

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Doença Arterial Coronariana (DAC) no Brasil:
epidemiologia, causas e consequências, tratamento e adaptações
fisiológicas cardiovasculares e sistêmicas esperadas**

Ribeirão Preto

2020

BÁRBARA SOARES MOLINA - 10312852
ESTER RODRIGUES DO CARMO LOPES - 10312702
ISABELLA RAMIREZ TRIMER - 10352454
MANOELA GALLON PITTA - 10312942
JACQUELINE SOUZA MODESTO - 7280142

**Doença Arterial Coronariana (DAC) no Brasil:
epidemiologia, causas e consequências, tratamento e adaptações
fisiológicas cardiovasculares e sistêmicas esperadas**

Trabalho apresentado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP - USP); pela disciplina Fisioterapia em Cardiologia, coordenada pelo Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza, durante o 4º ano do curso de Fisioterapia no ano de 2020.

Ribeirão Preto
2020

1. DEFINIÇÃO

A Doença Arterial Coronariana (DAC) trata-se de um processo patológico responsável pelo acúmulo de placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos que fornecem oxigênio e nutrientes ao coração: as artérias coronárias. Quando esse acúmulo interrompe a passagem do sangue (total ou parcialmente), ocorre a isquemia cardíaca, que é o déficit de irrigação sanguínea no coração¹.

Síndrome Coronariana Aguda (SCA) é resultante de um bloqueio repentino em uma artéria coronariana, fazendo com que o fornecimento de sangue a alguma parte do coração seja interrompido ou muito reduzido. Se essa falta de fornecimento durar minutos, o tecido morre, ou seja, acontece um Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Na maioria das vezes, a SCA é causada por obstrução coronariana em consequência da interação entre fenômenos de trombose e vasoespasmos, sobre as lesões ateroscleróticas coronarianas².

2. EPIDEMIOLOGIA

A DAC é uma doença caracterizada por avanços em estratégias de tratamento e prevenção ao longo do tempo, no entanto, continua sendo a principal causa de mortalidade global e uma das principais causas de morbidade do século XXI³.

Um estudo comparativo sobre a mortalidade de doenças nos anos de 1990 e 2010 mostrou que tanto em 1990, quanto em 2010, as doenças isquêmicas do coração e o Acidente Vascular Cerebral, juntos, foram as condições que mais causaram mortes no mundo, no entanto, a proporção de óbitos em relação ao total aumentou de 20% para 25% no ano de 2010⁴. Outros estudos apontam a prevalência de angina (síndrome caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores (MMSS)) em 12% a 14% dos homens, e em 10% a 12% das mulheres com idades entre 65 e 84 anos³.

No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam causas cardiovasculares correspondem a cerca de 30% dos óbitos da população. Conforme a Sociedade Brasileira de Cardiologia, até o mês de

¹ LILLY & BRAUNWALD, et al., 2012

² PINHEIRO, et al., 2005

³ MORAN, et al., 2014; LOZANO, et al., 2012

⁴ LIM, 2013; LOZANO, et al., 2012

outubro de 2020 foram registradas mais de 350 mil mortes devido a causas cardiovasculares, sendo registrada 1 morte a cada 90 segundos, aproximadamente⁵.

3. FATORES DE RISCO

Pesquisas epidemiológicas demonstraram que condições como idade avançada, sexo masculino, etnia preta, tabagismo, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes *Mellitus* (DM), obesidade e sedentarismo elevam o risco para IAM. Além disso, concentrações aumentadas de colesterol circulante de lipoproteína de baixa densidade (LDL), aumento de lipoproteínas ricas em triglicerídeos ou diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) também estão associados ao risco de desenvolver DAC⁶.

4. FISIOPATOLOGIA

Conforme a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007), a aterosclerose é uma doença crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre.

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como a elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, VLDL, entre outras), HAS e/ou o tabagismo. Como fruto dessa disfunção endotelial ocorre um aumento da permeabilidade da túnica íntima às lipoproteínas plasmáticas, o que favorece a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Quando retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neo-epítomos, tornando-as imunogênicas. O processo-chave no início da aterogênese está relacionado à quantidade de depósito de lipoproteínas na parede arterial, e ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma.

Outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície do endotélio ocasionada pela presença de LDL oxidada. Sabe-se que as moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial. Sendo assim, os monócitos induzidos por proteínas quimiotáticas migram para o espaço subendotelial, local onde se

⁵ GO, et al., 2013; MORAN, et al., 2014

⁶ LOZANO, et al., 2012

diferenciam em macrófagos, para captar às LDL oxidadas. Quando repletos de lipídios, os macrófagos passam a ser chamados de células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas (lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose).

Alguns mediadores da inflamação estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a túnica íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica.

A placa aterosclerótica completamente desenvolvida é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. Sua estrutura é composta pelo núcleo lipídico e a capa fibrosa que são ricos em colesterol e colágeno, respectivamente. Quanto aos tipos de placas, as estáveis são caracterizadas pelo predomínio de colágeno organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico de proporção menores, enquanto as instáveis apresentam uma intensa atividade inflamatória, principalmente nas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo proeminente e capa fibrosa tênue. Quando há a ruptura dessa capa, ocorre a exposição do material lipídico altamente trombogênico, o que leva a formação de um trombo sobrejacente. Este processo também é conhecido por aterotrombose, um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose.

4.1 TIPOS

Conforme descrito, a origem da DAC é multifatorial, com componentes inflamatórios e evolução crônica, pode ser classificada em 7 tipos:

4.1.1 Angina Estável: desconforto ou dor em região de tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou MMSS. Condição desencadeada pelo aumento da demanda por O₂ diretamente relacionado à prática de exercícios e/ou estresse emocional e aliviada por repouso ou com uso de nitratos (vasodilatadores). A aterosclerose nas artérias coronárias é a principal causa, entretanto outras condições como miocardiopatia hipertrófica ou dilatada, estenose aórtica ou HAS não controlada, podem levar à isquemia miocárdica e produzir sintomas semelhantes⁷.

