

Angina Variante

Kaski, Juan Carlos / Arroyo-Espliguero, Ramón

INTRODUÇÃO

A primeira descrição clara de angina variante foi realizada por Prinzmetal e cols. em 1959.¹ Eles descreveram pacientes que apresentavam dor torácica ao repouso e supradesnivelamento de segmento ST transitório no ECG. O mecanismo patogênico mais comum na angina variante é o espasmo arterial coronariano, e pode ocorrer tanto em vasos normais quanto em vasos doentes.

FISIOPATOLOGIA

Evidências atuais sugerem que espasmo coronariano é provavelmente resultado de uma hiperreatividade coronária local inespecífica à um estímulo constritor.² Uma alteração de transdução de sinal em células da musculatura lisa vascular tem sido descrita como responsável pela hiperreatividade coronária vista em espasmo coronariano. Fosforilação de subunidades reguladoras de cadeia leve de miosina (rMLC), que aumentam a afinidade da miosina pela actina, é determinada pelo balanço entre a MLC quinase (MLCK) e a MLC fosfatase (MLCPh). A Rho-quinase, ativada pela GTPase RhoA, reduz a atividade da MLCPh e assim aumenta a contração da musculatura lisa com uma certa concentração de cálcio ('sensibilização do cálcio').³ Foi demonstrado que a Rho-quinase é regulada no local do espasmo e media a hipercontratilidade para substância vasoativas.⁴

É pouco provável que apenas a disfunção endotelial seja responsável pelo espasmo coronariano em pacientes com angina variante. No entanto, diminuir a produção do óxido nítrico e / ou biodisponibilidade poderiam alterar o equilíbrio em favor da ativação da RhoA e Rho-quinase e da contratilidade vascular reforçada.⁵

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Pacientes com angina variante apresentam angina típica ao repouso associada com supradesnivelamento transitório do segmento ST no ECG e tendem a ocorrer principalmente à noite ou nas primeiras horas da manhã. Espasmo coronariano pode ser desenvolvido durante o exercício em 30% dos pacientes. Embora os espasmos coronarianos tenham tendência de resolução espontânea, episódios de vasoespasmo prolongados podem conduzir ao infarto do miocárdio, arritmias e morte cardíaca súbita.^{6,7}

Espasmo coronariano é frequentemente um processo focal que afeta somente um segmento de uma artéria. No entanto, espasmo coronariano é um processo generalizado que resulta em estreitamento difuso da artéria coronária. Espasmo multiarterial tem sido descrito com ocorrência em aproximadamente 9% dos casos, e é mais comum em pacientes com angiografia normal ou alterações hemodinamicamente insignificantes.⁸ Arteriogramas coronários normais ou discretamente anormais têm sido registrados em aproximadamente 40% dos pacientes com angina vasoespástica.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Teste de Provocação

O teste com ergonovina é talvez o teste de provocação mais sensível e específico para angina variante.⁹ Ergonovina tem sido administrada com segurança sob monitorização do ECG e da ecocardiografia. No entanto, a segurança da administração da ergonovina fora da sala de hemodinâmica tem sido questionada baseando-se na dificuldade de reverter um espasmo usando nitrato intravenoso em relação a usar nitrato intracoronário. Acetilcolina (ACh) intracoronária é também usada para teste de provocação e este teste tem sido descrito como sensível e relativamente seguro.¹⁰ O teste da hiperventilação tem sensibilidade e especificidade de 62% e 100%, respectivamente. Pacientes com teste de hiperventilação positivo tiveram com mais frequência ataques de angina, espasmo multiarterial e elevado grau de bloqueio AV ou taquicardia ventricular durante os ataques.¹¹

O papel clínico do teste de provocação para espasmo coronário é controverso. Teste de provocação não-invasivo como Eco estresse com ergonovina pode ser usado para afastar espasmo em pacientes com suspeita clínica intermediária de angina variante, e teste invasivo deve ser limitado a pacientes com angina vasoespástica refratária, a fim de traçar uma meta para stent coronário.¹²

TRATAMENTO

Terapia Médica

Ataques Agudos

Espasmo coronariano pode ser uma condição com risco à vida e os episódios agudos devem ser tratados imediatamente. Nitrato sublingual geralmente alivia a dor torácica e as mudanças do ECG em poucos minutos. A admissão hospitalar é geralmente necessária para monitorização do ECG e estabilização clínica por administração de nitroglicerina intravenosa. Na sala de hemodinâmica, pode ser usado preparações de nitratos intracoronários para o alívio do espasmo.

