

Aarão Burlamaqui Benchimol *
Claudio Buarque Benchimol **
José Barbosa Filho ***
Francisco Manes Albanese Filho **

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL. RELATO DE SETE CASOS E ATUALIZAÇÃO

A angina de peito espontânea, ocorrendo em associação com a elevação transitória do segmento ST do eletrocardiograma, já foi assinalada há vários anos¹⁻⁶. Entretanto, a atenção para esse fato só foi focalizada de modo especial por Prinzmetal e col. (1959 1960)⁷⁻⁸, que descreveram uma forma “variante” de angina, ocorrendo predominantemente em repouso, com preservação da capacidade física e acompanhada de elevações reversíveis do segmento ST. Para esses autores, a angina variante decorreria de lesão obstrutiva grave em uma grande artéria coronária, sede de oclusão temporária por intenso aumento do tonus vascular, condicionando uma diminuição crítica do fluxo coronário a uma determinada área do miocárdio. Embora outras artérias coronárias pudessem estar lesadas, elas não participariam diretamente no determinismo do quadro clínico. Desde então, um grande número de casos semelhantes vêm sendo relatados, sugerindo tratar-se de uma síndrome anginosa distinta, produzida realmente pelo espasmo coronário⁹⁻¹⁰. Nos anos recentes, informações obtidas de estudos correlacionando os achados clínicos, eletrocardiográficos e angiográficos¹¹⁻¹², contribuíram para a melhor interpretação dessa síndrome.

O advento da cinecoronariografia muito ampliou, sem dúvida, o nosso conhecimento sobre essa condição, permitindo comprovar que as artérias coronárias eram normais em diversos desses casos¹³⁻²¹ e que o espasmo coronário poderia ocorrer tanto em artérias aparentemente normais, como em artérias com lesões ateroscleróticas obstrutivas. Por outro lado, tem-se comprovado que a angina variante pode coexistir com a angina clássica²⁰⁻²³, ser ocasionalmente provocada pelo esforço, e apresentar depressão de ST alternando com supradesnível. desse segmento no mesmo paciente²³. Subseqüentemente, inúmeros investigadores confirmaram e estenderam a conceituação dessa síndrome, considerando-a como mais polimórfica, sem entretanto modificar substancialmente sua descrição ori-

ginal²⁴⁻²⁵. Devemos reconhecer que à medida que grandes séries de pacientes vão sendo estudadas²⁶⁻²⁹, se torna cada vez mais difícil definir a angina variante como entidade clínica isolada, havendo mesmo quem julgue dever-se incluí-la no grupo das anginas instáveis³⁰⁻³¹.

Aliás, Prinzmetal e col. (1960)⁸ salientaram que não se deveria esperar que todas as características por eles descritas estivessem presentes na totalidade dos casos estudados. Provavelmente a melhor definição dessa síndrome, no estado atual de nossos conhecimentos, seria a de uma “angina associada a ST supradesnívelado e não precipitada por aumento das solicitações metabólicas do miocárdio”¹²⁻³².

A finalidade do presente trabalho é a apresentação de sete casos de angina de Prinzmetal observados no Hospital de Clínicas da UERJ, documentados pela clínica, pela cinecoronariografia e ventriculografia esquerda, os quais nos permitirão fazer algumas considerações sobre essa condição e atualizar aspectos modernos sobre sua fisiopatologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento.

CASUÍSTICA E SELEÇÃO DOS PACIENTES

Sete pacientes admitidos no Hospital de Clínicas da UERJ tiveram o diagnóstico de angina variante de Prinzmetal, com base nos achados clínicos, eletrocardiográficos e angiográficos (quadro I e II), com idades variando de 30 a 60 anos, sendo 5 do sexo masculino e 2 do feminino. Em 4 pacientes (casos 3, 5, 6 e 7), a crise de desconforto precordial intenso ocorreu espontaneamente em repouso, acompanhada de elevação do segmento ST, com retorno à sua configuração eletrocardiográfica prévia, concomitante ou pouco tempo após o alívio da dor, sem evoluir para infarto do miocárdio. Um desses pacientes (casos 2), bem como os 3 outros (casos 1, 3 e 4) tiveram o episódio doloroso e o registro do segmento ST elevado durante a realização da cinecoronariografia (quadro I).

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Professor-Titular.

** Professor-Assistente e Mestre em Cardiologia.

*** Professor-Adjunto e Livre Docente de Cardiologia.

QUADRO I - Características clínicas, eletrocardiográficas e evolução.

Nome	Idade e sexo	Início angina	Angina esforço associada	Elevação ST			ECG prévio	Outros dados	Evolução
				Crise - expont.	Durante coronariografia				
1 EMB	54 F	6 meses	sim pós-infarto	-	parede diaf.	inf. ant.	Infarto, anterior há 4 anos	Revasc- cirúrgica óbito operatório	
2 JS	47 M	8 meses	sim	Parede inf.	parede diaf.	Inf. ant.	Infarto anterior há 7 meses	Assintomático sob medic. há 5 anos	
3 NAM	32M	1 semana	sim		parede ant. e diaf.	normal	Angina de esforço há 7 anos	Angina de esforço até nuada sobmedicações há 6 anos	
4 LZ	45 M	1 hora	não	-	parede diaf	SVE	Hipert. Arterial. Crises de FA há 8 dias. Boa tolerância exercício	- Assintomático	
5 ZSC	60 F	5 meses	não	parede inf.		normal	Revasc. cirúrgica (3 pontes) Angina esforço MS meses após	Persiste angina esforço após 2 anos	
6 OCPM	30 M	3 anos	não	parede inf.		normal	Insuf. mitral reum esf. subseqüente cedendo após 2 anos	Sem angina. Prótese valvar mitral 6 anos após	
7 RRP	50 M	1 mês	não	Parede inf.-		normal	Infarto diaf. 3 anos após	Assintomático. Sob medicação até há 4 anos	

QUADRO II - Características cinecoronarioventriculográficas e localização do espasmo.

Nome	Ventriculografia esquerda	Localização lesões			Localização do espasmo	ECG durante o espasmo	Arritmias durante a crise
		Coronária esquerda					
		Desc.	ant. Circunf.	C. direita			
1 EMB	Aneurisma parede Anterior e ponta	100%	30%	90%	C. direita	Lesão sub-epic. diaf.	Extrassístoles Ventriculares
2 JS	Hipocinesia, parede anterior	100%	40%	20%	Circunflexa	Lesão sub.epic. diaf.	
3 NAM	Normal	0	0	0	Desc. ant Circunflexa.	Lesão sub. epic. ant. e diaf.	
4 LZ	Normal	0	0	0	C. direita	Lesão sub.epic. diaf.	Taq. Vent. politópica. Bloqueio A-V 2:1
5 ZSC	Hipocinesia parede diafragmática discreto prolapso Mitral	30%	90%	90%	C. direita	Lesão sub.epic. diaf.	Taq. ventricular
6 CCPM	Regurgitação mitral	0	0	0	C. direita	Lesão sub.epic.diaf.	
7 RRP	Normal	0	0	80%	C. direita	Lesão sub epic diaf.	Extrassístoles vent. Bigeminismo

Em 3 casos, observou-se espasmo completo, embora transitório, de artéria coronária, concomitante com a elevação do segmento ST (fig. 1, 2 e 3) e em todos eles o espasmo se situava em segmento bastante distal à extremidade do cateter. Nos outros 4 casos, o espasmo foi inferido pelo quadro clínico e particularmente eletrocardiográfico.

Em 5 pacientes o espasmo se localizou na coronária direita, em um na circunflexa (fig. 2) e em um outro assinalou se espasmo duplo e simultâneo na descendente anterior e na circunflexa (fig. 3). Dois deles já apresentavam infar-

antigo da parede anterior, porém o espasmo assinalado não correspondia à área de necrose.

Três pacientes não apresentavam evidência alguma de lesão orgânica obstrutiva das artérias coronárias; nos demais, entretanto, assinalou-se obstrução coronária aterosclerótica de grau e localização variáveis, seja em urna (caso 7), seja em três artérias (casos 1, 2 e 5), atingindo em alguns casos a 100% do calibre do vaso.

É digno de nota que já registramos espasmo coronário em vários pacientes sem as ca-

racterísticas da angina variante e os mesmos não foram incluídos neste trabalho ; alguns fo-ram objeto de publicação anterior¹⁴⁻¹⁷.

Um dos pacientes era portador de insuficiência mitral assintomática (caso 6) e um de hipertensão arterial leve (caso 4).

Todos os doentes foram continuamente mo-

nitorizados durante a angiografia e a cinecoronariografia seletivas, registrando-se os eletrocardiogramas na vigência do espasmo coronária e após o seu desaparecimento com a administração sublingual de vasodilatadores. As dosagens enzimáticas feitas durante os períodos de observação dos doentes foram persistentemente normais.

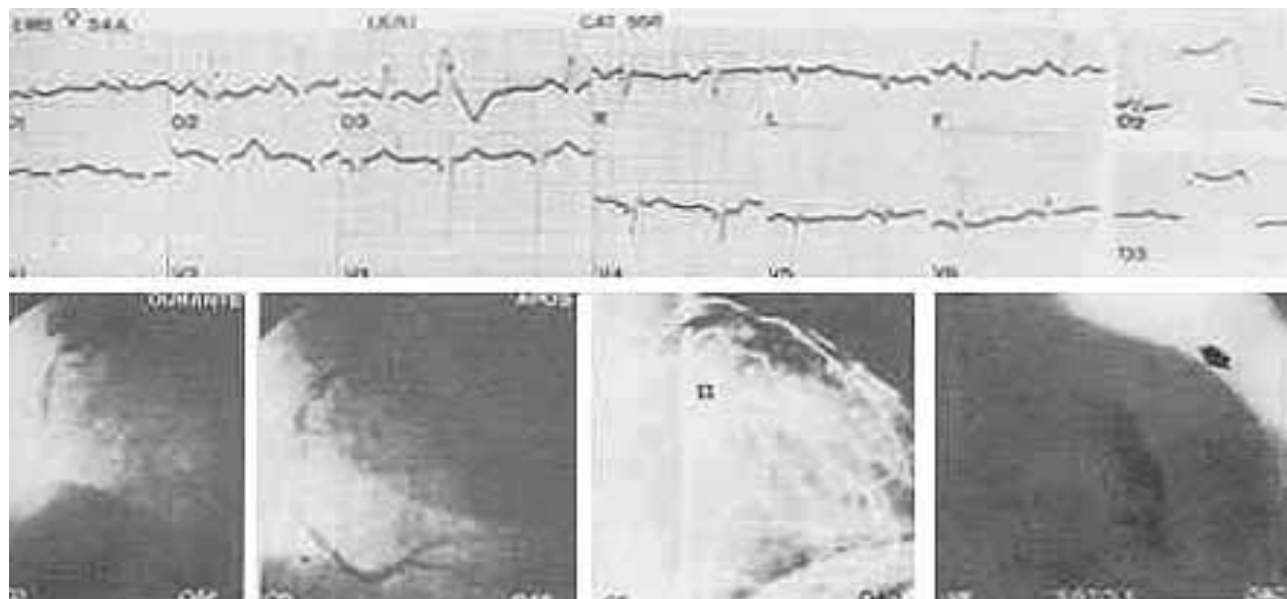


Fig. 1 - Caso 1- Espasmo no 1/3 médio da coronária direita (CD), na vigência de crise angiosa, desaparecendo logo após medicação vasodilatadora sublingual, observando-se a permeabilidade do vaso que mostra lesões obstrutivas graves. A artéria decrescente anterior apresenta oclusão total logo no seu início (↑), com artéria diagonal (DG)desenvolvida. A cineventriculografia esquerda mostra aneurisma de ponta e parede anterior (setas). O ECG inicial evidencia infarto anterior extenso e diafragmático ocorrido 4 anos antes. Durante o espasmo, registrou-se ampla onda monofásica de lesão em D₂ e D₃.