⁷ DA LUZ e FAVARATO; 1999

4.1.2 *Angina Instável*: surge por oclusão parcial da artéria coronariana e pode apresentar-se como angina de repouso (dor de natureza e localização características, surge em repouso e tem duração prolongada, geralmente por mais de 20 min), angina recente (dor moderada a grave, presente nos últimos 2 meses) ou angina progressiva (aumenta em gravidade e intensidade durante curto período de tempo). A angina recente também pode ser considerada angina instável, porém se ocorrer pela primeira vez com esforço vigoroso e ceder em repouso, essa condição a define como síndrome coronária crônica, e não mais como angina instável. Os pacientes acometidos por angina instável são sintomáticos e apresentam alterações no ECG e em exames laboratoriais⁸.

4.1.3 *Insuficiência Cardíaca*: quando associada à DAC deve-se essencialmente à presença de miocardiopatia isquêmica (disfunção ventricular com hipocontratilidade difusa e dilatação de origem isquêmica) e/ou acinesia/discinesia (aneurisma) do ventrículo esquerdo (VE) (disfunção mecânica segmentar do ventrículo, secundária ao IAM). A depender da extensão do aneurisma, pode haver disfunção dos segmentos normais (não infartados), alterações na geometria ventricular e arritmias ventriculares, o que leva à IC crônica⁹.

4.1.4 *Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)*: evento clínico em que a isquemia miocárdica (95% dos casos estão relacionados à ruptura da placa de ateroma) acomete e danifica o músculo cardíaco. Considerando as alterações observadas no eletrocardiograma, o IAM pode ser classificado em dois grupos: com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST). Diferem-se pela ocorrência de oclusão total da artéria (do epicárdio até o endocárdio), em que a lesão transmural altera o ECG e exames laboratoriais, sendo sintomático no primeiro caso, enquanto no segundo caso há a oclusão parcial da artéria, levando à isquemia do miocárdio (área de menor irrigação sanguínea), sem que alterações significativas sejam observadas no ECG⁹.

4.1.5 *Isquemia Silenciosa*: detectada em cerca de 3% dos indivíduos da população normal e em 30% dos pacientes assintomáticos (após sofrerem IAM). Quase todos os pacientes com angina apresentam episódios numerosos de isquemia sem dor, que correspondem de 75% a 92% da carga isquêmica total; o diagnóstico é feito pelo exame Holter e teste ergométrico (TE), o prognóstico depende

⁸ KNUUTI, J. et al., 2019

⁹ DA LUZ e FAVARATO., 1999

principalmente do tamanho da área de risco. A isquemia silenciosa é particularmente importante, pois os pacientes não possuem o mecanismo clássico de alarme isquêmico, que é a dor, o que aumenta substancialmente o risco de eventos súbitos, que podem levar à morte¹⁰.

4.1.6 Isquemia Coronária Aguda: engloba os quadros de angina instável, infarto não-Q e o infarto com onda Q. Está relacionada aos fenômenos de rotura da placa de aterosclerose e superposição de trombose nesses locais. Tromboses de curta duração ou com oclusão parcial da artéria se associam com quadros de angina instável, já tromboses mais persistentes e oclusivas totais estão associadas ao IAM. Vale ressaltar que elas tanto podem ocorrer em pacientes com história de angina pregressa, como podem ser a primeira manifestação de DAC¹¹.

4.1.7 Morte súbita: evento que, se deixado à evolução natural, leva o paciente à morte, o que nem sempre ocorre em outras formas de isquemia aguda. É responsável por aproximadamente 1/3 das mortes por DAC e pode ser decorrente de arritmias malignas primárias, como a taquicardia ventricular, resultando em fibrilação ventricular ou fibrilação ventricular associada a isquemia aguda¹².

5. DIAGNÓSTICO

Considerando os tipos de DAC previamente descritos, a identificação de indivíduos assintomáticos portadores de aterosclerose é de suma importância, já que esses encontram-se sob o risco de sofrer eventos cardiovasculares agudos (inclusive com evolução para óbito), o que requer a monitoração constante dos fatores de risco e a instituição de medidas de prevenção.

Em relação aos pacientes sintomáticos, sabe-se que a observação clínica, o histórico e antecedentes pessoais, associados à realização de exame físico e prevalência geral da doença no local de residência são imprescindíveis para a identificação de preditores para DAC¹³.

Portanto, o diagnóstico correto de DAC se dá mediante avaliação completa e minuciosa do indivíduo com dor torácica, incluindo sua história clínica detalhada,

¹⁰ DA LUZ e FAVARATO; 1999

¹¹ DA LUZ e FAVARATO; 1999

¹² DA LUZ e FAVARATO; 1999

¹³ SOX, et al., 1990

exame físico para descartar causas não cardíacas de dor torácica, realização de testes e procedimentos úteis para o diagnóstico e avaliação da gravidade da doença¹⁴.

5.1 HISTÓRIA CLÍNICA

Características que orientam o médico a estimar a probabilidade de DAC significativa.

5.1.1 Presença de angina: lesões com menor grau de estenose podem causar angina, no entanto, apresentam melhor prognóstico. Caso seja constatada a presença de angina, é de suma importância especular as características da dor.

A dor torácica pode ser classificada como dor não cardíaca, angina atípica ou angina típica, sendo essa última descrita como um “desconforto” ou “queimação”, que dura alguns minutos, geralmente desencadeada por exercício físico ou estresse emocional, com alívio ao repouso e que incide sobre a região retroesternal e irradia para pescoço, mandíbula, epigástrio ou MMSS¹⁵.

Além dos sintomas clássicos relacionados à doença, como angina e desconforto no peito, outros podem estar presentes, com menor frequência, como fadiga, desmaios, náusea, queimação, inquietação ou sensação de morte iminente e falta de ar, que principalmente em idosos, pode ser o único sintoma da DAC, dificultando a diferenciação da sua origem com outras condições ¹⁴.

