

Tratamento para pacientes com síndrome cardíaca X

Lanza, Gaetano Antonio

Introdução

Síndrome cardíaca X (SCX) é geralmente caracterizada por: 1) episódios de angina relatados predominantemente aos esforços, típico o suficiente para sugerir doença arterial coronária obstrutiva; 2) infra-desnivelamento de segmento ST compatível com isquemia miocárdica durante angina provocada ou espontânea; 3) artérias coronárias normais na angiografia (embora suaves anormalidades possam aceitáveis para o diagnóstico 4) sem evidências para espasmos de artéria coronária epicárdica e outras doenças cardíacas específicas (**Figura 1**).

Figure 1

Cardiac syndrome X

- Anginal pain on effort typical enough to suggest CAD
- Evidence for a cardiac ischemic origin of symptoms (mainly, exercise-induced ST segment depression)
- Normal coronary arteries (or minor irregularities or discrete stenosis <20%)
- No epicardial spasm
- No specific cardiac/systemic disease (normal LV function)

Mod. from: Lanza GA, Heart 2007;93:159-166

Após hipóteses teóricas plausíveis, numerosos estudos realizados para sustentar a origem microvascular da Síndrome X (SX) e esclarecer os mecanismos responsáveis pela sua ocorrência, foram dirigidos, em formas variáveis, para dois objetivos principais, que são:

1) determinar evidências de anormalidades na função microvascular coronária, que pode apenas ser obtida indiretamente por meio dos valores de fluxo sanguíneo coronário (FSC) ou velocidade de fluxo coronário de reserva (VCR), como é óbvio, resistência de vasos coronários não podem ser avaliados visualmente na angiografia coronária, e

2) Individualização dos mecanismos potencialmente responsáveis pela disfunção microvascular .

É evidente que vários estudos avaliaram junto estes objetivos, entretanto outros foram focados somente em um destes aspectos.

Disfunção coronária microvascular (DCMV), indicada como responsável para moderar o fluxo sanguíneo coronário (FSC) diante de drogas vasodilatadoras, mas também responsável como estímulo vasoconstritor em FSC debilitado, foi apontada muitos estudos como responsável por esta síndrome. O mecanismo de DCMV, no entanto, é provavelmente heterogêneo e pode envolver anormalidades variáveis no endotélio e na função das células da musculatura lisa vascular. Além disso, têm sido descritas na SCX algumas anormalidades que seriam capazes de causar DCMV, incluindo resistência à insulina, baixo grau de inflamação, função adrenérgica anormal, aumento da liberação de endotelina-1 e atividade de troca da membrana $\text{Na}^+\text{-H}^+$, e (em mulheres) deficiência de estrógeno. Além do mais, fatores de risco cardiovasculares tradicionais (incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes, tabagismo) também contribuem para DCMV.

Contudo, no relevante grupo de pacientes com SCX, um aumento de difícil percepção de estímulo cardíaco tem sido descrito e pode influenciar significativamente a frequência e características clínicas dos episódios de dor torácica.

O prognóstico a longo-prazo de pacientes com SCX tem consistentemente se mostrado excelente. Entretanto, estudos também tem mostrado de maneira consistente que um número significativo de pacientes tem sintomas persistentes, que pode prejudicar as atividades diárias e a qualidade de vida. Estes pacientes frequentemente são hospitalizados por dor torácica recorrente, e repetem exames diagnósticos não-invasivos e também invasivos, com relevante consequências pessoais e sócio-econômica.

Deste modo, o primeiro objetivo do tratamento nos pacientes com SCX é controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Consequentemente, intervenções publicadas para ter efeitos benéficos nos episódios de dor torácica devem ser preferencialmente aquelas que mostram melhora parâmetros clínicos substitutos, incluindo isquemia, mudanças no ECG ou anormalidades de FSC.

De acordo com os mecanismos fisiopatológicos da síndrome, muitos tratamentos são direcionados para melhorar DCMV e isquemia miocárdica através também de mecanismos inespecíficos ou específicos, porém algumas terapias são direcionadas para aumentar o limiar de dor cardíaca.

Deve-se enfatizar que as indicações sobre tratamento de pacientes com SCX deriva de estudos que sofrem com importante limitações, incluindo o uso de pequeno número de pacientes, a falta, em alguns casos, de randomização e controle apropriados, heterogeneidade de parâmetros, que muitas vezes não permitem a comparação adequada entre a proposta de tratamento e fortes conclusões sobre a magnitude de sua eficácia.

