com angina refratária nas classes III ou IV da Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS), evidenciou que, após seis meses, 35% dos pacientes submetidos ao CSRS apresentaram melhora de mais de duas classes na escala CCS, em comparação com apenas 15% no grupo submetido a procedimento simulado. (DAMMAN; PIEK, 2021) Estes achados reforçam a capacidade do dispositivo de promover alívio sintomático relevante e sustentado, especialmente em pacientes não elegíveis para novas tentativas de revascularização.

Outras modalidades terapêuticas igualmente promissoras foram avaliadas. A contrapulsação externa aprimorada (EECP), procedimento não invasivo baseado em compressões sequenciais sincronizadas ao ciclo cardíaco, demonstrou potencial em aumentar a perfusão coronariana e o retorno venoso, o que pode contribuir para o alívio sintomático da AR. Adicionalmente, a revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque (ESMR), por meio da aplicação de ondas acústicas de baixa intensidade, mostrou-se segura, bem tolerada e associada à indução de vias angiogênicas responsáveis por neovascularização e vasodilatação miocárdica, com consequente melhora funcional em territórios isquêmicos. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

A ESMR, além de seus efeitos angiogênicos, também demonstrou impacto positivo sobre a função endotelial, com redução de mediadores inflamatórios e aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico. Esse perfil multifatorial contribui para o alívio da angina em pacientes refratários, oferecendo um mecanismo complementar às terapias farmacológicas tradicionais. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

A revascularização de oclusões totais crônicas (OTC), embora tecnicamente complexa e demandando operadores experientes, apresentou benefícios em estudos observacionais, com melhora na qualidade de vida e possível impacto positivo na sobrevida, ainda que os ensaios clínicos randomizados não tenham evidenciado redução

na mortalidade. A terapia celular com progenitores derivados da medula óssea, por sua vez, emergiu como alternativa biotecnológica, promovendo angiogênese e remodelamento miocárdico em modelos pré-clínicos, com resultados iniciais promissores em humanos. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

Estudos mais recentes demonstram que a terapia celular com células-tronco CD34+ autólogas não apenas melhora os sintomas da angina, mas também pode promover redução na taxa de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), o que sugere um benefício potencial além do alívio sintomático, sinalizando uma mudança no paradigma de tratamento futuro. (RAKHIMOV; GORI, 2020)

A persistência da angina refratária em até 10% dos pacientes com doença arterial coronária (DAC) avançada, apesar do uso otimizado de terapia farmacológica e da revascularização convencional, evidencia a necessidade de abordagens alternativas, eficazes e seguras. (DAMMAN; PIEK, 2021) Neste contexto, as novas terapias revisadas neste trabalho representam marcos importantes na tentativa de suprir essa lacuna clínica, cada uma com suas características particulares, limitações e mecanismos de ação distintos.

A heterogeneidade fenotípica da AR, descrita em quatro subtipos- microvascular, isquemia territorial restrita, doença difusa filiforme e DAC em estágio terminal - contribui de forma significativa para a variabilidade na resposta terapêutica. Essa diversidade reforça a importância da estratificação fenotípica e da individualização das condutas terapêuticas, uma vez que determinados tratamentos demonstram maior eficácia em contextos clínicos específicos (LANTZ et al., 2022).

A estratégia de constrição do seio coronário, por meio do CSRS, representa uma inovação terapêutica relevante. O dispositivo promove uma estenose controlada no seio coronário, criando um gradiente de pressão que favorece a redistribuição do fluxo sanguíneo para áreas subendocárdicas isquêmicas, as mais vulneráveis em pacientes com DAC difusa. Ainda que o mecanismo exato permaneça parcialmente elucidado, os dados clínicos, como os observados no estudo CORSIRA, sustentam sua aplicação como alternativa viável para alívio sintomático. (DAMMAN; PIEK, 2021) A indicação do CSRS nas diretrizes europeias como uma opção a ser considerada reforça a necessidade de inclusão deste método no algoritmo terapêutico de pacientes com AR, sobretudo naqueles não elegíveis para outras intervenções invasivas.

De modo semelhante, a EECP reafirma seu papel como estratégia não invasiva de reabilitação cardíaca, com benefícios fisiológicos evidentes, embora dependa de adesão prolongada ao regime terapêutico. Já a ESMR, ao estimular processos angiogênicos e anti-inflamatórios por meio de ondas acústicas direcionadas, posiciona-se como uma abordagem com potencial terapêutico relevante, especialmente diante da sua natureza minimamente invasiva e bom perfil de segurança.