RESULTADOS

Achados clínicos - A dor ou desconforto precordial apresentada pelos pacientes dessa casuística foi semelhante à da angina clássica, com algumas peculiaridades que permitiam suspeitá-la. Assim, ocorria predominantemente em repouso ou durante atividade normal, sendo contudo algo mais intensa e prolongada. A dor era aliviada completamente pelos nitritos de ação rápida e só em dois casos houve necessidade de medicação analgésica e/ou opiácea. Em 3 casos, assinalou-se angina de esforço associada, precedendo de tempo variável o aparecimento da forma variante, assim como em 2 outros aquela sobreveio subseqüentemente meses após as crises de angina de repouso, sendo num caso após tratamento médico, e em outro após revascularização cirúrgica (caso 5). Somente nesse último paciente foi evidenciado o caráter cíclico da dor, com sua recorrência nas mesmas horas de diferentes dias; as crises eram freqüentes durante alguns dias ou duas a três semanas, para em seguida desaparecerem durante meses consecutivos.

Dois pacientes referiram palpitações e tonturas, e um deles perda transitória da consciência associada a pulso lento, coincidindo

com o aumento de maior intensidade da dor, manifestações essas relacionadas às arritmias em causa.

A duração total do período de tempo, desde o início do aparecimento das crises de angina variante até o seu reconhecimento, variou, em nossa casuística, de 1 hora a 3 anos. Alguns pacientes foram acompanhados até durante 6 anos após o diagnóstico (quadro I).

Ao exame físico, constatou-se bulha atrial em todos os pacientes durante os episódios dolorosos, e em um a presença de sopro sistólico, correspondente à insuficiência mitral reumática. Com exceção desse último caso, a ausculta cardíaca fora das crises era normal, não se assinalando sinais de comprometimento da função ventricular esquerda.

Achados eletrocardiográficos - Durante as crises intensas de dor, elevações transitórias do segmento ST, com depressão concomitante nas derivações recíprocas e idênticas às que se observam nos infartos transmurais do miocárdio, ocorreram em todos os casos, seja durante as crises espontâneas, seja nas ocorridas durante a cinecoronariografia. Essas alterações regrediram à configuração prévia do traçado com o desaparecimento da dor, sem evoluir para as

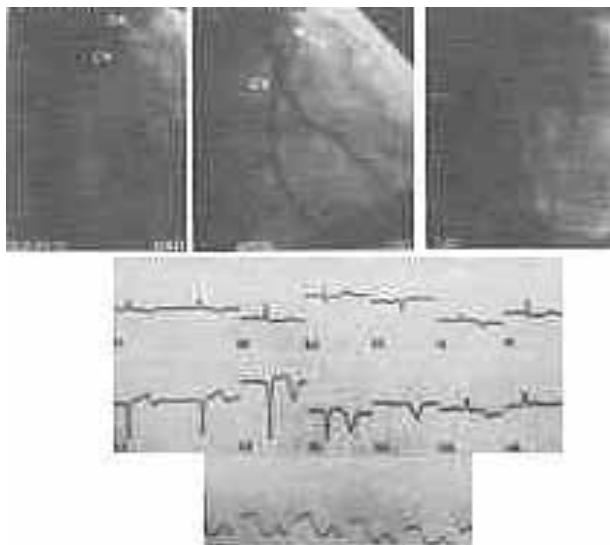


Fig. 2 - Caso 2- Oclusão total espástica no início da artéria circunflexa, cedendo prontamente com vasodilatador sublingual. Essa artéria é de grande calibre e apresenta discretas lesões ateroscleróticas. Notar que a artéria diagonal (DG) é muito delgada, com lesões graves e provavelmente recanalizada, e que a descendente anterior mostra oclusão orgânica total. A artéria coronária direita (CD) é normal. O ECG prévio evidencia infarto ântero-septal e isquemia subepicárdica lateral alta, ocorrido há sete meses. O registro durante o espasmo mostrou ocorrência de lesão subepicárdica em D₂.

alterações de QRS, ST e T indicativas de infarto do miocárdio (fig. 4). Em 6 dos pacientes essas alterações se manifestaram em parede do diafragma e eram concomitantes com o espasmo da coronária direita em 5 casos, e com o da artéria circunflexa em um (fig. 2).

Em dois casos (2 e 7) o espasmo não foi registrado, mas inferido pelas alterações eletrocardiográficas típicas) e em dois outros ocorreu em pacientes com infarto antigo da parede anterior, não correspondendo porém à área de necrose dos mesmos (fig. 1 e 2).

Somente em um doente a elevação do segmento ST foi observada tanto na parede anterior como na diafragma, em correspondência com espasmo duplo da artéria descendente anterior e da circunflexa (fig. 3 e 5).

É interessante assinalar que em 3 casos (1, 5 e 7) a elevação do segmento ST na parede diafragma ocorreu em associação com lesões coronarianas severas, sendo também digno de nota que em um dos casos com ST elevado na parede anterior as artérias coronárias eram normais (fig. 3 e 5).

O eletrocardiograma fora da crise dolorosa foi normal em 4 pacientes; havia sobrecarga ventricular esquerda em 1 e infarto da parede anterior em 2; em nenhum caso se registrou aparecimento de novas ondas Q transitórias. Em um único paciente foi realizada prova ergométrica que resultou normal.

Arritmias - Foram observadas em 4 pacientes. Em um deles (fig. 6) registrou-se fibrilação ventricular concomitante com intensa precordialgia, hipotensão arterial, sudorese e

palidez logo seguida de curta crise de taquicardia ventricular politópica e volta ao ritmo sinusal com acentuado supradesnível de ST em D₂ e infradesnível em D₁. A seguir, manifestou-se bloqueio AX 2:1, também de curta duração. O supradesnível de ST, bem como a dor precordial, foram se atenuando gradativamente sob a ação de dinitrato de isosorbitol sublingual, e após 10 minutos a dor desapareceu e o ECG normalizou-se. Três horas depois da crise, o traçado eletrocardiográfico mostrava ligeira diminuição da amplitude de T em D₁, V₅ e V₆, porém no dia seguinte evidenciava apenas sinais de sobrecarga das cavidades esquerdas. A cinecoronariografia mostrou artérias coronárias normais (fig. 7). Em um caso registrou-se crise transitória de taquicardia ventricular cerca de 8 horas após o episódio doloroso, quando o ECG já se havia normalizado (fig. 8).

Extra-sístoles ventriculares foram registradas em 2 pacientes. Em um (fig. 9), concomitante com a intensa crise de dor precordial em repouso e com alterações eletrocardiográficas sugestivas de infarto agudo da parede inferior, observaram-se extra-sístoles ventriculares bigeminadas que persistiram por algumas horas, mesmo após cessar a dor e normalizar-se o ECG. Esse paciente apresentava obstrução de 80% da coronária direita e três anos após apresentou infarto diafragma.

Achados angiográficos e hemodinâmicos - Três pacientes apresentavam coronárias normais (fig. 3, 7 e 10) e 4 exibiam lesões estendidas de grau variável, seja comprometendo três artérias (fig. 11), seja apenas uma (caso 7)

Em 3 casos comprovou-se a ocorrência de espasmo coronário (fig. 1, 2 e 3); nos 4 restantes o mesmo foi inferido pelos achados eletrocardiográficos durante a crise, reversíveis após o alívio da dor (fig. 4, 6, 8 e 9). Em um dos 3 pacientes com coronárias normais, observou-se espasmo duplo na descendente anterior e na circunflexa (fig. 3), enquanto nos dois outros (fig. 7 e 10) o espasmo se situou na coronária direita, conforme se pode inferir pelos registros eletrocardiográficos feitos no decurso da dor (fig. 4 e 6). Em um desses casos, o espasmo na coronária direita inferido pelo ECG (fig. 6) ocorreu durante a injeção de contraste na coronária esquerda.

A ventriculografia esquerda, fora das crises dolorosas (quadro II), foi essencialmente normal em 3 pacientes (fig. 7). Hipocinesia localizada registrou-se em dois casos, um dos quais com discreto prolapso da valva mitral (fig. 11) e aneurisma em outro (fig. 1). Um paciente apresentava regurgitação através da valva mitral.

Com relação aos achados hemodinâmicos fora das crises, apenas o caso 6 apresentou pequena elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (16,2 mm Hg), atribuída à insuficiência mitral associada. Nos demais, o Pd_{ve} do VE foi normal. A 1ª derivada da pressão do ventrículo esquerdo mostrou valores normais em 5 casos e ligeiramente reduzidos em dois (fig. 6). Contudo, sinais de comprometimento da função ventricular esquerda são frequentemente evidenciados durante as crises anginosas.

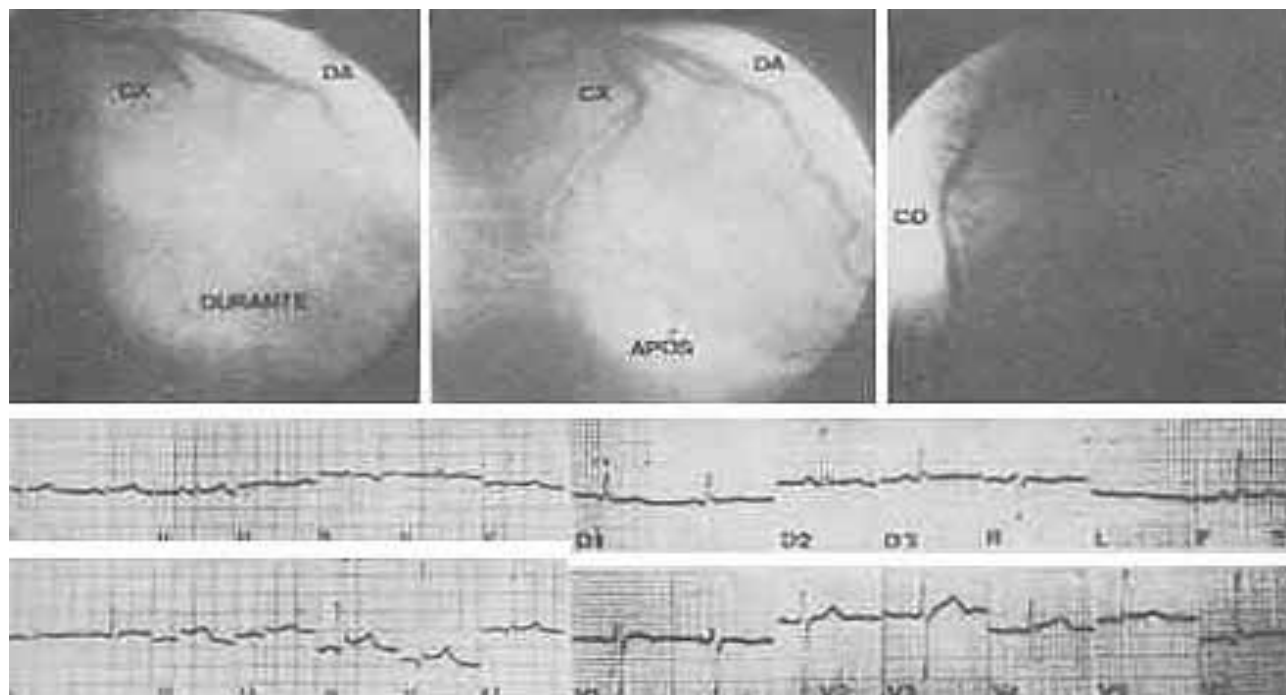


Fig. 3 - Caso 3 - Espasmo coronariano duplo e simultâneo (artérias descendentes anterior e circunflexa) com dor precordial acentuada e prolongada, cedendo somente alguns minutos, sob intensa medicação analgésica e vasodilatadora. Observar a permeabilidade desses vasos e sua tortuosidade na parte distal. A coronária direita não mostra lesões obstrutivas. O ECG registrado ainda durante a dor (A) mostra supradesnível de ST de V₁ a V₆. Em (B), o ECG com o paciente já sem dor evidencia a normalização do segmento ST. A prova ergométrica foi negativa, com hiperventilação positiva. O paciente persistiu com angina de esforço, embora atenuada, e nova coronariografia realizada 6 anos após mostrou artérias normais.