Drogas anti-isquêmicas

Drogas anti-isquêmicas tradicionais ficam em primeira opção no tratamento médico de pacientes com SCX e são suficientes para controlar dores torácicas em muitos casos.

Beta-bloqueadores.

Beta-bloqueadores são fundamentais na tratamento destes pacientes com angina estável e doença arterial coronária obstrutiva (DAC) e tem sido publicada por ter efeitos benéficos na SCX também (**Figura 2**). Atenolol, em particular, demonstrou melhorar sintomas a curto-prazo em um pequeno estudo randomizado com grupo controle (**Figura 3**). Beta-bloqueadores atuam principalmente no contraste dos efeitos negativos dos sistema nervoso simpático. Particularmente, reduzem a demanda miocárdica de oxigênio durante os esforços, mas também podem melhorar a mobilidade vascular em alguns pacientes. Em geral, agentes β -bloqueadores devem provavelmente ser a primeira opção de tratamento medicamentoso em muitos pacientes com SCX, particularmente naqueles com evidente aumento do tônus adrenérgico (por exemplo, alta FC ou diminuição da variabilidade da FC durante a monitorização por Holter em 24 horas, ou aumento rápido da FC e/ou da pressão arterial durante o exercício).

Antagonistas de cálcio. O resumo dos estudos de antagonistas de cálcio em pacientes com SCX está demonstrado na **Figura 4**. Antagonistas de cálcio atuaram principalmente na melhora da microcirculação coronária. Além disso, diidropiridínicos podem reduzir a FC e o consumo miocárdico de oxigênio. Estimulação de atividade adrenérgica, após hipertensão significativa, no entanto, pode constituir uma limitação. Nifedipina demonstrou melhorar FSC, mas não foram demonstrados no estudo efeitos significantes na função coronária microvascular no uso de diltiazem. A redução de sintomas de angina e os resultados do teste de exercício foram variavelmente relatados com diversos antagonistas de cálcio. Em alguns pacientes, entretanto, nifedipine esteve associada com a piora dos sintomas, enquanto que amlodipina não atingiu os efeitos benéficos nos sintomas de angina em osso pequeno estudo (**Figura 3**).

Nitratos. Nitratos têm efeito de vasodilatador coronário e reduzem pré-carga cardíaca. No entanto, os efeitos dos nitratos na microcirculação coronária são limitados, e a hipotensão e taquicardia reflexa podem reduzir sua atuação benéfica. Nitratos de curta ação podem ser usados no tratamento de eventos de dor torácica, como na DAC obstrutiva, mas podem atingir efeitos consistentes em apenas aproximadamente 50% dos pacientes com SCX (**Figura 5**). Nitratos de longa ação, por outro lado, foram avaliados em apenas no nosso estudo, em que não conseguimos mostrar efeitos significativos sobre os sintomas (**Figura 3**).

Figure 2

Main results of trials with beta-blockers In patients with cardiac syndrome X

	Drug	Symptoms	ExT	Holter	CBF
Bugiardini 1989	Propranolol			+	
Romeo 1990	Acebutolol		+/-		
Borghesi 1991	Propranolol	+	+		
Wiedermann 1995	Propranolol				+/-
Fragasso 1997	Atenolol	+	+		
Lanza 1997	Atenolol	+			

(+) = positive effect; (-) = no effect

Figure 3

Effects of some antiischemic drugs on chest pain in 10 patients with syndrome X

(Lanza GA, Am J Cardiol 1999;84:854-6)

