

CONTRATURA ISQUÊMICA DA CORONÁRIA: UM NOVO FATOR NA GÊNESE DO ESPASMO?

HERALDO JOSÉ VIVARELLI CURTI *, PAULO CÉSAR RIBEIRO SANCHES **, SILVIO DOS SANTOS CAVALHAL ***

A etiologia do espasmo coronário permanece indefinida. O melhor enfoque dessa questão, na verdade, é considerá-lo como patologia multifatorial, alguns fatores sendo mais relevantes que outros no seu desencadeamento.

Desde o princípio procurou-se imputar o espasmo a uma disfunção do sistema nervoso autônomo ¹, ou a um aumento local da atividade plaquetária: desequilíbrio entre a ação do tromboxane A2 plaquetário (vasoconstrictor) e a prostaciclina endotelial (vasodilatadora) ².

Entretanto, os últimos trabalhos têm sugerido que o espasmo não pode ser atribuído, simplesmente, à ação da norepinefrina ou da serotonina, ao excesso de tromboxane A2 ou à falta da prostaciclina ^{3,4-7}, mas parece resultar de um defeito intrínseco da parede muscular. Ainda mais, parece que tal defeito da contratilidade coronária está fortemente associado ao desenvolvimento regional da aterosclerose ^{8,9}. Há, de fato, indícios de que o espasmo pode ocorrer em casos em que a placa de ateroma é tão pequena que nem mesmo é possível observá-la à coronariografia, tal como demonstrado por Shimokawa ⁸ e Lindsay ¹⁰.

A. hiper-reatividade do segmento vascular aterosclerótico está sendo explicada de vários modos. Acredita-se que os lípides do ateroma seriam capazes, por mecanismo não totalmente compreendido, de aumentar a susceptibilidade e o poder de contração da e coronária à estimulação pela norepinefrina, serotonina ou histamina endógenas ^{8,9}. Segundo alguns, talvez isso ocorra por aumento na densidade de receptores H1 - para estímulos provocados pela histamina - ou de receptores alfa-2 - para os estímulos carregados pela serotonina ¹¹.

Outra explicação para o espasmo leva em conta a existência de vários fatores miorelaxantes, de natureza distinto das prostaglandinas, produzidas pela células endoteliais das coronárias ¹². Como a aterosclerose parece estar associada à lesão endotelial, é razoável admitir que

o segmento arterial acometido por esse processo degenerativo apresente uma diminuição de sua capacidade vasodilatadora.

Como fatores possivelmente intervenientes na produção do espasmo coronário são citados, ainda, a ação vasoconstrictora das plaquetas, através da liberação da serotonina plaquetária ou dos chama dos fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) ¹³, a ação dos mastócitos pericoronários, também ricos em serotonina ¹⁴, ou a ação de leucotrienos produzidos por macrófagos da placa coronária ¹⁵.

Mais recentemente, Barger ¹⁶ e Zamir ¹⁷ propuseram que o aumento na densidade dos “vasa vasorum”, verificado por eles ao nível dos ateromas, poderia levar ao aumento regional da concentração de vaso constrictores circulantes e assim facilitar o espasmo. Não explicaram, entretanto, por que esses vasos aparecem e admitiram desconhecer se tal neovascularização é consequência ou eventualmente, participa como fator causal na aterogênese.

Ultimamente envolvidos com o estudo da contratura isquêmica do miocárdio ¹⁸ deparamo-nos com um fenômeno análogo nas coronárias, a contratura isquêmica (“rigor”) da musculatura lisa, que tem sido demonstrada, por outros autores, na musculatura brônquica ¹⁹, gástrica e em outros vasos ²⁰. Além do mais, nos últimos anos, outros autores demonstraram um novo mecanismo de contração isquêmica das coronárias ^{21,22}, diferente do por nós estudado.

Na contratura isquêmica do miocárdio, como também na musculatura esquelética, o fenômeno envolvido é a “inundação” citoplasmática das miocélulas por íons cálcio devido à lesão anóxica da membrana citoplasmática (queda do ATP intracelular com consequente perda da permeabilidade seletiva do sarcolema e ativação de lipases cálcio-dependentes) ¹⁸. No músculo liso isto também ocorre, mas, distintamente, a contratura isquêmica é um fenômeno mui-

* Assistente do Departamento de Medicina Interna da PUC e estagiário do Departamento de Anatomia Patológica do Albert Einstein College of Medicine - Bronx, Nova York.

** Assistente do Departamento de Medicina Interna da PUC.

*** Coordenador do Departamento de Anatomia Patológica da PUC.

to mais tardio que nos dois outros tipos de músculo.

Temos observado que, mesmo 4 ou 5 horas após a morte, a coronária de cadáveres mostra contratura isquêmica apenas parcial e ainda reversível, sendo possível torná-las novamente excitáveis - química ou eletricamente - se adequadamente perfundidas em solução oxigenada de Krebs. Esse fato foi, também, recentemente documentada por Toda ²³.