Evolução - Quatro pacientes (2, 4, 6 e 7) evoluíram assintomáticos sob terapêutica medicamentosa durante seguimento variável de 4 a 6 anos a partir do diagnóstico, embora um deles tenha sido acometido de infarto diafragmático (caso 7) e outro tenha sido submetido à prótese valvar mitral. (caso 6).

Dois pacientes submeteram-se à revascularização cirúrgica por pontes de safena; um deles teve óbito operatório (caso 1) e o outro apresentou angina de esforço 15 meses após a cirurgia, que persistia decorridos mais dois anos (caso 5).

COMENTÁRIOS

Embora bem menos comum do que a angina de peito clássica, a forma variante não constitui raridade, e com as modernas técnicas de monitorização o número de casos certamente tenderá a aumentar. A angina variante parece apresentar a mesma distribuição etária e de sexo da angina relacionada ao esforço³³. Sua associação com a angina de esforço referida em vários trabalhos 20' 21' 22', 25', 26' não é rara, sendo provável que a isquemia corresponda à história natural e à fisiopatologia dessa síndrome. Alguns casos têm sido descritos com dor anginosa típica e elevação do segmento ST, tanto em repouso com o durante ou após o exercício³⁴.

Fatores de risco da doença coronária podem ser identificados, embora eles não permitam distinguir os doentes com lesões estenóticas daqueles com espasmo coronário puro, no que concerne ao mecanismo patogênico determinante da dor cardíaca¹¹.

As alterações eletrocardiográficas representam a característica mais típica da angina variante de Prinzmetal e constituem, conjuntamente com a dor em repouso, a principal manifestação clínica objetiva que a distingue da angina clássica⁹⁻³⁵. Admite-se que a região do miocárdio onde ocorrem as elevações do segmento ST corresponde geralmente à distribuição de uma grande artéria coronária, e que a obstrução funcional, intensa e prolongada dessa, seria a responsável por um possível infarto subsequente³⁶⁻³⁹, o qual, se muito precoce, afastaria, a nosso ver, o diagnóstico de angina variante¹⁷. Comprovou-se, por outro lado, que a localização e a severidade da zona do espasmo não é constante, podendo ser variável no mesmo doente¹⁰. Embora a literatura assinala com frequência que a elevação do segmento ST na parede diafragmática sobrevém, na grande maioria dos casos, em pacientes com coronárias normais ou lesões insignificantes¹⁷⁻³⁵⁻⁴⁰⁻⁴², em 3 de nossos casos (1, 5 e 7) ela ocorreu em associação com lesões coronarianas severas, enquanto em um paciente com ST elevado na parede ante-

rior as artérias coronárias eram normais (fig3), o que aliás já tem sido assinalado⁰³⁻⁴²⁻⁴³. Isso faz supor que a localização da elevação do segmento ST não permite prever a presença ou ausência de lesões coronarianas obstrutivas crônicas.

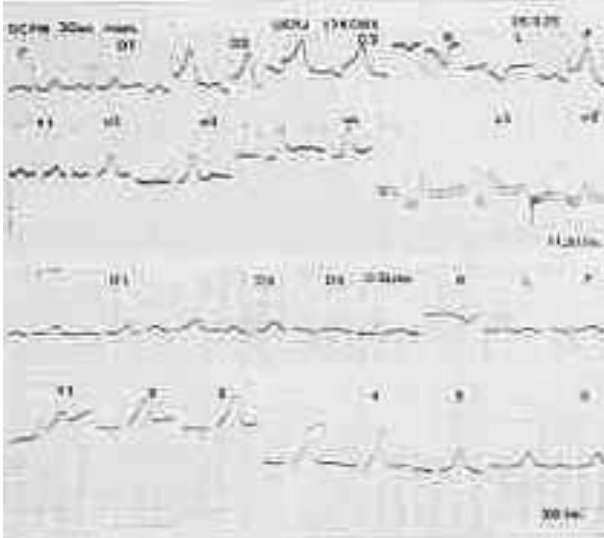


Fig. 4 - Caso 6- Paciente com insuficiência mitral assintomática apresentou crise de intensa dor anginosa em repouso, que só cedeu 30 min da administração de vários comprimidos de nitrato sublingual. O ECG durante a crise evidenciou acentuada corrente de lesão subepicárdica em D, D e aVF, com alterações recíprocas em precordiais, sugerindo infarto agudo da parede diafragmática. Algumas horas depois o ECG mostrou-se inteiramente normal. As dosagens enzimáticas foram normais. A coronariografia evidenciou artérias sem lesões obstrutivas, porém acentuada tortuosidade (fig.10). Posteriormente o paciente apresentou alguns episódios de angina de esforço, que desapareceram após 2 anos. Seis anos mais tarde teve de submeter-se à cirurgia de prótese valvar mitral.

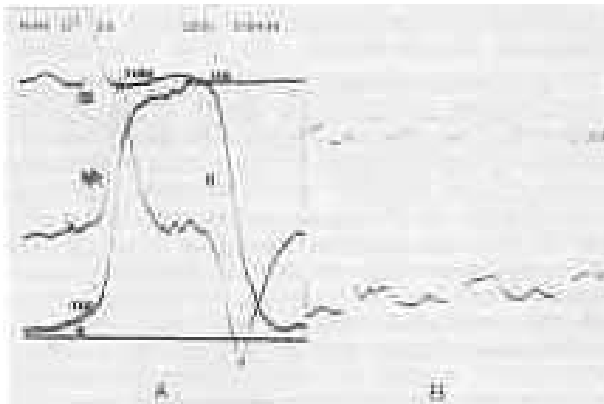


Fig. 5 - Mesmo caso de figura 3. Traçados simultâneos de curva de pressão intra-ventricular esquerda, sua primeira derivada de pressão e ECG em D, registrados antes do espasmo duplo (A). Durante a crise espástica (B), assinala-se acentuada corrente de lesão subepicárdica nas paredes inferior (D₂₃) e anterior (V₅).

Não registramos novas ondas Q transitórias, as quais já têm sido assinaladas¹⁸, tentando-se explicar o seu mecanismo com o apoio em alguns trabalhos experimentais. É digno de nota

que, já em 1954, Roesler e Dressler⁴ registravam ondas Q transitórias em um paciente durante crise dolorosa, a qual era típica da hoje chamada angina variante de Prinzmetal¹¹. Certamente os dados mais confiáveis para o diagnóstico clínico da angina variante são os fornecidos pela monitorização eletrocardiográfica a longo prazo, os quais permitirão reconhecer em muitos pacientes a elevação característica do segmento ST em associação com a dor no peito⁴⁴⁻⁴⁵. Contudo, alguns pacientes com angina de repouso associada à elevação do segmento ST têm sido referidos com depressão de ST ou inversão de T por ocasião de crises dolorosas, ocorrendo igualmente em repouso 21' 22' 46', o que significa que padrões eletrocardiográficos variáveis podem ser encontrados nas mesmas derivações em episódios isquêmicos diversos²³⁻⁴⁰.

A significação hemodinâmica da elevação ou da depressão transitórias do segmento ST na angina instável foi comentada por Plotnick e Conti⁴⁷, os quais sugeriram que a elevação de 1 ST representaria uma fase mais precoce do processo isquêmico. Para Paparieto e col.⁴⁸ o tipo e a distribuição das alterações transitórias da repolarização ventricular registradas nas anginas instáveis refletem não somente a severidade do processo aterosclerótico, mas extensa isquemia transmural quanto à sua localização. O supradesnível de ST durante dor representaria uma corrente de injúria e a depressão de ST refletiria uma corrente de injúria confinada às regiões subendocárdicas⁴⁹. Por outro lado, elevações transitórias do segmento ST têm sido observadas na ausência de dor³³⁻⁵⁰⁻⁵¹, bem como a falta de alterações eletrocardiográficas na vigência de dor²³⁻⁵⁶, o que de certo modo faz supor que a dor não é um elemento muito sensível para expressar um episódio transitório de isquemia miocárdica aguda. Chiercia e col.³² assinalam, em seu estudo de 4 pacientes com angina de repouso, padrões eletrocardiográficos variáveis nas mesmas derivações em diferentes episódios dolorosos, registrando no mesmo doente, em duas crises consecutivas, segmentos ST com supradesnível, infradesnível e pseudonormalização de ondas T invertidas, com ST elevado em um deles. Desde que as diferentes alterações de ST e T refletem provavelmente graus variáveis de comprometimento isquêmico, que podem ser observados na mesma área em momentos diversos, acreditam esses investigadores que a angina de repouso não identifique um subgrupo especial de pacientes V5 anginosos, mas apenas diversidade nas manifestações clínicas da síndrome anginosa.

Scherf e Cohen⁵³ interpretaram, talvez de maneira algo simplista, como eles próprios admitem, que a elevação do segmento ST dependeria de uma isquemia subepicárdica, enquanto a depressão de ST corresponderia a uma rara isquemia subendocárdica; de qualquer modo, porém, esses autores lançam dúvidas em seu editorial, quanto à lógica de utilizar-se tal diferença do desvio do segmento ST para identificar uma síndrome bem definida.