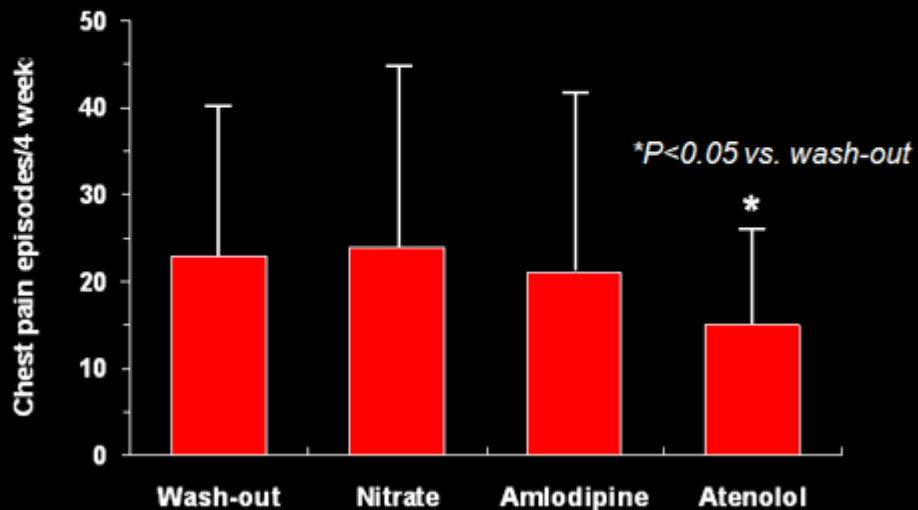


Figure 4

Main results of trials with calcium-antagonists In patients with syndrome X

	Drug	Symptoms	ExT	Holter	CBF
Cannon 1985	Verapamil Nifedipine	+	+		
Bugiardini 1989	Verapamil			-	
Cannon 1990	Lidoflazine	-	+		+
Romeo 1990	Verapamil		+		
Montorsi 1990	Nifedipine		+		+
Borghini 1991	Verapamil	-	+		
Sutsch 1995	Diltiazem				-
Lanza 1997	Amlodipine	-			
Ozçelik 1999	Nisoldipine	+	+		

(+) = positive effect; (-) = no effect

Figure 5

Efficacy of short-acting nitrates on chest pain In patients with angina and normal coronary arteries

	No. Patients	Efficacy (%)
Waxler 1971	86	47
Kemp 1973	200	41
Day 1976	45	18
Pasternak 1980	159	41
Isner 1981	109	64
Bass 1983	46	19
Romeo 1993*	30	33
Kaski 1995*	99	42
Lanza 2007*	153	52

*Typical CSX patients

Outras formas de tratamento

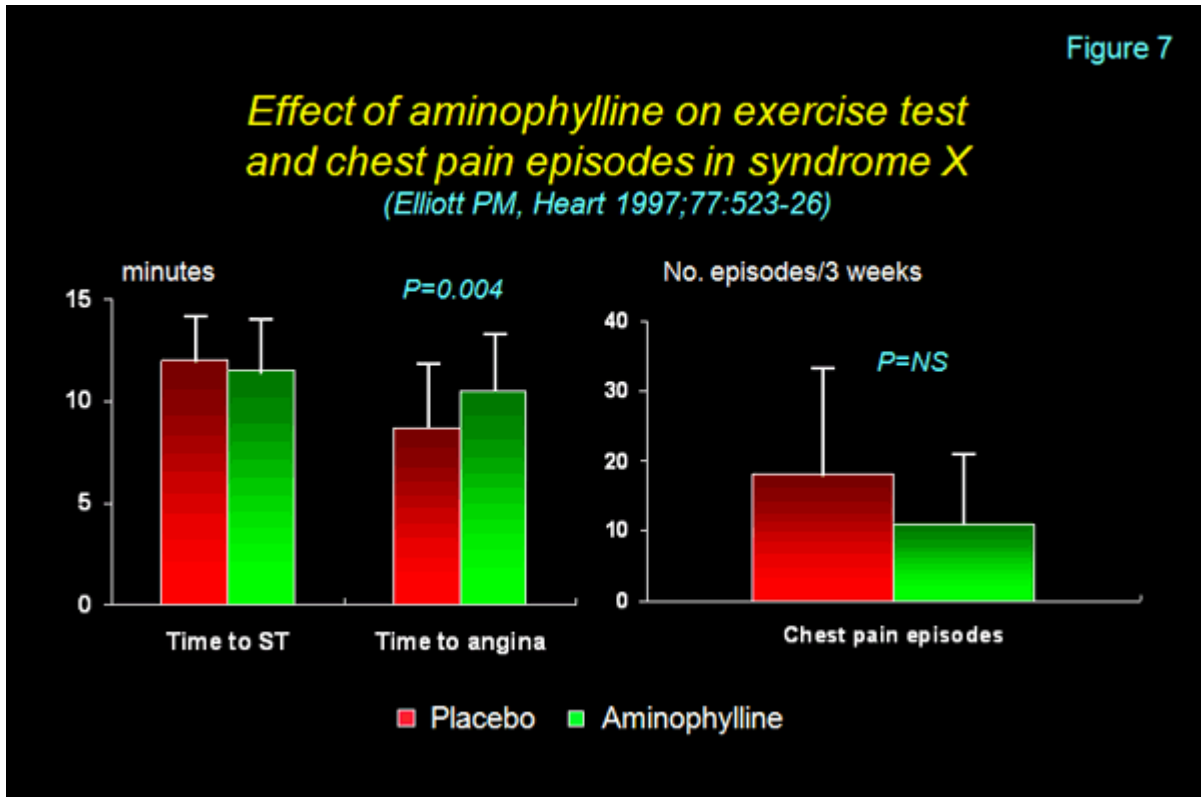
Várias outras formas de tratamento têm sido propostas para pacientes com SCX que permanecem com sintomas de angina apesar da otimização do tratamento com drogas anti-isquêmicas (**Figura 6**).