O outro mecanismo pelo qual a isquemia da parede coronária é capaz de causar a sua contração baseia-se no dado experimental de que, submetendo-se um segmento de coronária epicárdica à hipóxia, ocorre liberação intramural de norepinefrina, proveniente dos filetes nervosos simpáticos que a inervam ^{21,22}.

Quais as evidências e como poderia ocorrer isquemia da coronária ao nível ou nas proximidades de um ateroma?

Começando pelas evidências da real existência de hipoxia, muitos estudos histoquímicos da parede arterial na aterosclerose mostram que o metabolismo das fibras musculares lisas é francamente anaeróbio, enquanto que, em artérias normais, 60% da energia advém da fosforilação oxidativa e o restante vem da glicose. Esse achado é tão freqüente, mesmo em lesões ateroscleróticas incipientes, que vários autores chegam a propor a hipóxia da média como fator causal da aterogênese, embora não expliquem como ela poderia surgir “ab initio” ²⁴⁻²⁷.

Por outro lado, admite-se que a nutrição da parede arterial se processe por duas vias: o 1/3 interno da média seria nutrido, predominantemente, por um fluxo transmural no sentido íntima adventícia, enquanto que os 2/3 externos seriam nutridos principalmente, pelos “vasa vasorum” ²⁸. Não sabemos, entretanto, se o mesmo ocorre com as coronárias humanas; pelos dados fornecidos por Woener ²⁸, Zamir ¹⁷ e Barger ¹⁶, parece que, nesses vasos, os “vasa vasorum” são particularmente escassos, o que levaria a valorizar o fluxo transmural como o mais importante. Aliás, estes dois últimos autores demonstraram o aparecimento de muitos “vasa vasorum”, organizados em densos emaranhados vasculares, ao nível de ateromas, que parecem representar circulação colateral desenvolvida por estímulo isquêmico.

Do exposto, entende-se por que certos autores, contrariamente àqueles que acreditam ser a hipoxia um fator primário na produção da aterosclerose, afirmam que a mudança do metabolismo da média, de aeróbio para anaeróbio é simplesmente conseqüência da diminuição do fluxo transmural provocada pela barreira intimal ²⁹.

Do mesmo modo, entendemos que, mesmo pequenos espessamentos intimaes da coronária, que não impedem sua contração e, muitas vezes, não são visíveis à coronariografia possam causar, por um ou ambos os mecanismos citados (contratura isquêmica por

depleção de ATP intracelular e/ou liberação intramural de norepinefrina”, espasmo segmentar. De fato, Shimokawa ⁸ demonstrou que o espasmo por ele, experimentalmente provocado ocorreu justamente em áreas nas quais, posteriormente, o exame histológico mostrou haver discreto espessamento intimal.

Outra explicação que invocamos para o desenvolvimento de contração isquêmica da coronário diferentemente da situação exposta anteriormente, é a existência de uma grande lesão aterosclerótica excêntrica e supõe a ocorrência de constratura no segmento arterial oposto à placa. Nesse segmento é gerado, em função da grande aceleração do fluxo sanguíneo ao nível da oclusão, um gradiente de pressão negativa (efeito Venturi), tal como realçado por Texon ³⁰, há vários anos em seus estudos sobre a hemodinâmica em vasos ateroscleróticos. Essa verdadeira sucção pode, teoricamente, provocar até inversão do fluxo transmural, como também do fluxo carregado pelos “vasa vasorum” (fig. 1 e 2).

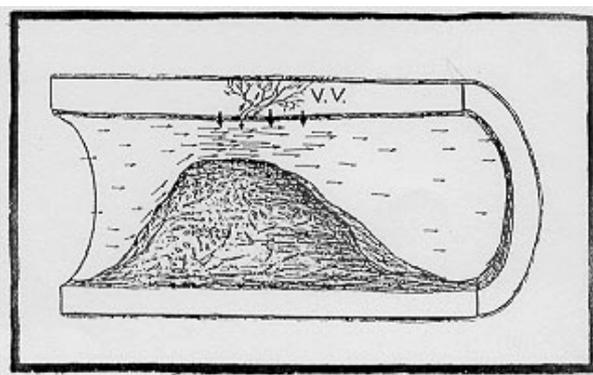


Fig. 1 - Esquema de uma coronária com grande oclusão aterosclerótica, em corte longitudinal: as setas voltadas para baixo, desenhadas na íntima, bem como as pequenas setas desenhadas ao lado de um vaso-vasorum (V.V.) mostram a possível inversão do fluxo que nutre a camada média ao nível da placa.

Há pouco tempo, Factor ³¹ descreveu o aparecimento de necrose “em banda de contração” que estudamos no miocárdio ¹⁸. Esse autor atribuiu tal fenômeno a um excesso de epinefrina circulante, e conseqüentemente, à ocorrência, em vida, de espasmo regional. Por outro lado, sabe-se que no miocárdio, não só a adrenalina ³², mas, mais comumente, a isquemia, causa esse tipo de lesão miocelular, o que nos leva a pensar que o mesmo possa ocorrer, também, nas coronárias.