O eletrocardiograma de esforço pode ter alguma utilidade no diagnóstico da angina variante; contudo são muito variáveis os resultados descritos, podendo-se registrar elevação ou depressão do segmento ST, ou ainda nenhuma⁸¹ al-

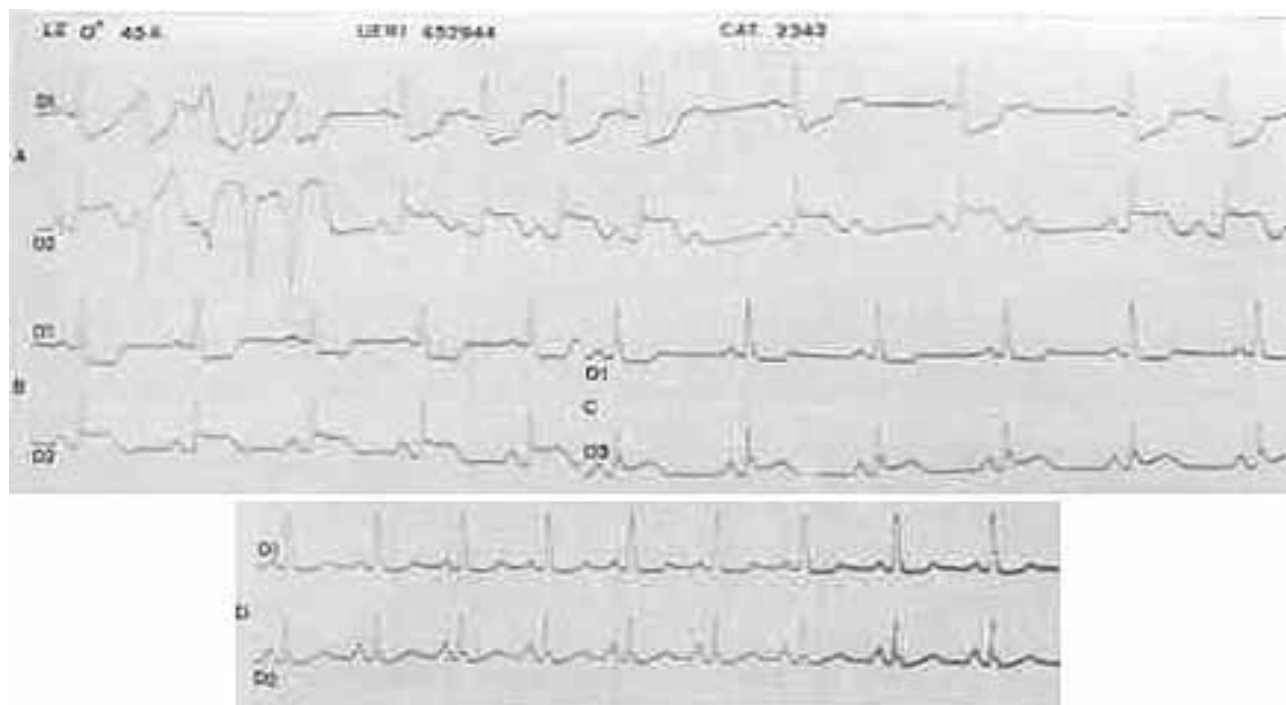


Fig. 6 - Caso 4- Paciente com caso de fibrilação atrial a 8 dias e hipertensão atrial leve. Foi submetido à coronariografia e durante a injeção do contraste em coronária esquerda apresentou dor precordial intensa com hipotensão atrial, registrando-se curto episódio de taquicardia ventricular politópica e de bloqueio A-V 2:1, além de supradesnível de ST em D e infra em V (A). Com o uso de nitrato sublingual a crise gradativamente cedeu após 10 min. Em (B) e (C) redução dos desníveis de ST com 2 e 7 min, respectivamente, que só se normalizaram ao fim de 10 min. (D), coincidindo com o desaparecimento da dor. As alterações eletrocardiográficas permitem inferir um espasmo da coronária direita.



Fig. 7 - Mesmo caso da figura anterior, mostrando ventriculografia esquerda e coronariograma normais.

teração¹³⁻¹⁶⁻⁵⁴⁻⁵⁵, é possível que essas variações dependam da predominância do componente vaso-espástico ou aterosclerótico em causa. De acordo com Mac Alpm e col.⁹, a maioria dos seus 20 pacientes estudados não apresentou sinais de isquemia miocárdica no teste da esteira, sendo boa a tolerância ao exercício; somente em 15% dos casos foi registrada elevação do

segmento ST e em outros 15%, depressão desse segmento.

Lahiri e col.⁴⁶ assinalaram, em 5 pacientes, depressão do segmento ST durante a prova da esteira, à qual se seguia elevação desse segmento e dor precordial no período pós-exercício; a cintigrafia com ²⁰¹Tálio revelou isquemia miocárdica reversível induzida pelo exercício em áreas irrigadas por artérias coronárias severamente lesadas à cinecoronariografia.

As arritmias e os distúrbios da condução são bastante freqüentes durante os episódios isquêmicos da angina variante¹⁰.

Nossa experiência em relação aos distúrbios do ritmo coincide com a da literatura, que assinala a predisposição desses pacientes a sérias arritmias, tais como extra-sístoles ventriculares freqüentes, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e graus variáveis de bloqueio A-V, inclusive em sua forma completa⁹⁻¹¹⁻¹³⁻⁵⁶⁻⁵⁹, fato esse já assinalado por Prinzmetal e col.⁷⁻⁸. A taquicardia supraventricular⁹⁻⁴², a depressão sinusal acentuada e o bloqueio sino-atrial¹³ tem sido mais raramente referidos.

Morte súbita relacionada a arritmias pode ocorrer durante uma crise de angina⁶⁰.

As alterações hemodinâmicas na angina variante não são facilmente detectáveis; os dados registrados durante os episódios dolorosos em geral obtidos fortuitamente não são muito consistentes, Guazzi e col.⁴⁴⁻⁵⁰ foram os primeiros a descrevê-las de maneira sistemática, assina-

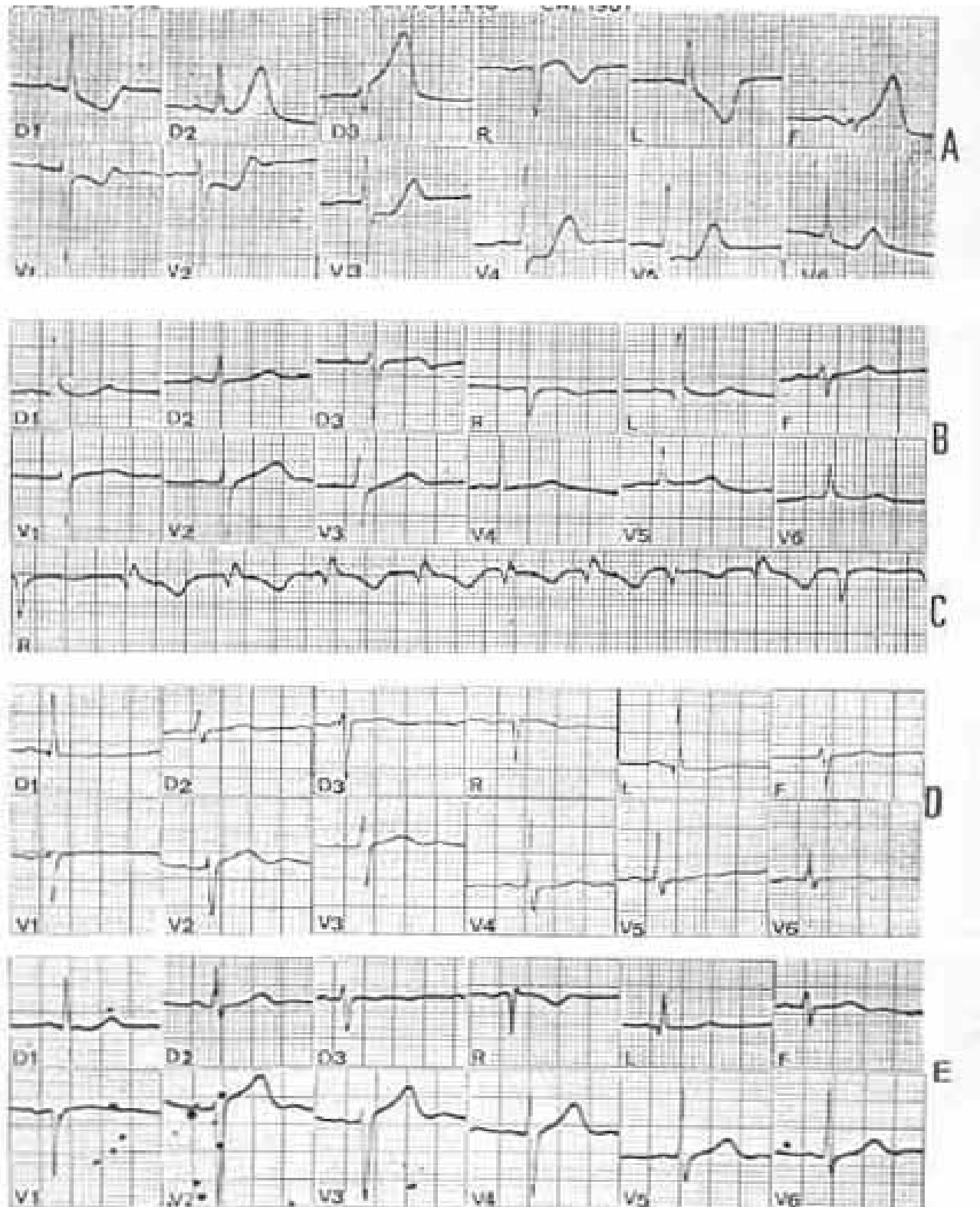


Fig. 8 - Caso 5- Paciente com angina de repouso há 5 meses. Em (A) ECG realizado durante a crise de dor precordial intensa, evidenciou supradesnível em ST em D3 e aVF, com infradesnível em precordiais. Poucas horas após cessar a dor (B) o ECG já se havia normalizado, registrando-se porém curto período de taquicardia ventricular (C). A coronariografia revelou lesões estenóticas graves em duas artérias e leves em uma (Fig.11). A paciente foi submetida à cirurgia de revascularização miocárdica (3 pontes de safena) e o ECG 2 meses após a cirurgia (D) mostrava distúrbios difusos da repolarização ventricular. Quinze meses após a cirurgia, a paciente passou a apresentar angina de esforço, porém o ECG era de configuração normal.