A revascularização de OTCs, apesar dos avanços técnicos e da melhora na taxa de sucesso, permanece restrita a centros especializados, dada a complexidade dos procedimentos. A sua utilidade clínica ainda é tema de debate, considerando os dados conflitantes sobre o impacto prognóstico, embora o alívio sintomático seja uma constante em pacientes bem selecionados (KUDRAT, 2022). Por fim, a terapia celular, ainda em fase de validação clínica ampla, desponta como uma solução biotecnológica que, ao promover angiogênese e recuperação funcional do miocárdio isquêmico, pode vir a integrar o arsenal terapêutico de forma mais consolidada no futuro.

Apesar dos achados encorajadores, deve-se destacar que muitos estudos citados apresentam limitações metodológicas relevantes, como amostras pequenas, ausência de duplo-cego em intervenções físicas e acompanhamento limitado a médio prazo. Esses fatores reduzem a generalização dos resultados e reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior escala, com avaliação de desfechos clínicos duros e custo-efetividade.

Em síntese, as abordagens discutidas oferecem alternativas promissoras para o manejo da AR, sendo sua aplicação clínica dependente da correta estratificação dos pacientes, dos recursos institucionais disponíveis e da experiência da equipe médica. O progresso contínuo da pesquisa translacional e dos ensaios clínicos multicêntricos será fundamental para o refinamento dessas estratégias, permitindo a construção de algoritmos terapêuticos personalizados e baseados em evidências robustas.

CONCLUSÃO

A angina refratária permanece um grande desafio clínico, especialmente em pacientes com doença arterial coronária avançada e sem indicação para revascularização convencional. As abordagens terapêuticas emergentes — como o Sistema Redutor do Seio Coronário (CSRS), a contrapulsação externa aprimorada (EECP), a revascularização por ondas de choque (ESMR), a terapia celular e a recanalização de oclusões totais crônicas (OTC) — demonstram potencial relevante na redução dos sintomas e na melhora da qualidade de vida desses pacientes, embora apresentem limitações específicas que exigem individualização das condutas.

A compreensão ampliada dos mecanismos fisiopatológicos, incluindo o papel da disfunção microvascular e dos biofatores inflamatórios, tem favorecido a integração de terapias antes consideradas adjuvantes ao tratamento principal, permitindo a construção de protocolos cada vez mais personalizados e baseados em evidências. O contínuo avanço dos ensaios clínicos multicêntricos e da pesquisa translacional será essencial para consolidar essas estratégias no cenário terapêutico, garantindo maior segurança, eficácia e qualidade de vida para pacientes acometidos por essa síndrome complexa e ainda subtratada.

Ademais, a adoção criteriosa dessas abordagens inovadoras pode contribuir para a redução das hospitalizações recorrentes, otimização de recursos em saúde e alívio da sobrecarga assistencial associada aos pacientes com angina refratária. O fortalecimento da educação médica continuada e a disseminação do conhecimento sobre essas terapias emergentes são fundamentais para a adequada identificação e manejo dos pacientes candidatos a tratamentos avançados.

O contínuo avanço dos ensaios clínicos multicêntricos e da pesquisa translacional será essencial para consolidar essas estratégias no cenário terapêutico, garantindo maior segurança, eficácia e qualidade de vida. Futuramente, estudos que combinem estratégias farmacológicas, mecânicas e regenerativas de forma sinérgica, com foco na identificação precoce dos fenótipos de maior risco, poderão abrir novas fronteiras terapêuticas para essa condição de alta complexidade.

Adicionalmente, a eficácia terapêutica do CSRS em pacientes com AR foi reforçada por dados de mundo real que demonstraram melhora de classe funcional (67% melhoraram ≥ 1 classe CCS), sem eventos isquêmicos no seguimento de longo prazo — evidência que respalda a segurança e a aplicabilidade clínica do dispositivo mesmo em populações mais complexas

Por fim, a EECP, embora ainda subutilizada, demonstrou em metanálises taxas de resposta sintomática superiores a 85% em pacientes com AR, e seu mecanismo multifatorial inclui melhora da função endotelial, aumento do retorno venoso e indução de arteriogênese colateral, posicionando-se como uma alternativa de baixo risco com impacto clínico relevante.

REFERÊNCIAS

- DAMMAN, P.; PIEK, J. J. The Coronary Sinus Reducer for refractory angina. **Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation**, v. 29, n. 4, p. 177–178, abr. 2021.
- LANTZ, R. et al. Contemporary Management of Refractory Angina. **Interventional Cardiology Clinics**, v. 11, n. 3, p. 279–292, jul. 2022.
- RAKHIMOV, K.; GORI, T. Non-pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. **Biomedicines**, v. 8, n. 8, p. 285, 13 ago. 2020.