5.2 EXAME FÍSICO

Geralmente o exame físico apresenta-se normal em pacientes com angina estável, no entanto, é durante o episódio de angina que há maior probabilidade de se obter indícios sobre a existência ou não de DAC. Quando o exame físico é realizado na vigência da dor, a terceira (B3) e quarta bulhas (B4), o sopro de regurgitação mitral, o desdobramento paradoxal da segunda bulha (B2) e a estertoração pulmonar bibasal podem indicar achados sugestivos e preditores de DAC¹⁶. É importante avaliar a presença de aterosclerose em outras partes, como pulsos de membros inferiores (MMII) diminuídos, endurecimento arterial e aneurisma abdominal, pois há aumento da probabilidade de DAC, além claro, da avaliação dos fatores de risco da doença¹⁷.

¹⁴CESAR, et al., 2014

¹⁵ DIAMOND, et al., 1983

¹⁶ LEVINE, 1980; CHATTERJEE., 1998

¹⁷ CESAR, et al., 2014

5.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOR TORÁCICA

A presença de doenças associadas deve ser considerada, pela possibilidade de causarem um tipo de angina que seja “funcional” (isquemia miocárdica na ausência de obstrução coronariana anatômica significativa). Diversas doenças podem levar à dor torácica, normalmente a dor é devido a uma isquemia miocárdica, causada por aumento do consumo ou por diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio¹⁸.

5.4 TESTES NÃO INVASIVOS

Os testes adicionais na angina estável se baseiam na probabilidade significativa de presença de DAC a depender de fatores que contribuem para o aumento das chances de desenvolver a doença, tais como: tipo de dor, do sexo, de comorbidades existentes, idade do paciente, dislipidemia e tabagismo¹⁹.

Nos casos de baixa probabilidade, os testes adicionais contribuirão para a pesquisa de causas não cardíacas para a dor torácica, enquanto uma investigação diagnóstica pode determinar o risco individual de ocorrência de evento cardíaco nos casos de alta probabilidade, assim, esses testes estão diretamente relacionados à estratificação do risco cardíaco. Em caso de probabilidade intermediária, outros métodos podem ser utilizados para o diagnóstico e estratificação do risco de DAC¹⁹.

A escolha do exame é feita de forma individualizada, baseando-se no condicionamento físico, na tolerabilidade do paciente ao esforço, nos achados do ECG de repouso, nas características da história prévia de DAC (IAM ou revascularização) e a depender da ocupação do paciente. Também deve-se considerar que a mortalidade geral de pacientes com angina estável é de aproximadamente 1,2 a 2,4% ao ano²⁰. Dessa forma, utilizar um método diagnóstico com incidência maior de complicações e morte não seria indicado.

5.4.1 Eletrocardiograma: avalia a atividade elétrica do coração, sendo indicado para pacientes com suspeita de causa cardíaca para dor torácica e/ou durante um episódio de dor torácica.

5.4.2 Radiografia de tórax: objetiva o diagnóstico diferencial, sendo indicado para pacientes com DAC e sinais ou sintomas de Insuficiência Cardíaca Congestiva; pacientes com sinais e sintomas de doença pulmonar.

¹⁸ GIBBONS, et al., 2003; CESAR, et al., 2014.

¹⁹ SOX, et al., 1990; PRYOR, et al., 1993.

²⁰ CLAYTON, et al., 2005; POOLE-WILSON, et al., 2007; STEG, et al., 2012.

5.4.3 Teste ergométrico (TE): objetiva principalmente a confirmação diagnóstica, a determinação prognóstica e a definição de conduta terapêutica. Indicado para pacientes com probabilidade pré-teste de ter obstrução coronariana com base em idade, sexo e sintomas; pacientes com suspeita de angina vasoespástica; pacientes após realização de coronariografia para tomada de decisões em lesões intermediárias; avaliação de indivíduos assintomáticos com mais de dois fatores de risco; pacientes com alta ou baixa probabilidade pré-teste de ter obstrução da coronária com base em idade, sexo e sintomas; avaliação de risco em cirurgia não cardíaca em pacientes de baixo risco cardiovascular; pacientes com anormalidade do ECG basal.

5.4.4 Ecocardiograma (ECG): método diagnóstico e de avaliação do prognóstico, em pacientes com DAC estável²¹, recomendado também para diagnóstico de pacientes com DAC durante eventos agudos, por possibilitar a avaliação em tempo real da motilidade do VE (alterações da motilidade segmentar ocorrem segundos após a oclusão coronariana e são marcadores fidedignos de IAM). O uso do ECG sob estresse na DAC estável foi estabelecido para a avaliação de pacientes com DAC obstrutiva suspeita ou conhecida, afim de diagnosticar e estabelecer prognóstico, na avaliação do impacto de terapias de revascularização, detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas.

5.4.5 Tomografia Computadorizada Cardíaca: engloba as técnicas de Escore de Cálcio (EC) e angiotomografia coronariana. O Escore de Cálcio quantifica a calcificação das artérias coronárias, em correlação com a aterosclerose. A diretriz de doença coronária estável (2014) não recomenda, de forma geral, a utilização do EC para avaliação de DAC obstrutiva significativa em pacientes sintomáticos²², sendo indicado para pacientes assintomáticos de risco intermediário pelo ERF (10 a 20% em 10 anos) ou pelo escore de risco global (homens 5 a 20%; mulheres 5 a 10% em 10 anos). A angiotomografia coronariana permite a avaliação da luz das artérias coronárias de maneira não invasiva e com alta acurácia diagnóstica se comparada ao padrão ouro, que é o cateterismo cardíaco. É indicada para pacientes com suspeita de DAC crônica com: a) testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos; b) sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos; c) discordância entre a clínica e os resultados de testes de isquemia prévios e como

²¹ BARBOSA, et al., 2009.

²² ERBEL e SCHMERMUND, 2004; CESAR, et al, 2014.

opção à angiografia invasiva na diferenciação entre cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas ²³.