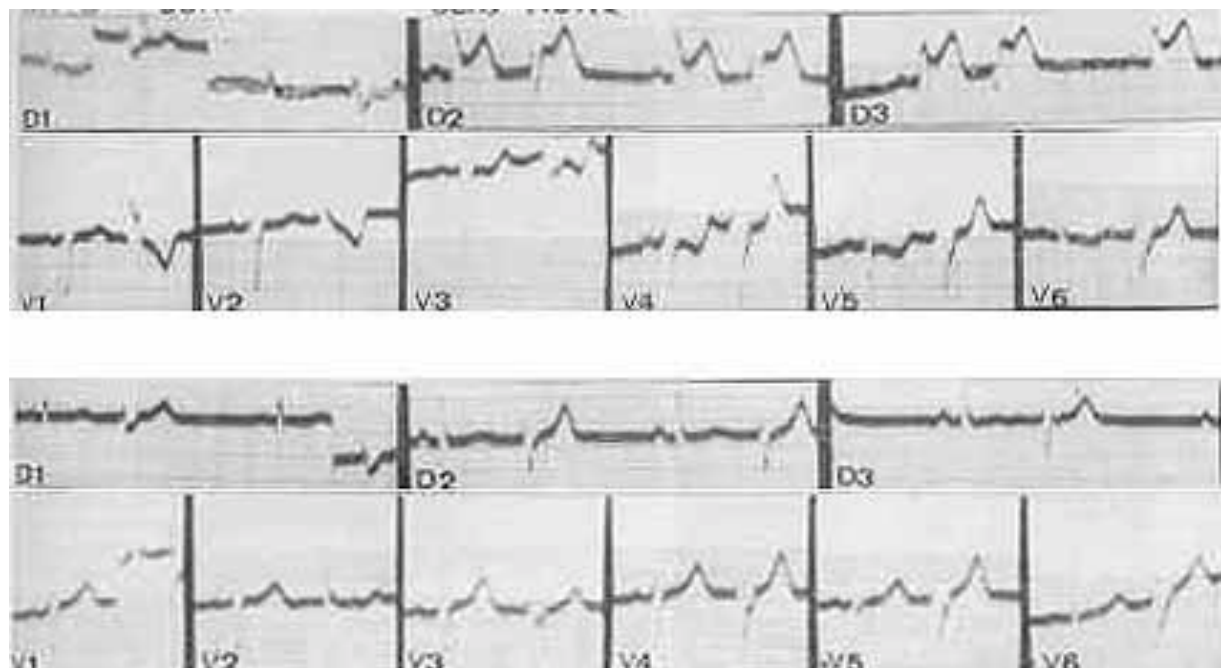


Fig. 9 - Caso 7- ECG registrado durante crise de dor precordial intensa, que somente cedeu à medicação opiácea. Em (A) observa-se acentuado desnível positivo de ST em D₁ e D₂, com infradesnível recíproco em precordiais, além de bigeminismo por extra-sístoles ventriculares. Em (B), 5 horas após cessar a dor, o traçado mostrava-se normal, persistindo porém a arritmia extra-sistólica 3 anos após. O paciente apresentou infarto diafragmático.

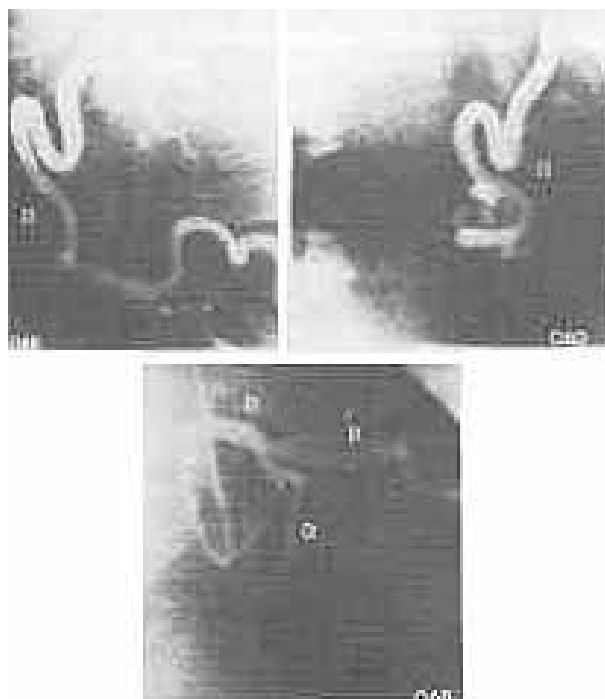


Fig. 10 - Mesmo paciente da figura 4, mostrando coronárias sem lesões obstrutivas, com acentuada tortuosidade da coronária direita.

lando diminuição do débito cardíaco, da pressão arterial e da fração de ejeção do VE, associados à elevação da pressão atrial direita durante a crise; essa última foi atribuída à dis-

função ventricular esquerda, comprovada também por outras variáveis hemodinâmicas. Salientaram esses autores que, em oposição à angina de esforço clássica, não se observou alteração da dinâmica cardíaca que interferisse com o trabalho do coração e o consumo de oxigênio do miocárdio e que pudesse ser responsável pela precipitação das crises anginosas. Mais recentemente, Gaasch e col.⁶¹ confirmaram esses achados, assinalando a ausência de fatores hemodinâmicos que aumentassem as solicitações de oxigênio do miocárdio, não se elevando o índice tensão-tempo (ITT), nem imediatamente antes, nem durante as crises.

Esses estudos sugerem que os mecanismos fisiopatológicos que precipitam a angina de esforço e muitos episódios de angina de repouso com depressão do segmento ST (aumento do trabalho do coração e conseqüente aumento do consumo de oxigênio do miocárdio) diferem daqueles que precipitam a angina variante de Prinzmetal. Nessa, o mecanismo implicado parece ser uma redução aguda e reversível do fluxo coronário, que poderia corresponder a um espasmo arterial.

O espasmo coronário com resultante isquemia transmural, inicialmente sugerido por Prinzmetal e col. como causa da angina variante, está agora convincentemente documentado⁶² ocorrendo seja em artérias com obstruções de graus variados, seja em artérias angiograficamente normais¹³⁻³⁹⁻⁶³. Esse achado foi, sem dúvida, do maior interesse fisiopatológico clínico e terapêutico. Contudo, Maseri²⁰⁻⁶⁴ argumenta que existe um fator vasoespástico comum em inúmeros casos de angina de repouso

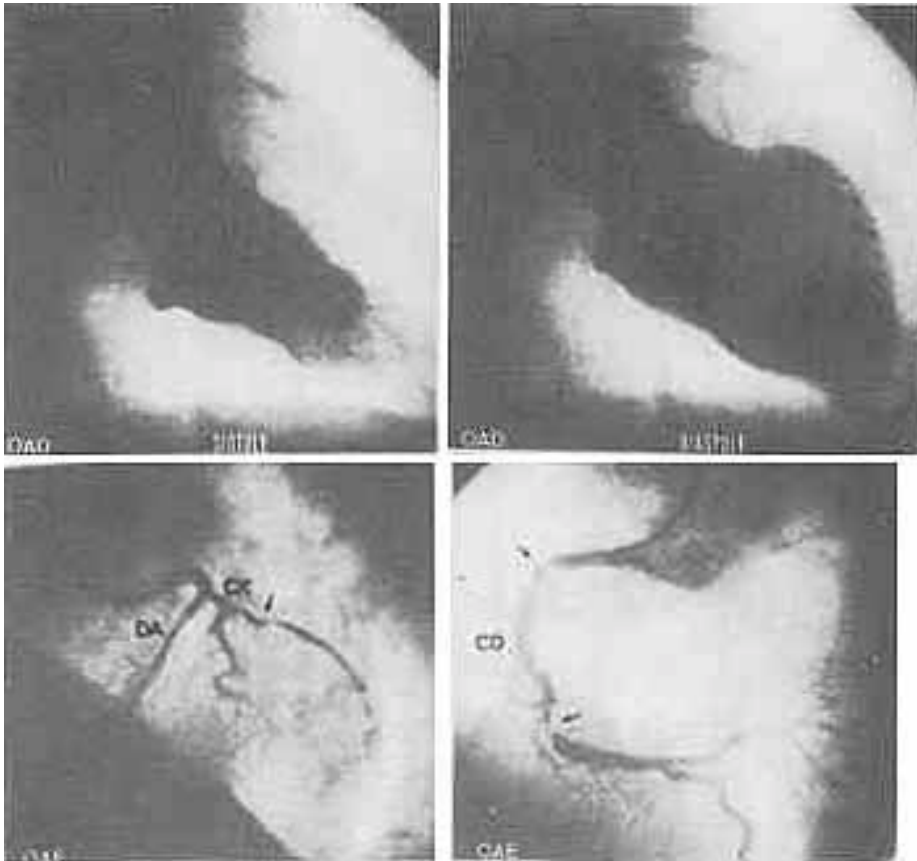


Fig. 11 - Mesmo caso da fig.8. Ventriculografia esquerda mostrando discreto prolapso da valva mitral e hipocinesia da parede inferior. A cinecoronariografia revelou lesões obstrutivas graves da coronária direita e circunflexa, e leves e difusas na descendente anterior. Paciente submetida à cirurgia de revascularização (3 pontes de safena).

se acompanham por vezes de elevação de ST e outras vezes de depressão de ST, o que vem dificultar a distinção entre angina variante e angina típica que ocorre em repouso.

Em relação aos achados cinecoronariográficos, é indiscutível que os mesmos trouxeram grandes esclarecimentos à interpretação da angina variante. A impressão prevalente inicial de que a mesma fosse causada por lesão aterosclerótica crítica comprometendo uma única grande artéria, encontrou apoio no trabalho de Mac Alpin⁹, no qual todos os 12 pacientes exibiam lesão estenótica focal de um grande vaso coronário, lesão essa passível de prever pelas derivações que exibiam a elevação de ST. Trabalhos subseqüentes mostraram, entretanto, que a angina variante podia ocorrer tanto em pacientes com coronariograma normal como naqueles com lesões em múltiplos vasos. Raizner e Chahine⁴⁵, revendo 240 pacientes com angina variante de Prinzmetal estudados por vários autores, encontraram lesões ateromatosas críticas envolvendo uma ou mais artérias em 78% dos casos correspondendo 36% ao comprometimento de uma única artéria, 24% a duas artérias e 17% a três artérias; coronariogramas normais foram os sinalados em 22% dos casos, os quais podiam ser distinguidos clinicamente daqueles com lesões ateromatosas²⁶.

A despeito do espectro arteriográfico tão diversificado ma angina de Prinzmetal, o espasmo coronário espontâneo parece ser o seu principal vínculo unificador. Ele tem sido comprovado em apenas 10 a 20% dos pacientes estudados, sendo responsáveis pelas manifestações isquêmicas da dor anginosa e do supradesnível de ST nessa síndrome. Esse porcentual relativamente pequeno de espasmo encontrado tem sido atribuído a várias circunstâncias: períodos curtos de observação arteriográfica, vasodilatadores administrados com frequência antes da arteriografia, ação vasodilatadora dos contrastes e a compreensível hesitação de injetá-los nos períodos de dor no peito, quando é mais provável a observação do espasmo⁶⁵.

Com base nos achados coronariográficos, alguns autores têm procurado identificar grupos de pacientes que explicariam algumas diferenças assinaladas na exteriorização da angina de Prinzmetal. Assim, para Selzer e col.⁶⁶, indivíduos com coronariograma normal seriam os mais propensos a apresentar angina de repouso, elevações de ST em D2, D3 e AVF e ausência de arritmias ventriculares graves, enquanto os com lesões obstrutivas orgânicas e espasmo associado apresentariam angina de esforço prévia, repercussões da isquemia mas derivações ântero-laterais e arritmias malignas.

Hutter Jr. e DeSanctis³¹, por outro lado, distinguem na angina variante grupos com e sem lesões obstrutivas severas e que teriam importantes implicações terapêuticas: o espasmo coronário constituiria importante fator etiológico nos pacientes com coronárias normais e mínimo naqueles com lesões obstrutivas graves (acima de 90%), enquanto nas obstruções fixas de 50 a 70% o papel do espasmo seria intermediário e tenderia a ocorrer no local da obstrução fixa.

É importante reconhecer, contudo, que essas correlações constituem apenas pistas de orientação, pois a identificação do tipo de patologia coronária só pode ser obtida pelo estudo coronariográfico.