Figure 6

Main alternative medical treatments for CSX

Xanthine derivatives	Adenosine antagonists; inhibition of NE uptake
ACE-inhibitors	Anti-angiotensin II; improved endothelial function
Statins	Improved endothelial function; anti-inflammatory effect
Alpha-antagonists	Anti-alpha vasoconstrictor effect
Estrogens	Improved endothelial function; vasodilator effects
Nicorandil	ATP/K-channel opener; nitrate like effects
Trimetazidine	Improved cardiac metabolism during ischemia
Imipramine	Anti-visceral pain transmitter; antidepressive effects

Derivados da Xantina. Estas drogas foram avaliadas em vários estudos. Elas podem agir principalmente por meio da ação de seus ação de bloqueador de receptor de adenosina, que pode resultar no efeito direto anti-algogênico (devido ao envolvimento da adenosina na geração de dor cardíaca isquêmica), mas também um efeito anti-isquêmico, relatado a favor da redistribuição do fluxo sanguíneo coronário. Esta última também pode ser facilitada pela inibição da captação da noradrenalina por fibras nervosas simpáticas. Foram publicados por diversos estudos efeitos benéficos da aminofilina e da bamifilina nos resultados de testes de esforço (**Figure 7**), embora os efeitos nos sintomas de angina não tenham sido devidamente investigados.



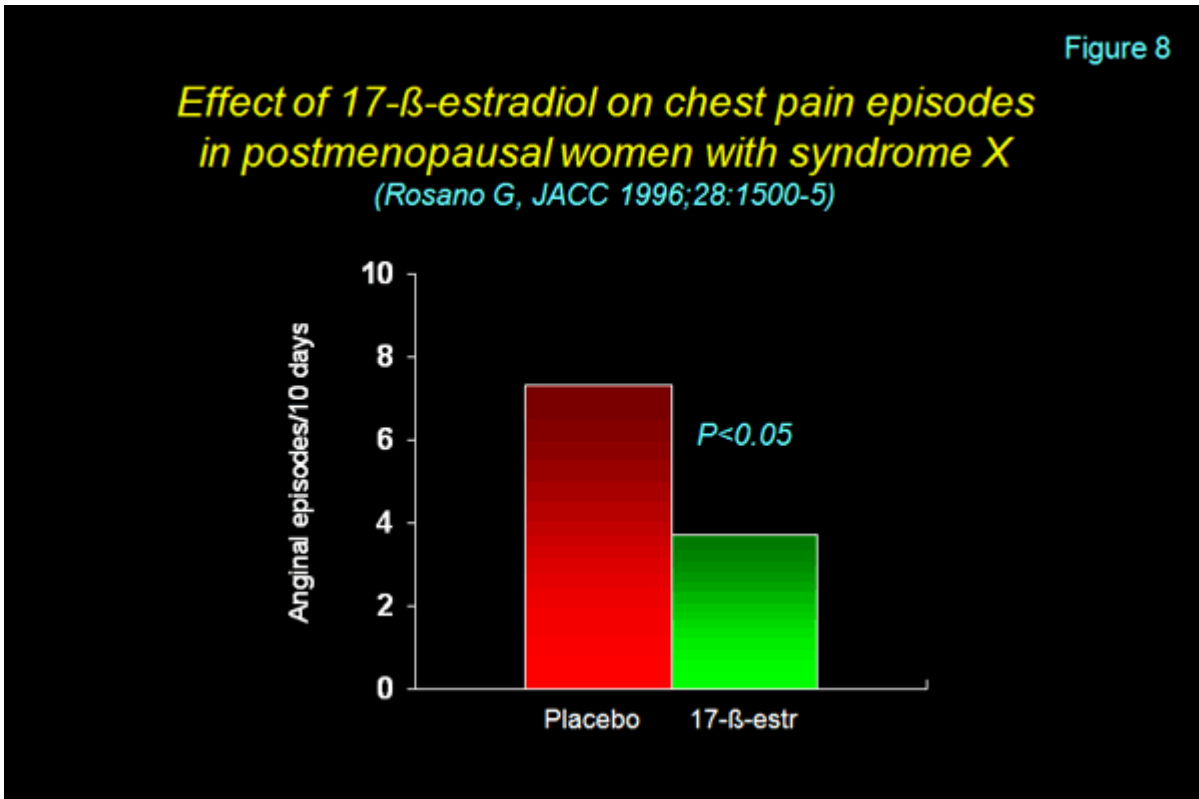
Inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA). Inibidor da ECA tem sido proposto devido a possibilidade do envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona na DCMV. Angiotensina II, em particular, pode ter efeito vasoconstritor nas pequenas artérias coronárias e também facilitar disfunção endotelial através do efeito pro-oxidante. Tem sido relatado em pequenos estudos sobre inibidores da ECA, vários efeitos favoráveis nos sintomas e nos resultados de teste de esforço. Além disso, o enalapril aumentou a disponibilidade de NO em pacientes com SCX em um estudo. Estes fármacos podem ser particularmente indicados em pacientes com evidência de hipertensão.