Terapia a longo prazo

Terapia a longo prazo é destinada para a prevenção de espasmo coronariano e associados a isquemia miocárdica, seja dolorosa ou silenciosa, e também para reduzir eventos cardíacos (isto é, angina instável, infarto do miocárdio e morte). O tratamento deve ser mantido a uma dose elevada, pelo menos durante os primeiros 3-6 meses pois graves eventos cardíacos em pacientes com angina variante podem ocorrer dentro deste período. A retirada de agentes antianginosos pode ser considerados em pacientes que não têm arritmias graves ou episódios de síncope durante as crises e assintomáticos após um prolongado período de aproximadamente 12-18 meses. Em todo o caso, uma avaliação cuidadosa da atividade da doença (como monitorização por Holter ou testes de provocação), é necessária antes de interrupção terapêutica.

Bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina, diltiazem e verapamil) e nitratos (e combinações destes) são eficazes na terapia a longo prazo. Bloqueadores de canais de cálcio são considerados agora como os agentes de escolha para o tratamento da angina vasospástica. Recente liberação sustentada ou bloqueadores de canais de cálcio com fórmulas de longa ação também são eficazes.¹³ Geralmente são exigidas doses elevadas durante os primeiros 3-4 meses de tratamento. A dose pode ser ajustada individualmente para minimizar os efeitos secundários e evitar a hipotensão.

O tratamento com bloqueadores de receptores- α pode ter algum benefício, especialmente em doentes com resposta incompleta aos bloqueadores de canais de cálcio e aos nitratos.

β -bloqueadores, aspirina e espasmo coronariano

B-bloqueador como único tratamento pode ser deletério em pacientes com angina vasospástica, especialmente naqueles que têm artérias coronárias normais ou aterosclerose coronariana leve. B-bloqueador pode também ser útil nos poucos pacientes que desenvolvem o espasmo em associação com uma resposta simpática marcada ou enxaqueca. Mesmo assim, o tratamento apenas com beta-bloqueadores deve ser contra-indicado em pacientes com espasmo coronariano, especialmente β -bloqueadores não seletivos.

Aspirina deve ser utilizada com precaução, uma vez que é um inibidor da produção de prostaciclina.

Revascularização coronária e braquiterapia

Revascularização coronária percutânea pode auxiliar na presença de doença coronariana obstrutiva instalada com comprometimento hemodinâmico. Dado o fato de que a maioria dos pacientes com teste de provocação positivos e sintomas recorrentes parecem ter consistência na localização do espasmo coronariano.¹⁵ No entanto, os espasmos podem reaparecer em locais distintos do segmento tratado, incluindo espasmo multiarterial.

Ambas, a revascularização coronária percutânea e a cirúrgica não são indicadas em pacientes com espasmo coronariano isolado sem estenose coronária ateromatosa com comprometimento hemodinâmico. No entanto, bons resultados com RM foram recentemente relatados em dois pacientes com angina vasoespástica e com artérias coronárias normais (ambos com risco de morte). Foram despertadas preocupações com a patência dos enxertos no IAM a longo prazo devido ao fluxo competitivo.¹⁶

Apesar do aumento imediato de vasoconstrição e espasmo induzidos pelas altas doses de braquiterapia com β -irradiação intravascular, pode ocorrer uma perda de vasomoção algumas semanas após a aplicação da irradiação intracoronariana, o que sugere o potencial benefício desta técnica em pacientes com angina variante refratária e altamente sintomáticos.¹⁷

Terapia com Cardioversor Desfibrilador Implantável (CDI)

Arritmias são achados frequentes durante as crises vasoespástica agudas, ou seja, bloqueio AV e arritmias ventriculares graves. Na maioria dos casos de angina variante com síncope, um tratamento adequado com vasodilatadores previne novos episódios de vasoespasmo tornando desnecessário o uso da terapia com CDI. No entanto, CDI deve ser contemplada como uma opção terapêutica em pacientes com angina vasoespástica refratária com síncope e/ou arritmias ventriculares graves e espasmo multiarterial espasmo, não obstante a ausência de estenose arterial coronariana obstrutiva grave instalada.¹⁸

Medidas Gerais

Mecanismos desencadeantes: alguns fatores têm sido associados com vasoespasmos recorrentes, como exemplo, tabagismo, vício de cocaína, elevada ingestão alcoólica, hipomagnesemia, uso de inibidores da absorção de serotonina e hiperventilação. Exposição ao frio e estresse emocional também têm sido associados às crises vasoespásticas recorrentes.