FISIOPATOLOGIA

Está hoje bem estabelecido que a angina variante decorre de estreitamentos transitórios recorrentes de uma artéria coronária principal, estreitamentos esses determinados por espasmo vascular ocorrendo em coronárias normais ou com graus variáveis de lesões ateroscleróticas⁶². O espasmo determinaria obstrução total ou subtotal do vaso e conseqüente isquemia transmural, o que tem sido repetidamente comprovado pela cineangiocoronariografia^{9,10-17-67-68}, bem como pelos estudos de perfusão miocárdica, utilizando seja o technesium-99-m⁶⁹, seja o 201-tálio¹⁹⁻⁷⁰. Esses estudos têm confirmado a relação entre o espasmo coronário, a perfusão miocárdica inadequada e o aparecimento da isquemia. As características clínicas da dor e o padrão decorrente de lesão nas derivações correspondentes do ECG refletem a isquemia transmural⁵¹⁻⁷¹.

Os fatores precipitantes do espasmo arterial coronário permanecem em grande parte desconhecidos. Uma vez que ele tende a ocorrer em áreas com lesão aterosclerótica, tem-se procurado correlacioná-lo à irritação mecânica produzida pela mesma²¹, o que ainda não foi comprovado. O sistema nervoso autônomo parece, contudo, seguramente implicado, uma vez que a administração de adrenalina, isolada ou em associação com o propranolol, pode provocá-lo¹⁰⁻⁷², sugerindo uma interação simpática de estimulação alfa-adrenérgica e de bloqueio beta-adrenérgico; o mecanismo simpático teria apoio ainda na possibilidade do teste pressor ao frio provocar espasmo⁷³.

A demonstração de que a metacolina permite igualmente provocar espasmo⁶⁷ sugere a participação do sistema nervoso parassimpático; entretanto, induzindo hipotensão arterial, é possível que sua ação espasmogênica decorra de estimulação simpática reflexa. Não obstante essas observações, o maleato de ergonovina, o agente mais poderoso no determinismo do espasmo, parece agir estimulando diretamente a musculatura lisa vascular, embora receptores alfa-adrenérgicos possam também estar em parte implicados nessa ação⁷⁴. Além disso, mecanismos de liberação do cálcio têm sido invocados na patogenia do espasmo coronário⁶⁸. Outro campo de especulação de particular interesse é o relacionado com as substâncias vasoativas liberadas pelas plaquetas e que incluem

a serotonina, endoperoxidases, prostaglandinas e tromboxanes^{75,76}, constituindo essa última uma substância vasoconstritora das mais potentes. É fato bem conhecido que a agregação plaquetária ocorre em áreas de irregularidade da luz vascular, como é o caso da placa aterosclerótica⁷⁷.

A hipótese de que placas nas artérias coronárias predisponham à formação de agregados plaquetários, e que esses liberem substâncias vasoativas que provoquem vasoespasmo representa uma explicação potencial para a associação freqüente de espasmo de artéria coronária com a aterosclerose coronária. Uma vez que o espasmo coronário tem sido observado na angina de peito clássica, na angina instável e no infarto do miocárdio, questiona-se se a angina variante de Prinzmetal constitui realmente uma síndrome distinta, ou apenas outra modalidade clínica da aterosclerose coronária⁷⁸. Essa última possibilidade se torna ainda mais provável se levarmos em consideração o número de pacientes com coronariogramas normais, ou aparentemente normais, que apresentam placas ocultas ou discretas de ateroma e que podem predispor a crises vasoespásticas. A característica clínica mais importante que torna a angina de Prinzmetal uma variante da angina clássica é provavelmente sua tendência a predispor, com mais freqüência, a intensos vasoespasmos em repouso.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de angina variante deve ser considerado quando crises de dor anginosa ocorrem em repouso, em associação com desníveis positivos do segmento ST ao ECG, os quais revertem ao normal com o desaparecimento da dor. Não é raro o aparecimento de arritmias concomitantes com a dor e a elevação do segmento ST, principalmente extrasístoles ventriculares politópicas, taquicardia ventricular e, eventualmente, graus variáveis de bloqueio atrioventricular. O achado de lesão estenótica proximal em uma ou mais das grandes artérias coronárias, em correspondência com a localização dos segmentos ST supradesnivelados, dá grande apoio ao diagnóstico.

Em alguns pacientes, o espasmo de uma artéria coronária pode ser demonstrado durante a cinecoronariografia e confirmado pelo seu desaparecimento com a administração de nitroglicerina ou nitrato sublingual. Em outros, o espasmo pode ser provocado por diversos agentes farmacológicos. Desses, o maleato de ergonovina, um agonista alfa-adrenérgico, é o que tem sido mais utilizado⁷⁹⁻⁸² e permite induzir o espasmo em aproximadamente 90% dos pacientes com o quadro clínico de angina variante. Ele é administrado na dose de 0,025 a 0,05 mg na veia, sob a forma de "bolus". A pressão arterial e o ECG são registrados de 2/2 minutos. Se surgir angina ou supradesnível de ST, o contraste é injetado sucessivamente em cada artéria coronária; caso contrário, as doses podem ser gradualmente aumentadas de 0,05 mg, com intervalos de 5 a 10 minutos, devendo o teste ser considerado negativo se uma dose total de até 0,30 mg não precipitar uma crise de angina variante. Esse teste deve ser realizado com todos os cuidados necessários, em um laboratório

rio de cateterismo cardíaco devidamente preparado para evitar possíveis conseqüências sérias ou mesmo fatais, tais como espasmo arterial prolongado condicionando infarto do miocárdio. O espasmo induzido pela ergomovina é rapidamente aliviado pela nitroglicerina. Tal teste é considerado de utilidade para o diagnóstico do espasmo coronário como causa de angina variante em pacientes nos quais não foi possível o registro do ECG durante a dor.

A **metacolina**, uma droga parassimpáticomimética, também tem sido administrada, por via intramuscular ou subcutânea, para induzir vasoespasm coronário⁶⁷, assim como a adrenalina em associação com o propranolol⁷²; entretanto, a experiência com essas substâncias ainda é muito limitada.

Técnicas não farmacológicas para induzir o espasmo coronário também têm sido estudadas, tais como o teste pressor ao frio⁷³, ativador de reflexos simpáticos, a hiperventilação e a manobra de Valsalva⁸³ e mesmo a realização de esforço durante a arteriografia coronária.

Vale ressaltar que, em contraste com a ação das substâncias farmacológicas, que em pequenas doses parecem induzir a vasoespasm coronário referentemente em pacientes com angina variante, as implicações clínicas do espasmo induzido pelo cateter ainda não estão bem esclarecidas; nessa circunstância, o diagnóstico de angina de Prinzmetal só deve ser feito quando a dor, com suas características habituais, bem como os desníveis de ST no eletrocardiograma, se associam a um espasmo assim provocado. Não devemos esquecer que o vasoespasm pode provocar angina de repouso acompanhada de depressão de ST⁸⁴.

PROGNÓSTICO

Diversos estudos têm assinalado o grave prognóstico da angina variante de Prinzmetal, com a morte súbita ocorrendo em 15% dos pacientes e com uma incidência de infarto agudo do miocárdio em cerca de 20% dos casos nos primeiros 3 meses após o início dos sintomas²⁹⁻⁸⁵⁻⁸⁷. Stenson e col.⁸⁷ salientaram que o prognóstico desses pacientes é de maior gravidade do que naqueles com angina pós-infarto associada à depressão de ST ou naqueles que não apresentam angina após a ocorrência do infarto. Haveria, entretanto, tendência à estabilização dos sintomas, ou mesmo ao seu desaparecimento, ma maioria dos doentes após serem acometidos de um infarto não fatal⁷⁹⁻⁵⁶⁻⁸⁸. Contudo, para a maioria dos autores, a dor não tende invariavelmente a desaparecer após o infarto do miocárdio, podendo, pelo contrário, exacerbar-se e tornar-se mais freqüente⁴⁴⁻⁸⁹. Em verdade, as relações dessa síndrome com o infarto do miocárdio parecem ser variáveis, admitindo-se que os pacientes com coronariogramas normais têm evolução mais benigna do que aqueles com aterosclerose coronária⁶⁶. Severi e col.²⁹, em seu recente estudo (1980) de 138 pacientes acompanhados por períodos de 2 a 8 anos, concluem que o prognóstico dos doentes que recebem terapêutica médica apropriada é bastante satisfatória após a fase aguda, mesmo em presença de severa aterosclerose coronária.

À medida que aumentam nossos conhecimentos sobre a fisiopatologia da angina variante e sobre os seus achados cinecoronariográficos, a orientação terapêutica vai tornando-se cada vez mais adequada e a evolução modificando-se, tendendo a ser mais satisfatória.

TRATAMENTO

A orientação terapêutica em pacientes com angina variante é com freqüência difícil e na sua decisão devem ser levados em consideração os dois principais fatores fisiopatológicos em causa: o espasmo arterial e as lesões ateroscleróticas das artérias coronárias. De modo geral, os mesmos princípios do tratamento da angina instável se aplicam à angina variante, embora com algumas diferenças.

Nas fases agudas da doença, as crises de dor em repouso, em uma unidade coronária de tratamento intensivo, sob monitorização contínua, e submetidos a dosagens enzimáticas freqüentes, uma vez que o infarto do miocárdio pode complicar a evolução. A nitroglicerina ou os nitratos por via sublingual são os medicamentos de primeira escolha e em geral altamente eficazes na reversão do espasmo e no controle das crises agudas; por vezes diversos comprimidos são necessários para conseguir esse desiderato. Os nitratos de ação prolongada ou o uso tópico do unguento de nitroglicerina são recomendados tão logo cessem as crises dolorosas. Contudo, a administração continuada e freqüente desses medicamentos na angina vasoespástica tem uma implicação teórica que foi posta em evidência pelas observações de Lange e col.⁹⁰; esses autores verificaram que a vasodilatação crônica pode, por vezes, suscitar secundariamente uma isquemia miocárdica aguda por vasoconstrição reativa, quando se interrompe bruscamente a medicação. Assim sendo, o emprego dos nitratos na angina vasoespástica ou se restringe aos episódios agudo ou, se administrados de forma prolongada, os pacientes devem ser advertidos para não interrompê-lo, e se o fizerem, de maneira gradativa.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos, embora em alguns casos possam atuar benéficamente, de modo geral devem ser evitados, uma vez que podem provocar ou agravar os fenômenos de vasoconstrição coronária pela liberação dos receptores alfa-adrenérgicos⁷². Em verdade, os bloqueadores alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina) já têm sido experimentados com resultados variáveis, por vezes benéficos⁹¹. Os antagonistas do cálcio, inibindo a contração das fibras musculares lisas das artérias, uma vez que bloqueiam a penetração desse cálcio através da membrana celular, têm sido muito utilizados ultimamente com resultados bastante satisfatórios; dentre eles, o verapamil⁹² e, mais particularmente a nifedipina⁹³, ambos com franca ação vasodilatadora, são os que têm proporcionado os melhores resultados na prevenção do espasmo coronário da angina variante. Eles podem ser administrados em associação com os nitratos ou a nitroglicerina, uma vez que atuam através de mecanismos diferentes⁹⁴.

O dipiridamol, por sua ação sobre a agregação plaquetária e pelo efeito vasodilatador coronário potencial, pode também ser empregado

de rotina na profilaxia e tratamento da angina variante.