Inibidores da Hidroxi-3 Metil-Glutaril-CoA redutase. Estatinas também tiveram efeitos benéficos nos sintomas anginosos e tolerância ao exercício em alguns estudos recentes controlados em pacientes com SCX, provavelmente devido a um aumento, na função vasodilatadora endotelial e na redução do estresse oxidativo. O uso das estatinas pode ser particularmente benéfico naqueles pacientes com dislipidemia ou marcadores de inflamatórios aumentados, fatores que contribuem para disfunção endotelial.

Drogas alfa-antagonistas. Estas drogas agem diminuindo a vasoconstricção alfa-mediada na microcirculação coronária. No entanto, estudos com prazosina e doxazosina (ação periférica) ou clonidina (ação central) atingindo resultados insatisfatórios.

Estrógenos. Muitas pacientes desenvolvem SCX após a menopausa, o que sugere que a deficiência de estrógeno pode ter função patogênica na gênese da síndrome em alguns casos. Assim sendo, tem sido proposta terapia com estrógeno neste grupo de pacientes com SCX. O estrógeno melhora a função

endotelial coronária e pode também agir de maneira favorável na percepção de dor cardíaca. Em um pequeno estudo randomizado com grupo controle, 17 β -estradiol determinou uma ligeira a moderada redução de episódios de angina no período pós-menopausa em mulheres com SCX (Figura 8). Algumas preocupações com possíveis efeitos negativos, no entanto, podem limitar o uso a longo prazo de estrógenos no tratamento da SCX.