5.4.6 Ressonância Magnética Cardiovascular: método diagnóstico e prognóstico de DAC que permite avaliar a anatomia cardíaca e vascular, a função ventricular, a perfusão miocárdica e a caracterização tecidual de forma acurada, reproduzível, sendo capaz de fornecer todas essas informações juntas, em um único exame, sendo considerada padrão-ouro para a quantificação de volumes ventriculares, fração de ejeção e massa miocárdica. é indicada para avaliação da função ventricular global, volumes e massa, detecção de isquemia; diferenciação de cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas e Angio-RMC de artérias coronárias²⁴.

5.4.7 Angiografia coronariana: método mais acurado para diagnóstico, avaliação de prognóstico e extensão de lesões coronarianas, caracterizando-as como significativas quando há obstrução de uma ou mais artérias epicárdicas, com, no mínimo, 70% de estenose e/ou Tronco da Coronária Esquerda com, no mínimo, 50%. Salvo exceções, é realizada somente após testes não invasivos.

6. ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE EVENTOS CARDÍACOS E CONSEQUÊNCIAS DA DAC ESTÁVEL

De acordo com o Guideline de diagnóstico e tratamento da Síndrome Coronariana Crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia (2020) a avaliação do risco de evento cardíaco é recomendada para pacientes com suspeita de DAC ou com DAC recém-diagnosticado, pois tem grande impacto nas decisões terapêuticas.

O processo de estratificação de risco serve para identificar pacientes com alto risco de evento que se beneficiarão da revascularização e é baseada nas avaliações usadas para fazer um diagnóstico de DAC. Todos os pacientes devem ser submetidos a avaliação clínica, avaliação da função do VE por ECG de repouso e, na maioria dos casos, avaliação não invasiva de isquemia ou anatomia coronariana.

Embora o valor diagnóstico de um ECG de esforço seja limitado, a ocorrência de depressão do segmento ST com baixa carga de trabalho combinada com sintomas de esforço (angina ou dispneia), baixa capacidade de exercício, ectopia ventricular complexa ou arritmias e resposta anormal da pressão arterial (PA) são marcadores de

²³ MILLER, et al., 2009.

²⁴ UNDERWOOD, et al., 2004.

um alto risco de mortalidade cardíaca. Pacientes com angina típica e disfunção sistólica de VE que indica DAC também estão em alto risco de mortalidade cardíaca.

Segundo a Diretriz de Doença Coronária Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicada em 2014, pode-se observar as consequências cardíacas da DAC nos resultados dos testes não invasivos e estratificar o risco anual de morte. São definidos três graus de risco:

- **Alto risco (> 3% morte/ano):** disfunção do VE em repouso grave (fração de ejeção < 0,35 ou 35%); escore de risco elevado ao TE (escore de Duke < - 11); disfunção VE grave ao teste de imagem com estresse (< 0,35); grandes defeitos de perfusão durante teste de imagem com estresse; múltiplos defeitos de perfusão de tamanho moderado durante teste de imagem com estresse; grandes defeitos fixos de perfusão com dilatação do VE ou aumento na captação pulmonar, usando a angiografia com radionuclídeos com tálio; moderados defeitos com dilatação do VE ou aumento na captação pulmonar durante teste de imagem com estresse, utilizando o tálio; defeitos em mais de dois segmentos com baixa frequência cardíaca (FC) (< 120 bpm) ou com baixa dose de dobutamina (= 10 µg/kg/minuto) durante teste do ECG com estresse; evidência de isquemia extensa durante ECG com estresse.
- **Moderado risco (1 a 3% morte/ano):** leve a moderada disfunção VE em repouso (Fração de ejeção entre 0,49 a 0,35); risco intermediário no TE (escore de Duke entre 4 e -10); moderados defeitos de perfusão sem dilatação VE ou captação pulmonar durante teste de imagem com estresse; defeitos de perfusão limitados, envolvendo dois segmentos e com doses de dobutamina > 10 µg/kg/min durante teste de ECG com estresse.
- **Baixo risco (< 1% morte/ano):** escore baixo ao TE (escore de Duke >5); teste normal ou pequenos defeitos de perfusão em repouso ou em teste de imagem com estresse; contração miocárdica normal ou nenhuma mudança em limitada porção do miocárdio durante teste do ECG com estresse.

6.1 TRIAGEM PARA DAC EM INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS

Em um esforço para reduzir a alta carga de mortes coronárias em adultos assintomáticos, várias medições de fatores e marcadores de risco associados a testes de estresse são realizadas como investigação de triagem. Indivíduos com história familiar de DAC prematura devem ser rastreados para hipercolesterolemia familiar. O

escore de cálcio coronário, o índice tornozelo-braço e a ultrassonografia da carótida para detecção de placa podem fornecer informações úteis sobre o risco aterosclerótico em pacientes selecionados, mas o uso rotineiro de biomarcadores ou outros exames de imagem para DAC não são recomendados. Apenas indivíduos com risco elevado são indicados para testes não invasivos ou invasivos adicionais.

É importante observar que pacientes com câncer e em tratamento de câncer ou doenças inflamatórias crônicas, podem merecer triagem de risco, aconselhamento e tratamento mais intensivos. Pessoas cujas ocupações envolvem segurança pública (pilotos de linha aérea, ou motoristas de caminhão/ônibus), que são atletas profissionais ou de alto nível, comumente passam por testes periódicos para a avaliação da capacidade de exercício e avaliação de possível doença cardíaca, incluindo DAC. Embora não haja dados suficientes para justificar essa abordagem, essas avaliações podem ser feitas por razões médico-legais.