A cirurgia de revascularização miocárdica tem fracassado na experiência de alguns autores^{9-41,95,96}. Entretanto, nos casos associados a severas lesões ateroscleróticas, ela deve ser considerada, embora se possa especular que o espasmo poderia ocorrer em um segmento do vaso distal à inserção da ponte¹⁰. Contudo, excelentes resultados a longo prazo têm sido assinalados em pacientes com lesões, obstrutivas fixas acima de 90%^{12,26}. Nos casos de obstruções moderadas (50 a 70% de estreitamento da luz do vaso) os resultados não são tão satisfatórios, estando contra-indicada a cirurgia nos pacientes sem lesões obstrutivas significativas ou com coronárias normais, embora casos isolados sejam eventualmente relatados²¹⁻⁹⁵.

Nordstrom e Col.97 apresentaram 2 casos em que a revascularização cirúrgica do miocárdio foi eficaz para impedir a recorrência de arritmias ventriculares.

Não obstante as tentativas para distinguir a angina variante com artérias coronárias normais daquela com lesões obstrutivas fixas importantes, com base no quadro clínico e eletrocardiográfico⁶⁶, as exceções são muito freqüentes, pelo que o estudo cineangiocoronariográfico se torna indispensável para, em associação com a clínica, tomar-se uma decisão terapêutica em cada caso individual.

REFERÊNCIAS

- Parkinson, J.; Bedford, D. E. - Electrocardiographic changes during brief attacks of angina pectoris. *Lancet*, 1: 15, 1931.
- Brown, G. R.; Holman, D. V. - Electrocardiographic study during a paroxysm of angina pectoris. *Am. Heart J.* 9: 259, 1933.
- Wilson, F. N.; Johnston, F. D. - The occurrence in angina pectoris of electrocardiographic changes similar in magnitude and kind to those produced by myocardial infarction. *Am. Heart J.* 22: 64, 1941.
- Roesler, H.; Dressler, W. - Transient electrocardiographic changes identical with those of acute myocardial infarction accompanying attacks of angina pectoris. *Am Heart J.* 47: 520, 1954.
- Hausner, E.; Scherf, D. - Über angina pectoris probleme. *Zeitsch für Klin. Med.* 126: 166, 1933.
- Burret, J. B. - High take off of the ST segment without coronary occlusion. *Bull. New York Med. Coll.* 2: 121, 1939.
- Prinzmetal, M.; Kenamer, R.; Merliss, R.; Wada, T.; Born. - Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Am. J. Med.* 27: 375, 1959.
- Prinzmetal, M.; EKmecici, A.; Kenamer, R.; Kwozynski J. K.; Shubin, H.; Toyoshina, H. - Variant form of angina pectoris. Previously undelineated syndrome. *JAMA* 174: 1794, 1960.
- Mc Alpin, R. N.; Kattus, A. A.; Alvaro, A. B. - Angina pectoris at rest; with preservation of exercise capacity: Prinzmetal's variant angina. *Circulation.* 47: 946, 1973
- Oliva, P. B.; Potts, D. F.; Pluss, R. G. - Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *N. Engl. J. Me.* 288: 745, 1973.
- Higgins, C. B.; Wexler, L.; Silverman, J. F.; Schroeder, J. S. - Clinical and arteriographic features of Prinzmetal's variant angina: documentation of etiologic factors. *Am. J. Cardiol.* 37: 831, 1976.
- Pasternak, R. C.; Hutter, A. M., Jr.; De Sanctis, R. W.; Jaro, M. F.; Buckley, M. J. - Variant angina: Clinical spectrum and results of medical and surgical therapy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 614, 1979.
- Cheng, T. O.; Bashour, T.; Kelsner, G. A.; Weiss, L.; Bacos. - Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms. A variant of the variante *Circulation.* 47: 476, 1973.
- Siqueira Lopes, A.; Barbosa Filho, J.; Lopes, J. S.; Benchimol, A. B. - Espasmo arterial coronário. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 619, 1975.
- Applefield, M. M.; Roman, J. A. - Prinzmetal's angina with extensive spasm of the right coronary artery. *Chest.* 66: 721, 1974.
- Donsky, M. S.; Harris, M. D.; Curry, G. C.; Sillerson, J. T.; Mullins, C. B.; Fnomqvist, C. G. - Variant angina pectoris: a clinical and coronary arteriographic spectrum. *Am. Heart J.* 89: 571, 1975.
- Benchimol, A. B.; Barbosa, J. Filho. - Espasmo arterial coronário. *Bol. Acad. Nat. Med.* 146: 35, 1975
- Meller, J.; Pichard, A.; Dack, S. - Coronary artery spasms in Prinzmetal angina: a proved hypothesis. *Am. J. Cardiol.* 37: 9380 1976.
- Maseri, A.; Parodi, O.; Severi, S.; Pesola, A. - Transient transmural reduction of myocardial blood flow demonstrated by thallium 201 scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circulation.* 54: 280, 1976.
- Kristian-Kerin, N.; Davis, B.; McLeod, C. A. - Nonocclusive coronary disease associated with Prinzmetal angina pectoris. *Chest.* 64: 352, 1973.
- Chahine, R. A.; Raizner, A. E.; Ishimori, T.; Luchi, I. J. - Coronary arterial spasms in classic angina pectoris. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1: 337, 1975.
- Maseri, A. - Variant angina and coronary vasospasm: Clues to a broader understanding of angina pectoris. *Cardiovasc. Med.* 4: 647, 1979.
- Chahine, R. A.; Raizner, A. E. - Another look Prinzmetal's variant angina. *Fur. J. Cardiol.* 6: 71, 1977.
- Garcia, D. P.; Araujo, J. A.; MacCruz, R.; Ariê, S.; Oiveira, S.A. - Espasmo arterial coronário como causa de insuficiência coronária aguda. Considerações, sobre um caso. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 31: 420, 1976.
- Maseri, A.; Severi, S.; Delles, M.; L'Abbate, A.; Chvechia, S.; Marzilli, M.; Ballestra, A.; Parodi, O.; Biagini, A.; Distante, A. - Variant angina: one aspect of a continuous spectrum of vaso-spastic myocardial ischemia. Pathogenic mechanisms, estimated incidence and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am. J. Cardiol.* 42: 1019, 1978.
- Chierchia, S.; Brunelli, C.; Simonetti, I.; Lazzari, M. Maseri, A. - Sequence of events in angina at rest. primary reduction in coronary flow. *Circulation.* 61: 759, 1980.
- Prezyt yck, R. N.; Guermonprez, T. L. - Estudo clínico e coronariográfico na angina de Prinzmetal. *Jorn. Bras. Med.* 33: 75, 1977.
- Waters, D. D.; Chaitman, B. R.; Dupras, G.; Theurox, P.; Mizgala, H. F. - Coronary artery spasm during, exercise in patients with variant angina. *Circulation.* 59: 580, 1979.
- Shubrooks, S., Jr.; Pete, J. M.; Hutter, A. M.; Block, P. C.; Buckley, M. J.; Daggett, W. M.; Mundt, E. D. Variant angina pectoris clinical and anatomic spectrum and results as coronary bypass surgery. *Am J. Cardiol.* 36: 142, 1975.
- Johnson, A. D.; Stroud, H. A. - Variant angina pectoris. Clinical presentations, coronary arteriographic patterns, and the results of medical and surgical management in 47 consecutive patients. *Chest.* 73: 786, 1978.
- Cherrier, F.; Neimann, O.; Groussin, P.; Aliot, E.; Cuilliere, M.; Breissel, J. - Prinzmetal angina: a study of 100 cases. In *Kantenbush, M.; Lichten, P.; Balcon, R. Bussman, W. D. - Coronary Heart Disease. Stuttgart, George Thieme.* 1978. p. 191.
- Severi, S.; Davies, G.; Maseri, A.; Marzullo, P.; L'Abbate, A. - Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am. J. Cardiol.* 46: 226, 1980.
- Cohn, P. F.; Cohn, L. H. Medical/Surgical treatment of unstable angina. In *Cohn, L. H. The treatment of acute myocardial ischemia. As integrated medical/surgical approach. Futura Publishing Cy, Inc. New York.* 1979. p. 93.
- Hutter, A. M., Jr.; DeSanctis, R. W. - The evaluation and management of patients with angina pectoris. In *Johnson, R. A.; Harber, E.; Austen, W. G. - The Practice of Cardiology. Little, Brown and Company, Boston,* 1980. p. 304.
- Shubrooks, S.; Jr. - Variant angina: more variants of the variant. *Am. J. Cardiol.* 43: 1245, 1979.
- Helfant, R. H.; Banka, V. S. - Variant angina pectoris. In *A Clinical and Angiographic Approach to Coronary Heart Disease. F. A. Davis Company, Philadelphia,* 1978. p. 93.
- Specchia, G.; Servi, S.; Falcone, C.; Bramucci, E.; Angoli, L.; Mussini, A.; Marioni, G. P.; Montemartini, C.; Borba, P. - Coronary artery spasm as a cause of exercise - induced ST segment elevation in patients with variant angina. *Circulation.* 59: 948, 1979.
- Bodenheimer, M.; Lipski, J.; Donoso, E.; Dack, S. - Prinzmetal's variant angina: a clinical and electrocardiographic study. *Am. Heart J.* 87: 304, 1974.