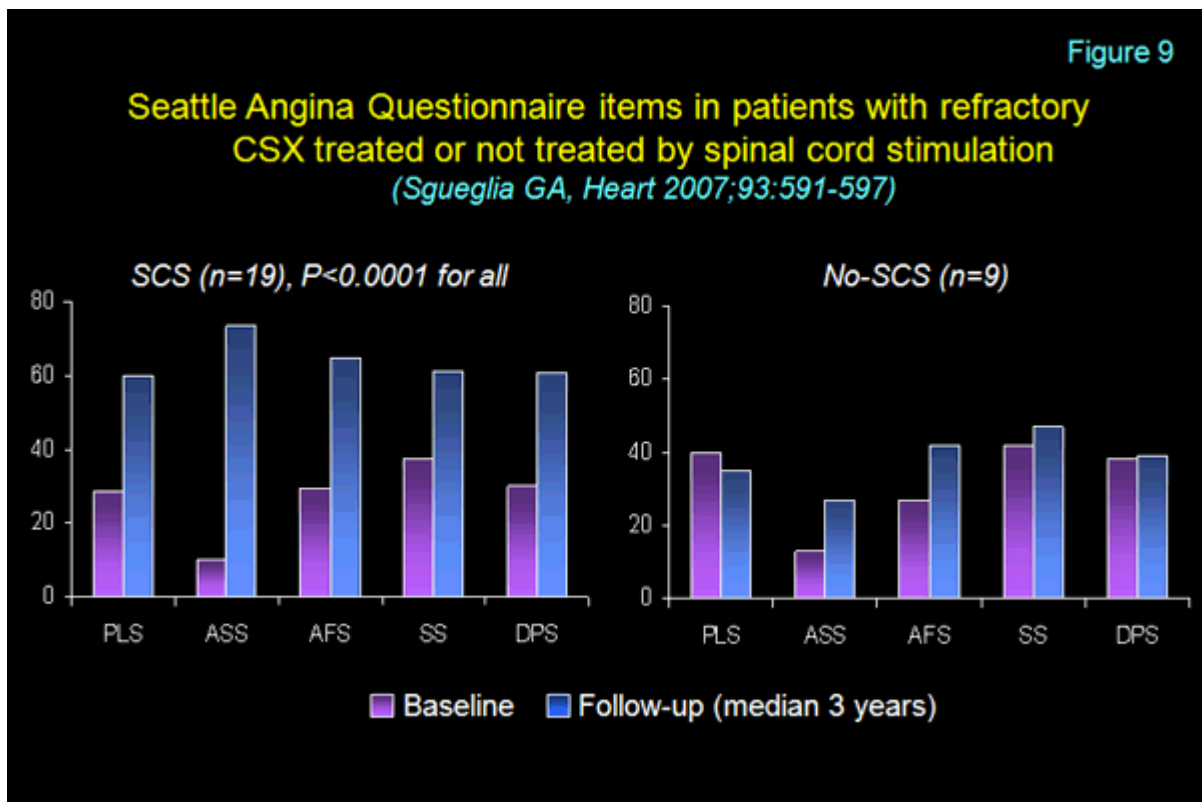
Nicorandil. Nicorandil é uma adenosina trifosfato (ATP) dependente de canais abertos de potássio, e que principalmente atua também diretamente no efeito vasodilatador da microvasculatura coronária. Nicorandil intravenoso e oral demonstraram ter efeitos benéficos nos sintomas de isquemia miocárdica induzidos pelo exercício, porém seus efeitos em exercício induzido sinais de isquemia miocárdica, mas em relação aos sintomas seus efeitos são desconhecidos.

Trimetazidina. Acredita-se que esta droga melhora a tolerância à isquemia de células miocárdicas alterando o metabolismo celular de ácidos graxos livres para a oxidação da glicose durante o exercício e condições de estresse. Foi publicado que a droga possui efeitos benéficos no exercício, resultado de testes realizados no estudo, em pacientes com SCX, mas em um outro estudo, não foram observados efeitos sobre os sintomas e nos resultados do exercício.

Imipramina. Imipramina, é uma droga antidepressiva que inibe a transmissão de dor de tecidos viscerais, e foi descoberta em dois estudos, para reduzir episódios de dor torácica em pacientes com angina e

artérias coronárias. No entanto, em outro estudo, a qualidade de vida não obteve melhora principalmente pela ocorrência de efeitos colaterais desagradáveis. A clonidina também poderia agir através de mecanismos semelhantes, mas não atingiu controle significativo dos sintomas.