Agentes farmacológicos: espasmos coronarianos têm sido associados com agentes anti-enzima, quimioterapia, anestésicos e antibióticos.¹⁹ Efedrina, ergonovina, ergotamina, sumatriptan, bromocriptina, 5-fluoruracil, propofol e amoxicilina foram relacionados a casos de vasospasmos graves. Serotonina seletiva tipo 1 (5-HT-1B / D) agonistas, tanto oral quanto subcutânea 5-HT-1B / D, como o sumatriptan, foram igualmente implicadas em infarto do miocárdio induzido por espasmo e o seu uso em pacientes com angina variante pode ser problemático.²⁰⁻²³

Drogas ilícitas: espasmos coronarianos relacionados com infartos em pacientes mais jovens estão associados com a com o uso de drogas ilícitas, sendo a cocaína a causa mais freqüente. Entretanto, a maioria das substâncias ilícitas comumente usadas pode causar vasospasmo quando usadas isoladamente ou combinadas.²⁴ A terapia vasodilatadora pode ser o “salva-vidas” no tratamento de pacientes com vasoespasmo induzido pelo uso de cocaína enquanto que medicamentos trombolíticos e propranolol têm sido descritos como medicamentos com efeitos deletérios nestes casos.²⁵

Desenvolvimentos recentes:

Fasudil, um inibidor Rho-quinase, tem sido descrito como inibidor tanto da serotonina indutora da hipercontração coronariana quanto da melhora MLC fosfolarização na segmento coronário espástico.²⁶ Fasudil também foi eficaz na prevenção seletiva de espasmo arterial coronariano induzidos pela acetilcolina, em pacientes com angina vasoespástica.²⁷ Fasudil pode ser uma opção mais adequada para os pacientes com angina vasoespástica do que os bloqueadores de canais de cálcio devido ao seu efeito espasmódico seletivo.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom em pacientes com angina variante e arteriografia coronária normal que respondem bem ao tratamento com bloqueadores de canais de cálcio ou nitratos. A incidência de infarto agudo do miocárdio, arritmias malignas e morte súbita é extremamente baixa neste grupo de pacientes. Em uma grade série de 277 pacientes com acompanhamento médio de 7.5 anos, angina recorrente foi comum (39%), mas morte cardíaca e infarto do miocárdio foram relativamente infreqüentes e ocorreram em 3.5% e 6.5% dos pacientes, respectivamente.²⁸

Estudos com acompanhamento a longo prazo demonstrou que episódio de angina variante pode persistir apesar do tratamento com bloqueadores de canais de cálcio e nitratos. Sintomas persistentes são associados com a continuidade do tabagismo, dosagem insuficiente de agentes antianginosos e continuidade da exposição aos desencadeantes do espasmo.

REFERÊNCIAS

1. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al: Angina pectoris. I: a variant form of angina pectoris. Preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375–388.
2. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74:1255–65.
3. Lamping KG. Enhanced contractile mechanisms in vasospasm. Is endothelial dysfunction the whole story? *Circulation* 2002;105:1520–1522.
4. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al: Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1 α . *Circulation* 2000;101:1319–1323.
5. Lamping KG. Enhanced contractile mechanisms in vasospasm. Is endothelial dysfunction the whole story? *Circulation* 2002;105:1520–2.
6. Maseri A, L'Abbate A, Pesola A, et al: Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1977;1:713–717.
7. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, et al: Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1992;326:1451–1455.
8. Kaski JC, Maseri A. Coronary artery spasm: European view. *Coronary Art Dis* 1990;1:660–667.
9. Hamilton KK, Pepine CJ. A renaissance of provocative testing for coronary spasm?. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1857–1859.
10. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al: Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391–394.
11. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al: Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997;80:545–549.
12. Adlam D, Azeem, T, Ali T, et al: Is there a role for provocation testing to diagnose coronary artery spasm?. *Int J Cardiol* 2005;102:1-7.
13. Bott-Silverman C, Heupler FA. Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:200–205.
14. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, et al: Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96-98.
15. Ozaki Y, Takatsu F, Osugi J, et al: Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiograms during ergonovine provocation testes. *Am Heart J* 1992;123:1191-1198.
16. Ono T, Ohashi T, Asakura T, et al: Internal mammary revascularization in patients with variant angina and normal coronary arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:426-428.
17. Erne P, Jamshidi P, Juelke P, et al: Brachytherapy: Potential therapy for refractory coronary spasm. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1415-1419.

18. MacAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
19. El Menyar AA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med* 2006;52:51-56.
20. O'Connor P, Gladstone P. Oral sumatriptan-associated transmural myocardial infarction. *Neurology* 1995;45:2274-2276.
21. Stricker BH. Coronary vasospasm and sumatriptan. *BMJ* 1992;305:118.
22. Willett F, Curzen N, Adams J, et al: Coronary vasospasm induced by subcutaneous sumatriptan. *BMJ* 1992;304:1415.
23. Luwaert RJ, Descamps O, Majois F, et al: Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Eur Heart J* 1991;12:468-470.
24. Pederson KJ, Kuntz DH, Garbe GJ. Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. *Can J Cardiol* 2001;17:599-601.
25. Hoffman RS, Hollander JE. Thrombolytic therapy and cocaine-induced myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1996;14:693-695.
26. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al: Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylation in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res* 1999;43:1029-1039.
27. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al: Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105:1545-1547.
28. Bory M, Pierron F, Panagides D, et al: Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996;17:1015-1021.