36. Sewell, W. H. - Coronary spasm as a primary cause of myocardium infarction. *Angiology*, 17: 1, 1966.
37. Batlouni, M.; Chiassi, G. J.; Duprat, R.; Armaganijan, D.; Souza, J. E. M. A.; Ghorayeb, N.; Fontes, V. F. - Enfarte agudo do miocárdio com cinecoronariografia normal. Relato de 7 casos. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 5, 1975.
38. Johnson, A. D.; Detwiller, J. H. - Coronary spasms variant angina and recurrent myocardial infarctions. *Circulation*, 55: 947, 1977.
39. Oliva, P. B.; Breckinridge, J. C. - Arteriographic evidence of coronary arterial spasms in acute myocardial infarction. *Circulation*, 56: 366, 1977.
40. Glanelly, R.; Mugler, F.; Harrison, D. C. - Prinzmetal's variant of angina pectoris with only slight coronary atherosclerosis. *Calif Med.* 108: 129, 1968.
41. Dhurandor, A. W.; Watt, D. L.; Silver, M. D.; Trimble, A. S.; Adelman, A. G. - Prinzmetal's variant form of angina with arteriographic evidence of coronary arterial spasms. *Am. J. Cardiol.* 30: 902, 1972.
42. Betriu, A.; Solignac, A.; Bourassa, M. G. - The variant form of angina: diagnostic and therapeutic implications. *Am. Heart J.* 87: 272, 1974.
43. Christian, N.; Botti, R. C. - Prinzmetal's variant angina pectoris with prolonged electrocardiographic changes in the absence of obstructive coronary disease. *Am. J. Med. Sci.* 263: 225, 1972.
44. Guazzi, M.; Fiorentini, C.; Polese, A.; Magrini, F. - Continuous electrocardiographic recordings in Prinzmetal's variant angina pectoris: a report of four cases. *Br. Heart J.* 32: 611, 1970.
45. Raizner, A. E.; Chahine, R. A. - Treatment of Prinzmetal's variant angina with coronary bypass surgery. In Hurst, J. - *The Heart Up Date I*. McGraw-Hill Book Company, New York, 1980. p. 85.
46. Lahiri, A.; Subramanian, B.; Millar-Graig, M.; Crawley, J.; Raftery, E. B. - Exercise-induced ST elevation in variant angina. *Am. J. Cardiol.* 45: 887, 1980.
47. Plotnick, G. D.; Conti, C. R. - Transient ST segment elevation in unstable angina. Clinical and hemodynamic significance. *Circulation*, 51: 1015, 1975.
48. Papaprieto, S. E.; Niess, G. S.; Paine, T. D.; Mantle, J. A.; Rackley, C. E.; Russell, R. O.; Rogers, W. J. - Transient electrocardiographic changes in patients with unstable angina. *Am. J. Cardiol.* 46: 28, 1980.
49. Guyton, R. A.; McClenathan, J. H.; Newnan, G. E.; Michaels, L. L. - Significance of sub-endocardial ST segment elevation caused by coronary stenosis in the dog. *Am. J. Cardiol.* 40: 373, 1977.
50. Guazzi, M.; Magrini, F.; Fiorentini, C.; Polese, A. - Clinical, electrocardiographic and hemodynamic effects of longterm use of propranolol in Prinzmetal's variant angina pectoris. *Br. Heart J.* 33: 889, 1971.
51. Guazzi, M.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Magrini, F.; Olivari, M. T.; Bartorelli, C. - Left and right hemodynamics during spontaneous angina pectoris. Comparison between angina with ST depression and angina with ST elevation. *Br. Heart J.* 37: 401, 1974.
52. Figueras, J.; Singh, B. N.; Phil, D.; Ganz, W.; Charuzi, Y.; Swan, H. J. C. - Mechanism of rest and nocturnal angina: observations during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. *Circulation*, 59: 955, 1979.
53. Schef, D.; Cohen, J. Variant angina (editorial). *Circulation*. 49: 787, 1974.
54. Whiting, R. B.; Klein, M. D.; Van der Veer, J.; Lown, B. - Variant angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 282: 709, 1970.
55. Jouve, A.; Levy, P.; Sommer, A.; Kerbol, D.; Amichot, J. L. - Angor "spontané" et angor d'effort "pur". *Arch. Mal. Coeur* 67: 763, 1974.
56. Kerin, N. Z.; Rubenfire, M.; Naini, M.; Wajszczuk, W. J.; Pamatmat, A.; Cascade P. N. - Arrhythmias in variant angina pectoris: Relationship of arrhythmias to ST-segment elevation and R-wave changes. *Circulation* 60: 1343, 1979.
- 56a. Carleton, R. A.; Johnson, A. D. - Coronary arterial spasm; a clinical entity? *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 43: 87, 1974.
57. Kerin, N. Z.; Schwartz, H. Prinzmetal angina with transient complete heart block. *Arch. Intern. Med.* 134: 542, 1974.
58. Dentry, J. M.; Mengert, P.; Rousseau, M. F.; Cosyns, J.; Ponlot, R.; Brasseur L. A. - Maximal exercise testing in patients with spontaneous angina pectoris associated with transient ST elevation. Risks and electrocardiographic findings. *Br. H. Journ.* 37: 897, 1975.
59. Dunkman, W. B.; Perloff, J. K.; Kastor, J. A.; Shelburne, J. C. - Medical perspectives in coronary artery surgery - a caveat. *Ann. Intern. Med.* 81: 817, 1974.
60. Prchlov, V. K.; Maokherjee S.; Schiess, W.; Obeid, A. L. - Variant anginal syndrome. Coronary artery spasm and ventricular fibrillation in the absence of chest Ann. Intern. Med. 81: 858, 1974.
61. Gaasch, W. H. Adyantha, A. V.; Wang, V. H.; Pickering, E.; Quinons, M. A.; Alexander, J. K. - Prinzmetal's variant angina: Hemodynamic and angiographic observations during pain. *Am. J. Cardiol.* 35: 683, 1975.
62. Meller, J.; Pichard, A.; Dack S. - Coronary arterial spasms in Prinzmetal angina: proved hypothesis. *Cardiol.* 37: 938, 1976.
63. Rose, F. J.; Johnson, A. D.; Carleton, R. A. - Spasms of the left anterior descending coronary artery. *Chest*, 66: 719, 1974.
64. Maseri, A.; Mimmo, R.; Chierchia, S.; Marchesi, C.; Pesola, A.; L'Abbate, A. - Coronary artery spasms as a cause of myocardial ischemia in man. *Chest*. 68: 625, 1975.
65. Chahine, R. A.; Raizner, A. E.; Ishimori, T.; Luchi, R.; McIntosh, H. - The incidence and clinical implications of coronary artery spasms. *Circulation*. 52: 972, 1975.
66. Selzer, A.; Langston, M.; Ruggeroli, C.; Cohn, K. - Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N. Engl. J. Med.* 295: 1343, 1976.
67. Endo, M.; Hirohara, K.; Kaneko, N.; Hase, K.; Onone, Y.; Konno, S. - Prinzmetal's variant angina attack induced by metacholine. *N. Engl. J. Med.* 294: 252, 1976.
68. Yasue, H.; Nagao, M.; Omote, S.; Takizawa, A.; Miwa, K.; Tanaka, S. - Coronary arterial spasms and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *Circulation*. 58: 56, 1978.
69. Berman, N. D.; Mc Laughlin, P. R.; Huckell, V. F.; Mahon, W. A.; Moreh, J. E.; Adelman, A. G. - Prinzmetal's angina with coronary artery spasms. Angiographic, pharmacologic, metabolic and radio-nuclide perfusion studies. *Am. J. Med.* 60: 727, 1976.
70. Mc Laughlin, P. R.; Doherty, P. W.; Martin, P. R.; Goris, M. K.; Jarrison, D. L. - Myocardial imaging in a patient with reproducible variant angina. *Am. J. Cardiol.* 39: 129, 1977.
71. Ekmekci, A.; Toyoshima, H.; Kwoczynski, J. K.; Nagaya, T.; Prinzmetal, M. - Angina pectoris. IV. Clinical and experimental difference between ischemia with ST elevation and ischemia with ST depression. *Am. J. Cardiol.* 7: 412, 1961.
72. Yasue, H.; Tonyama, M.; Kato, H.; Tanaka, S.; Akiyama, F. - Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor mediated coronary artery spasms: Documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J.* 91: 148, 1976.
73. Raizner, A. E.; Ishimori, T.; Chahine, R. A.; Jamal, N.; Luchi, R. J. - The provocation of coronary artery spasms by cold pressor test. *Am. J. Cardiol.* 41: 358, 1978.
74. Cipriano, P. R.; Guthaner, D. F.; Orlick, A. E.; Ricci, D. R.; Wexler, L.; Silverman, J. F. - The effects of ergonovine maleate on coronary arterial size. *Circulation*, 59: 82, 1979.
75. Ellis, E. F.; Oelz, O.; Roberts, L. J. I.; Payne, N. A.; Swetman, B. J.; Nies, A. S.; Oates, J. A. - Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: evidence that it is thromboxane. *Science*, 193: 1135, 1976.
76. Needleman, P.; Kulkarni, P.; Raz, A. - Coronary tone modulation: formation and actions of prostaglandins, endoperoxides and thromboxanes. *Science*, 195: 409, 1977.
77. Folts, J. D.; Crowell, E. B.; Rowe, G. G. - Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation*, 54: 365, 1976.
78. Chahine, R. A. - Prinzmetal's variant angina: a syndrome apart or another clinical presentation of atheromatous heart disease. *Arch. Intern. Med.* 139: 26, 1979.
79. Schroeder, J. S.; Bolen, J. L.; Quint, R. A.; Clark, D.; Hayden, W. G.; Higgins, C. B.; Wexler, L. - Provocation of coronary spasms with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am. J. Cardiol.* 40: 487, 1977.
80. Curry, R. C. Pepine, C. J.; Sabom, H. B.; Feldman, R. L.; Christie, L. G.; Conti, C. R. - Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*, 56: 803, 1977.
81. Heupler, F. A.; Proudfit, W. L.; Razavi, M.; Shirey, E. K.; Greenstreet, R.; Sheldon, W. C. - Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasms. *Am. J. Cardiol.* 41: 631, 1978.
82. Theroux, P.; Waters, D. D.; Affaki, G. S.; Crittin, J.; Bonan, R.; Mizgala H. F. - Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. *Circulation*, 60: 504, 1979.
83. Groves, B. M.; Marcus, F. I.; Ewy, G. A.; Phibbs, B. P. - Coronary arterial spasm in variant angina produced by hyperventilation and Valsalva - documented by coronary arteriography. In Norma, J. C. - *Coronary Artery Medicine and Surgery*. Appleton Century Crofts. New York, 1975. p. 311.

84. De Servi, S.; Specchia, G.; Angoli, L. - Coronary artery spasms of different degrees as a cause of angina at rest with ST-depression and elevation. *Br. Heart J.* 42: 110, 1979.
85. Silverman, M. D.; Flamm, M. D. - Variant angina pectoris. Anatomic findings and prognostic implications. *Ann. intern. Med.* 75: 339, 1971.
86. Bentivoglio, L. S.; Ablaza, S. G. G.; Greenberg, L. F. - Bypass surgery for Prinzmetal angina. *Arch. Intern. Med.* 134: 313, 1974.
87. Stenson, R. E.; Flamm, M. D.; Zaret, B. L.; McGowan, R. L. - Transient ST-segment elevation with postmyocardial infarction angina: prognosis significance. *Am. Heart J.* 88: 449, 1975.
88. Robinson, J. S. - Prinzmetal's variant angina pectoris. *Am. Heart J.* 70: 797, 1965.
89. Kossowsky, W. A.; Mohr, B. D.; Summers, D. M.; Lyon, A. F. - *Chest*, 66: 662, 1974.
90. Lange, K. L.; Keid, M. S.; Tresch, D. D.; Keelan, M. H.; Bernhard, V. M.; Coolidge, G. - Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation*, 44: 66, 1972.
91. Ricci, D. R.; Orlick, A. E.; Cipriano, P. R.; Guthaner, D. F.; Harrison, De C. - Altered adrenergic activity in coronary arterial spasms: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 43: 1073, 1979.
92. Solberg, L. E.; Nissen, R. G.; Vietstra, R. E. - Prinzmetal's variant angina. response to verapamil. *Mayo Clin. Proc.* 52: 256, 1978.
93. Muller, J. E.; Gunther, S. J. - Nifedipine therapy for Prinzmetal's angina. *Circulation*, 57: 137, 1978.
94. Delahaye, J. P.; Touboul, P.; Porte, J.; Mikaeloff, J.; Chassignolle, J.; Champsour, G.; Villard, J.; Leizorovicz, A. - Discussion de l'attitude thérapeutique dans l'angine de Prinzmetal. A propos de 46 observations. *Arch. Man. Coeur.* 68: 1133, 1975.
95. Packinger, O. M.; Judkins, M. P. - Coronary bypass surgery in Prinzmetal angina. *Europ. J. Cardiol.* 2/3: 289, 1975.
96. Hiltgren, M.; Guernonprez, L.; Sellier, P.; Gerbaux, A.; Maurice, P.; Lenegre, J. - Angor de Prinzmetal: à propos de 16 cineangiographies coronaires selectives, et de 13 interventions (pontages aorto-coornariens). *Arch. Mal. Coeur.* 65: 553, 1973.
97. Nordstron, L. A.; Srenhei, J. P.; Adicoff, S.; Sako, Y.; Gobel, F. - Coronary artery surgery for recurrent ventricular arrhythmias in patients with variant angina. *Am. Heart J.* 89: 236, 1975.