As recomendações para análise do risco em pacientes assintomáticos são: realizar em adultos assintomáticos com idade > 40 anos sem evidência de doença cardiovascular, DM, doença renal crônica ou hipercolesterolemia familiar; avaliação da história familiar de doença cardiovascular prematura (evento doença cardiovascular fatal ou não fatal e/ou diagnóstico estabelecido de doença cardiovascular em parentes de primeiro grau do sexo masculino antes dos 55 anos de idade ou parentes do sexo feminino antes dos 65 anos de idade); recomenda-se que todos os indivíduos com idade <50 anos com história familiar de doença cardiovascular prematura em um parente de primeiro grau (<55 anos de idade em homens, <65 anos de idade em mulheres) sejam examinados para hipercolesterolemia familiar. Em adultos assintomáticos não diabéticos de baixo risco não são recomendados o ultrassom de carótida (espessura da íntima-média) para avaliação de risco cardiovascular; a angiografia por tomografia computadorizada coronária ou a imagem funcional para isquemia; avaliação de rotina de biomarcadores circulantes.

7. TRATAMENTO

Por se tratar de doença metabólica progressiva, independentemente do tratamento de escolha, o controle a longo prazo da DAC é imprescindível.

De acordo com a Diretriz de Doença Coronária Estável (2014) e de Doença Coronária Crônica (1999) da Sociedade Brasileira de Cardiologia, o tratamento busca

prevenir o IAM e diminuir a mortalidade, reduzindo sintomas e a ocorrência de isquemia miocárdica, para permitir melhor qualidade de vida. O início do tratamento prevê orientação dietética e a inclusão de atividade física na rotina do paciente, pois tratar a doença de base (aterosclerose) faz parte do manejo da DAC; assim, mudanças no estilo de vida, controle da HAS, do sedentarismo, do estresse emocional, do tabagismo ativo e passivo, das dislipidemias e da obesidade devem ser contemplados durante o planejamento terapêutico. A recomendação de exercícios físicos moderados e contínuos, individualmente adequados aos pacientes, com dieta de menor ingestão de gorduras animais, dando preferência para frutas, legumes e vegetais, e reduzindo o consumo de sódio e álcool são fundamentais para controle e tratamento da DAC.

7.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Para o tratamento medicamentoso, podem ser utilizados:

- *Nitratos*: vasodilatadores, que relaxam a musculatura lisa dos vasos; possuem efeito de início rápido e também agem como antiagregante plaquetário, sendo indicados para angina estável e instável, miocardiopatia isquêmica e angina pós-IAM;
- *Antagonistas de canais de cálcio*: produzem vasodilatação coronária e sistêmica e aumentam a oferta de oxigênio ao miocárdio;
- *Betabloqueadores*: bloqueiam a ação das catecolaminas, sendo indicados para angina, HAS, e arritmias dependentes de ação simpática;
- *Inibidores de enzima de conversão de angiotensina*: provocam vasodilatação arterial, aumentando o débito cardíaco, sendo indicados para a fase aguda de infartos extensos;
- *Ácido acetilsalicílico*: age como antiagregante plaquetário que atua no mecanismo chave de formação e crescimento do trombo intra-arterial, reduzindo o número de eventos fatais e não fatais em DAC.

Os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e trimetazidina (vasodilatador) reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Os antiagregantes plaquetários, bloqueadores beta-adrenérgicos pós IAM e inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA)

reduzem a incidência de fatores que contribuem para o aumento das chances de desenvolver a doença e aumentam a sobrevida.

7.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico é indicado para os casos de pacientes assintomáticos ou com angina leve ou estável, ou ainda com insuficiência cardíaca secundária à cardiopatia isquêmica e sem lesões cardíacas associadas. Entre os procedimentos cirúrgicos, destacam-se:

- *Angioplastia Coronária por Cateter*: há o uso de próteses expansíveis intracoronárias (*stents*), que diminuem a incidência de reestenose;
- *Cirurgia de Revascularização Miocárdica*: amplamente indicada por reduzir sintomas e aumentar as taxas de sobrevivência, pelo uso de enxerto da artéria torácica interna (maior probabilidade de permanecer pérvio na maioria dos pacientes); recomendada para casos de estenose maior que 50% em traumatismo cranioencefálico (TCE) ou condição de tronco equivalente.

7.3 TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO

Segundo a Diretriz sul-americana de prevenção e reabilitação cardiovascular publicada em 2014, o tratamento fisioterapêutico prevê a reabilitação dividida em 3 fases. O início consiste em avaliação geral e específica completa do paciente, que inclui obter dados de identificação (idade, sexo, história da doença, data dos eventos, fatores de risco); anamnese com queixa principal, história da moléstia atual, medicamentos em uso; exame físico, com uso da escala de Glasgow, aferição de PA, FC, frequência respiratória, saturação de oxigênio, verificação de níveis de O₂ (oximetria), ritmo e padrão respiratório, amplitude e expansibilidade cardiopulmonar, peso, altura, IMC, aspectos da tosse, cirtometria; exames complementares, como eletrocardiograma, raio-x, ECG, cateterismo, cintilografia, outros; e avaliações adicionais, como manovacuometria, teste de qualidade de vida, teste de caminhada de 6 minutos (a depender da fase do paciente), teste de repetição máxima.

Após avaliação minuciosa, inicia-se a reabilitação cardíaca:

FASE 1: início após estabilização da doença; na SCA começa de 24h a 48h do evento cardíaco, e após 12h do IAM, com o paciente sem sintomas; em casos de cirurgia cardíaca, é importante fazer programa de exercícios de respiração, alongamento e movimentação progressiva antes e depois. O objetivo nessa fase é

prevenir a perda da capacidade física, evitar depressão e complicações respiratórias e tromboembólicas. É dividida em 7 passos, com duração até a alta hospitalar.

No step I, consumo calórico de até 2 METS, com exercícios com o paciente deitado, de 1 a 2 séries de 10 repetições de exercícios respiratórios diafragmáticos (focando na inspiração mais longa), exercícios ativos de extremidades como abrir e fechar as mãos, e flexão plantar e dorsiflexão, além de exercícios ativo-assistidos de flexão, extensão, adução e abdução de quadril.

No step II, consumo calórico de 2 a 3 METS, com o paciente evoluindo pra sentado, fazendo exercícios ativos de extremidades, exercícios respiratórios e de cintura escapular.