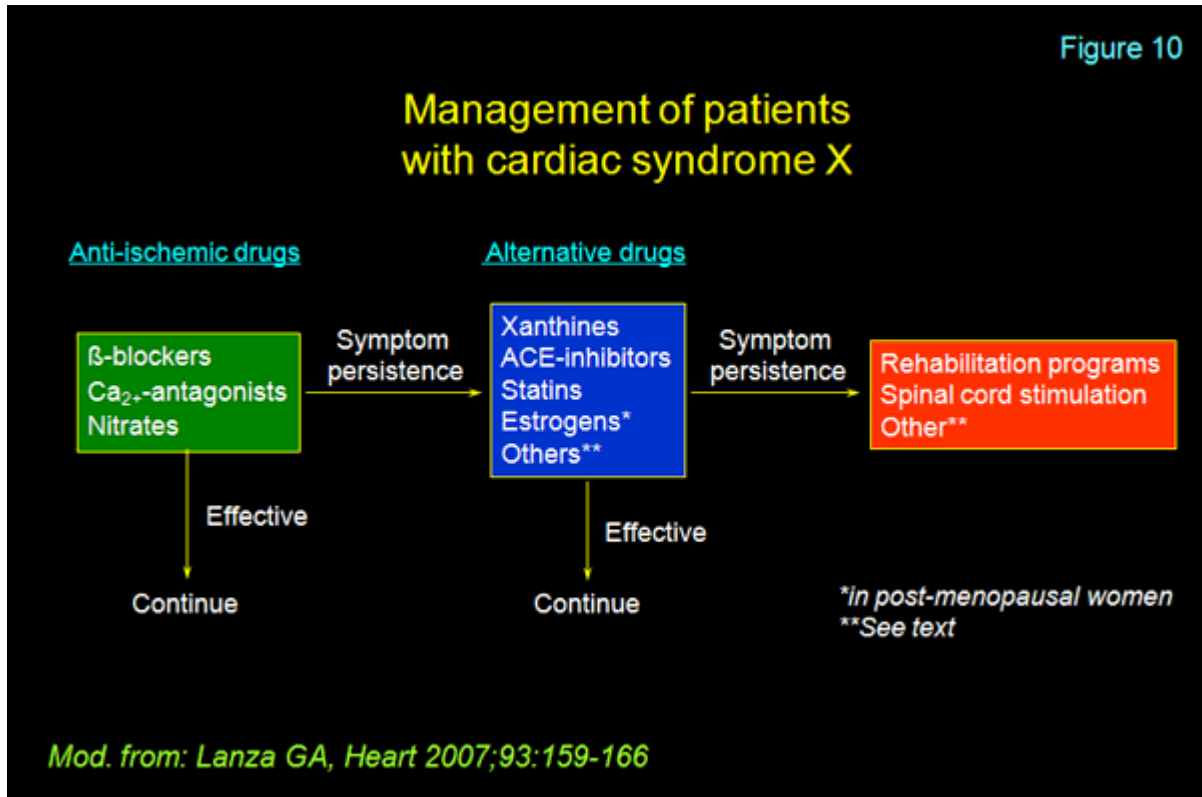
Neuromodulação elétrica. Um pequeno grupo de pacientes com SCX apresenta sintomas graves de dor torácica e que não podem ser efetivamente controlados com a terapia medicamentosa máxima tolerada. Nestes pacientes, com SCX refratária, foram mostrados efeitos benéficos nos sintomas de angina e na qualidade de vida, tanto a curto como a longo prazo de acompanhamento, por estimulação da medula espinal (**Figura 9**) e outras técnicas neuromoduladoras (ou seja, estimulação elétrica nervosa transcutânea – em inglês, transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS). Estas técnicas terapêuticas poderiam agir pela modulação da transmissão da dor coração para o cérebro, mas também pela melhora na função coronária microvascular e reduzir isquemia miocárdica, talvez principalmente através da modulação do tônus simpático.



Conclusões

Um esquema da abordagem terapêutica e tratamento de pacientes com SCX é mostrado na **Figura 10**. Um beta-bloqueador ou um antagonista de cálcio não diidropiridínico são geralmente a primeira opção terapêutica nestes pacientes. A combinação das duas drogas é possível, em caso de resultados

insuficientes. Um antagonista de cálcio diidropiridínico e/ ou nitratos de longa ação podem ser adicionados com base na avaliação individual dos pacientes.



No caso de drogas anti-isquêmicas trazerem benefícios insuficientes, inibidores da ECA e estatinas podem ser adicionadas de formas variadas, em particular quando estão presentes, respectivamente, hipertensão e dislipidemia. Em mulheres na menopausa, estrógenos podem auxiliar, particularmente no caso concomitante de sintomas pós-menopausa. Derivados da xantina e alfa-bloqueadores são outras opções se os sintomas persistirem, enquanto imipramina deve ser reservado para a maioria dos pacientes sintomáticos ou para pacientes com algum indício de sintomas. Em pacientes que continuaram sintomáticos apesar das diversas terapias medicamentosas, a estimulação da medula espinal pode ser eficaz no controle de sintomas em mais de 50% dos pacientes.

Finalmente, deve-se salientar que o tratamento da SCX sempre requer uma ótima interação entre o médico/ cardiologista que está acompanhando o caso na tentativa de conseguir otimização do controle dos sintomas, em particular porque alterações psicológicas em alguns casos contribuem significativamente para dor torácica crônica e deficiência destes pacientes. Assim, suporte médico adequado pode ser essencial para pacientes com sintomas debilitantes. Um programa de exercício/ reabilitação, associado com técnicas de relaxamento, pode também contribuir na melhora da tolerância ao esforço e na qualidade de vida de pacientes com sintomatologia significativa.