No step III, consumo calórico de 3 a 4 METS, com o paciente em pé, faz-se exercícios ativos em diagonais e rotacionais de MMSS, exercícios respiratórios, alongamentos de MMII e deambulação ou marcha estacionária.

No step IV, consumo calórico de 3 a 5 METS, com exercícios respiratórios, alongamentos ativos e exercícios ativos de MMSS e MMII, deambulação de 8 metros, e ensino do monitoramento da FC por pulso. Fazer teste de caminhada de 6 minutos.

No step V, consumo calórico de 4 a 5 METS, com alongamentos ativos e exercícios ativos de MMSS e MMII, exercícios respiratórios e deambulação por 10 minutos.

No step VI, consumo calórico de 4 a 5 METS, com alongamentos ativos de MMSS e MMII, exercícios ativos dissociados e associados à marcha, exercícios excêntricos, deambulação por 15 minutos, exercícios respiratórios, subir e descer lance de escadas (10 degraus). Inícios de orientações para possível alta hospitalar.

No step VII, consumo calórico de 4 a 6 METS, com os mesmos exercícios do passo anterior, mas aumentando a velocidade de deambulação, subindo e descendo dois lances de escada (20 degraus), e mantendo as orientações para alta. Fazer teste de caminhada de 6 minutos.

Interromper a sessão se ocorrer fadiga, dispneia, cianose, palidez, etc. A existência de dor precordial, PA alta, desnivelamento do segmento ST em ECG, DM não controlada, tromboembolismo recente, ICC descompensada, arritmia não controlada são contraindicações absolutas.

O paciente evolui para fase 2 após adequação da resposta da FC e da PA.

FASE 2: com duração de 1 a 3 meses, trata-se da fase de supervisão e monitorização, com objetivo de aumentar a capacidade e o endurance ao exercício

progressivamente, para dar continuidade ao programa de exercícios com transição para o ambiente domiciliar, além de modificar fatores de risco e recuperar a autoconfiança. Afere-se a PA a cada 3 ou 5 minutos de exercício; faz-se uma avaliação física de FC e FR, sempre antes e após a sessão de exercícios, e exames complementares; avalia-se sistema musculoesquelético, dor, postura, contraturas, estiramentos, artrites, tendinites, lesões ligamentares e segue com orientações gerais.

Indica-se exercício aeróbico na esteira, bicicleta estacionária e ciclo ergômetro para MMII (após 4º semana do protocolo, integra-se MMSS sem prejuízo de dor e da recuperação cicatricial), com ajuste de intensidade pelo teste de esforço, duração mínima de 30 minutos para pacientes sem complicações, 20 minutos para angioplastia, e de 10 a 15 minutos para pós-cirúrgico, alcançando 45 minutos até a 6ª semana, e frequência de 2 a 5x por semana, sendo ideal 3 vezes por semana. Além de exercícios de resistência, com postura correta e progressão gradual, com frequência de 2 a 3x por semana, de 6 a 15 repetições com 30s de descanso. A intensidade dos exercícios deve ser avaliada pelo teste de esforço submáximo ou máximo, utilizando até 80% do VO₂ submáximo.

Necessária monitorização cuidadosa antes, durante e após a sessão, de FC, PA e Escala de Borg, e interrupção caso haja sintomas importantes. É ideal que a sessão seja composta por 10 minutos de alongamentos e aquecimentos, 45 minutos de aeróbio e exercício resistido ou circuito (caminhada, trote, hidroginástica, resistência, jogos, bicicleta), 5 minutos de desaceleração, e 10 minutos de alongamento e relaxamento. Paciente pode ser orientado a realizar o mesmo treinamento em casa.

Paciente evolui para fase 3 após melhora aeróbia-ergoespiométrica, aumento do tônus muscular, ausência de eventos no ECG, e de sintomas como angina.

FASE 3: geralmente após 3 meses do evento cardíaco, com duração indefinida, podendo ser individual ou em grupo. É uma fase supervisionada, mas com pouco monitoramento. Com objetivo de preparar e orientar o paciente para que possa fazer a atividade física domiciliar, com melhor condição física e endurance, com controle da PA, glicemia e colesterol, além de controlar o peso e manter a nutrição adequada, garantindo o bem-estar psicológico. Faz-se novamente a avaliação musculoesquelética como na fase 2.

Para intensidade de treinamento usa-se até 80% do VO₂ submáximo, com duração de início de 10 a 15 minutos para pacientes pós-cirúrgicos, de 20 a 30 minutos

para os submetidos à angioplastia, sendo que todos devem alcançar 45 minutos de atividade até a 6ª semana. A frequência deve ser de pelo menos 3x por semana, podendo repetir em casa mais 2 vezes na semana, a depender do objetivo. Faz-se exercício aeróbico, exercício de resistência, com 8 a 15 repetições, e cargas progressivas, além de alongamento e práticas de relaxamento para reduzir a PA.

Também podem ser propostos exercícios de equilíbrio, de 2 a 3x na semana, para manter a autossuficiência, principalmente em pacientes idosos. É ideal que a sessão seja composta por 10 minutos de alongamentos e aquecimentos, 45 minutos de aeróbio e exercício resistido ou circuito (caminhada, trote, hidroginástica, resistência, jogos, bicicleta), 5 minutos de desaceleração, e 10 minutos de alongamento e relaxamento. Paciente pode ser orientado a fazer o mesmo treinamento em casa.

Necessária monitorização cuidadosa antes, durante e após a sessão, de FC, PA e Escala de Borg, e interrupção caso haja sintomas importantes.

FASE 4: paciente liberado das sessões de fisioterapia, tendo início a fase sem supervisão, mas com necessária manutenção das mudanças dos hábitos de vida, com exercícios físicos frequentes e nutrição adequada. Voltando apenas para exames e avaliação da aptidão cardiorrespiratória.

8. ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS, CARDIOVASCULARES E SISTÊMICAS

A revisão elaborada por PINHO, R. A. et al. (2010) traz que a doença arterial coronariana resulta de complicações macro e microvasculares e suas repercussões sistêmicas. Relacionada diretamente às condições endoteliais apresentadas, sabe-se que quando agredido por fatores de risco, o endotélio perde progressivamente sua função fisiológica de proteção, o que favorece a progressão da aterosclerose ao fornecer elementos que ativam ou intensificam danos capazes de modificar funções regulatórias que levam à disfunção endotelial, alteram a resposta vasodilatadora e reduzem a atividade antitrombótica, alterando estruturas e provocando danos vasculares.

Quando comparados, observa-se que o efeito predominante da ativação endotelial e liberação de óxido nítrico (NO) em pessoas sem aterosclerose é a vasodilatação, enquanto que em indivíduos pré-dispostos por fatores de risco, o dano endotelial e sua disfunção (vasoconstrição paradoxal em resposta a agentes vasodilatadores) são preditores da aterosclerose. Estudos apontam que as alterações

de diâmetro do lúmen das coronárias do epicárdio, dos vasos de resistência e das artérias periféricas maiores em resposta às mudanças de fluxo mediadas por NO e endotélio-1 contribuem para o conhecimento do fator principal que desencadeia a doença (aterosclerose).

A disfunção endotelial também está relacionada ao surgimento da síndrome coronariana aguda (SCA) e quando estudos compararam a resposta do fluxo sanguíneo periférico entre pacientes com doença coronariana e indivíduos saudáveis após exercício físico (esteira ergométrica), os resultados revelaram não haver manifestação de vasodilatação induzida pelo exercício no grupo controle, enquanto 53% dos sujeitos com doença coronariana apresentaram vasoconstrição progressiva.

Em suma, a aterosclerose é o fator principal de desenvolvimento da doença em todas as suas fases, responsável por causar disfunção endotelial definida como oferta insuficiente de NO, que gera estresse oxidativo, inflamação, erosão e vasoconstrição. Portanto, pode-se dizer que os danos ao endotélio estão principalmente relacionados às espécies reativas de oxigênio (ERO) e às espécies reativas derivadas do NO (ERN), e que o aumento do estresse oxidativo influi na patogênese de doenças cardiovasculares, ambos contribuindo para o aumento da formação de radicais livres e a redução das defesas antioxidantes.

O aumento da produção de radicais livres é mediado pelos fatores de risco clássicos para aterosclerose (tabagismo, DM, HAS, hipercolesterolemia e outros), e sua produção excessiva induz disfunção endotelial pelo aumento da degradação e inibição da síntese de NO. Por outro lado, a produção excessiva de ERO promove a produção direta de espécies citotóxicas e a inativação de NO, que perde seu efeito protetor de regulação do tônus arterial, inibição da inflamação local, da coagulação e da proliferação celular por ser baseado na inibição da oxidação das moléculas de LDL colesterol e no impedimento da agregação plaquetária.

A hipertensão arterial também é importante fator de risco para o desenvolvimento de DAC, pelo efeito lesivo direto da pressão sanguínea elevada nas artérias coronárias, que modifica o endotélio e propicia o início e a progressão da aterosclerose, sendo frequentemente associada a distúrbios plurimetabólicos como a resistência à insulina, alterações do perfil lipídico e outros.

As doenças valvares que causam estenose aórtica e valvopatias tem como principal etiologia a degeneração valvar por um processo de calcificação progressivo

a partir da sexta década de vida, sendo esse um processo ativo e similar à aterosclerose clássica com inflamação e infiltração de lípidos.

8.1 ADAPTAÇÕES RELACIONADAS AO EXERCÍCIO FÍSICO

PINHO, R. A. et al. (2010) destaca que o exercício físico eleva taxas metabólicas e acresce o consumo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$) em até 20 vezes em relação aos valores de repouso, além de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Estudos demonstram que o treinamento de endurance aumenta as defesas antioxidantes, assim como a capacidade oxidativa do músculo, e embora os benefícios do aumento no $VO_{2m\acute{a}x}$ sejam reconhecidos, aumentar o consumo máximo de O_2 é essencial para a aptidão cardiovascular e performance, mas quando ocorre durante o exercício físico também aumenta a produção de radicais livres.

A prática de exercícios moderados a intensos está relacionada com significativas reduções na incidência de eventos cardiovasculares, o que estabelece o exercício físico como modalidade terapêutica importante na prevenção e prognóstico destas doenças, melhorando a capacidade funcional. O estresse fisiológico causado ao organismo pelo aumento da demanda energética em relação ao repouso, acentua a liberação de calor e modifica significativamente o ambiente químico muscular e sistêmico, e para respondê-lo adequadamente, são necessárias adaptações morfológicas e funcionais potencialmente obtidas mediante treinamento físico (exercício resistido por longo período), em que ocorrem ajustes específicos da musculatura esquelética e adaptação vascular periférica que proporciona melhor controle e distribuição do fluxo sanguíneo.

A DAC reduz o $VO_{2m\acute{a}x}$ e diminui a capacidade funcional, o que afeta diretamente a prática de exercícios, já que provoca desequilíbrio na interação entre diversos sistemas orgânicos (cardiovascular, respiratório, metabólico, muscular) e interfere na modulação do sistema nervoso autônomo (SNA). Por isso é fundamental que um plano terapêutico para prevenção primária e secundária da doença inclua exercícios físicos de rotina.

Estudos demonstram que o *shear stress* (força que o sangue exerce sobre a parede das artérias), induzido pelo exercício físico, é um poderoso estímulo para a liberação de fatores vasorelaxantes produzidos pelo endotélio vascular (como o NO) e que o treinamento físico moderado aumenta o relaxamento da musculatura lisa vascular e não vascular (devido à maior produção de NO pelas células endoteliais, em

resposta ao exercício físico); aumenta o débito cardíaco e a redistribuição do fluxo sanguíneo para musculatura esquelética e circulação coronariana (o que pode ser potencializado com exercícios aeróbios regulares) e pode prevenir a disfunção endotelial por meio do reparo da disponibilidade de NO se prevenido o estresse oxidativo, refletindo na prevenção do declínio na vasodilatação endotélio-dependente.

Assim, conclui-se que os efeitos benéficos da prática de exercício regular sobre doenças cardiovasculares estão associados à maior produção de agentes vasodilatadores derivados do endotélio, com consequente redução da resistência vascular periférica, diminuição dos níveis de LDL colesterol, inibição da agregação plaquetária e melhora expressiva na perfusão miocárdica.

Estudos apontam que as melhorias provocadas pelo exercício físico agem sobre:

- *Função Endotelial*: exercício repetido ativa mecanismo de vasodilatação que propicia aumento frequente da pressão transmural no vaso sanguíneo, melhorando o funcionamento e vaso-relaxamento endotelial e facilitando a perfusão miocárdica (principais adaptações vasculares);
- *Velocidade de Síntese e de Degradação de NO*: aumenta a expressão de enzima antioxidativa (SOD) produzida por células musculares lisas presentes no vaso, que bloqueia a ação dos radicais livres e diminui a degradação do NO;
- *Microcirculação*: estimula a produção de NO na microcirculação, intensificando a capacidade vasodilatadora dos vasos de resistência (microcirculação) após quatro semanas de treinamento, melhorando a perfusão miocárdica, as reservas de fluxo coronário em segmentos anormais e normais no pós treino, induzindo respostas do exercício para a função muscular lisa, a função endotelial, a densidade capilar, a regressão da doença e a circulação colateral;
- *Regressão de Lesões Ateroscleróticas*: associados ao controle dos níveis de colesterol por dieta hipogordurosa, pode atenuar a progressão das lesões coronarianas em longo prazo (quatro a seis anos de exercício), podendo levar à regressão da placa aterosclerótica e melhorar a perfusão miocárdica;
- *Neoformação de Vasos Colaterais*: ainda que com resultados conflitantes, acredita-se que o estreitamento do calibre das artérias coronárias induz o aparecimento de circulação colateral, efeito potencializado por exercícios;

- *Redução da Viscosidade Sanguínea*: aumento do volume plasmático e redução de algumas proteínas plasmáticas, como fibrinogênio e globulinas (hemodiluição crônica);
- *Aumento do Tempo de Perfusão Diastólica*: diminuição da FC basal com maior tempo de perfusão diastólica em repouso com reflexos no pico de exercício, atenuando as manifestações isquêmicas no ECG.

Embora os mecanismos bioquímicos pelos quais estes benefícios ocorrem não estejam totalmente desvendados, é inegável que a prática regular de exercícios físicos produz adaptações fisiológicas importantes, provocando respostas de FC e PA menos exacerbadas, melhorando a capacidade física, a tolerância ao exercício e os sintomas em pacientes com DAC, diminuindo os riscos de eventos agudos e reduzindo as taxas de mortalidade. Além de contribuir para a perda de peso corporal; aumento da sensibilidade das células à insulina (reduz risco do DM); redução do colesterol e triglicérides, e favorecer o gerenciamento do estresse, que são fatores de risco primários para o aparecimento/agravamento da DAC.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, M. M. et al. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 93, n. 6 supl 3, p. e265-e302, 2009.
- CESAR, L. A. et al. Diretriz de doença coronária estável. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 103, n. 2, p. 01-59, 2014.
- CHATTERJEE, K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. **Primary cardiology**, p. 234-56, 1998.
- CLAYTON, T.C., et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. **BMJ**, v. 331, n. 7521, p. 869, 2005.
- DA LUZ e FAVARATO. Doença coronária crônica. **Arquivo brasileiro de cardiologia**, v. 72, n. 1, 1999.
- DIAMOND, G.A. A clinically relevant classification of chest discomfort. **J Am Coll Cardiol**, v. 1, n. 2 (Pt 1), p. 574-5, 1983.
- ERBEL, R. & SCHMERMUND, A. Clinical significance of coronary calcification. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 24, n. 10, p. 172, 2004.
- GIBBONS, R.J., et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). **Journal of the American College of Cardiology.**, v. 41, p. 159-68, 2003.
- GO, A. S. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 143-152, 2013.
- HERDY, A. H. et al. Diretriz sul-americana de prevenção e reabilitação cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 2, p. 1-31, 2014.
- KNUUTI, J. 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). **European heart journal**, v. 41, n. 3, p. 407-477, 2020.

LEVINE, H.J. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. **American Heart Journal.**, v. 100, n. 1, p. 108-18, 1980.

LILLY, L. S & BRAUNWALD, E.. **Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Elsevier Health Sciences, 2012.

LIM, G. B. Global burden of cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 10 n. 2, p. 59–59, 2013.

LOZANO, R., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, 2012.

MILLER, J.M., et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. **European Radiology.**, v. 19, n. 4, p. 816-28, 2009.

MORAN, A.E., et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 study. **Circulation**, v. 129, n. 14, p.:1483-92, 2014.

PINHEIRO, M.G.V., et al. Síndromes coronarianas agudas na ausência de doença arterial coronariana significativa. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia** v.84, n. 1, 2005.

PINHO, R. A. et al. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 94, n. 4. São Paulo, 2010.

POOLE-WILSON, P.A., et al. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. **European Heart Journal**, v. 28, n. 16, p. 1928-35, 2007.

PRYOR, D.B., et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery. **Annals Internal Medicine**, v. 118, n. 2, p. 81-90, 1993.

SOX JR, Harold C. et al. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of primary care and referral practices. **The American journal of medicine**, v. 89, n. 1, p. 7-14, 1990.

SPOSITO, Andrei C. et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 2-19, 2007.

STEG, P.G., et al.. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. **European Heart Journal**, v. 33, n. 22, p. 2831-40, 2012.

UNDERWOOD, S.R., et al. Myocardial perfusion scintigraphy and cost effectiveness of diagnosis and management of coronary heart disease. **Heart**, v. 90 n. 5 (Suppl 5), p. 34-6, 2004.