Por tudo o que aqui expusemos, cremos que a contratura isquêmica das coronárias deva também ser considerada um fator interveniente na produção do espasmo coronário. Entretanto, sua real importância perante os outros fatores conhecidos, precisa ser melhor definida.

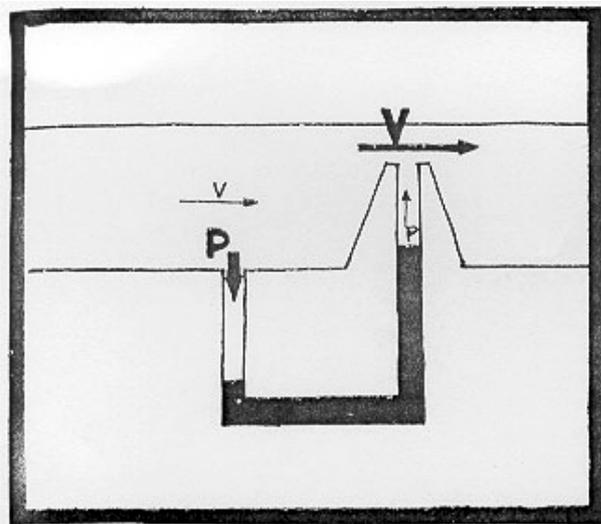


Fig. 2 - Esquema demonstrativo do efeito Venturi: antes do ateroma o sangue flui com elevada pressão P e em uma determinada velocidade v; ao nível e logo após a obstrução, o fluxo é grandemente acelerado, com conseqüente queda de pressão. Desse modo, $\alpha P.v = \gamma p.V$, onde α e γ são constantes matemáticas.

REFERÊNCIAS

1. Vatner, S. F.; Higgins, C. B.; Braunwald, E. - Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. *Circ. Res.* 34: 12, 1974.
2. Robertson, R. M.; Robertson, D.; Roberts, L. J.; Mass, R. L.; Fitzgerald, D.; Friesinger, G. C.; Oates, J. A. - Thromboxane A2 in vasotonic angina pectoris. Evidence from direct measurements and inhibitor trials. *N. Engl. J. Med.* 304: 998, 1981.
3. Chierchia, S.; Daives, G.; Berkenboom, G.; Crean, F.; Crean, P.; Maseri, A. - Alpha adrenergic receptors and coronary spasm: a elusive link. *Circulation*, 69: 8, 1984.
4. Chierchia, S.; De Caterina, R.; Crea, F.; Patrono, C.; Maseri, A. - Failure of thromboxane A2 blockade to prevent attacks of vasospastic angina. *Circulation*, 66: 702, 1982.
5. De Caterina, R.; Carpeggiani, C.; L'Abbate, A. - A double blind placebo-controlled study of Ketanserin in Prinzmetal's angina. Evidence against a role for serotonin in the genesis of coronary vasospasm. *Circulation*, 69: 889, 1984.
6. Freedman, S. B.; Chierchia, S.; Rodrigues-Plaza, L.; Bugiadini, R.; Smith, G.; Maseri, A. - Ergonovine induced myocardial ischemia: no role for serotonergic receptor? *Circulation*, 70: 178, 1984.
7. Chierchia, S.; Patrono, C.; Crea, P.; Ciabattoni, G.; De Caterina, R.; Cinotti, G. A.; Distance, A. - Effects of intravenous prostacyclin in variant angina. *Circulation*, 65: 470, 1982.
8. Shimokawa, H.; Tomike, H.; Nabeyama, S.; Yamamoto, H.; Araki, H.; Nakamura, M. - Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science*, 221: 560, 1983.
9. Helstad, D. D.; Armstrong, M. L.; Marcus, M. L.; Piegors, D. J.; Mark, A. L. - Augmented responses to vasoconstrictor stimulation in hypercholesterolemic and sclerotic monkeys. *Circ. Res.* 54: 711, 1984.
10. Lindsay Jr., J.; Dwyer, S.; Punja, U. - Angiographic demonstration of coronary occlusion during spontaneous and subsequent

- angiographically normal arteries. *Am. J. Cardiol.* 51: 1227, 1983.
11. Nanda, V.; Henry, P. D. - Increased serotonergic and alpha adrenergic receptors in aortas from rabbits fed a high cholesterol diet. *Clin. Res.* 30: 209A, 1982.
12. Griffith, T. M.; Edwards, D. H.; Lewis, M. J.; Newby, A. C.; Andersen, A. H. - The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor. *Nature*, 70: 123, 1984.
13. Zucker, M. B.; Nachmias, V. T. - Platelet activation. *Arteriosclerosis* 5: 2, 1985.
14. Ginsburg, R.; Bristow, M. R.; Ksntowitz, M.; Baun, D. S.; Harrinson, D. S. - Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: implication on the pathogenesis of variant angina pectoris. *Am. Heart J.* 102: 819, 1981.
15. Lee, T. H.; Austen, K. F.; Corey, E. I. - Leukotriene E4 induced airway hyperresponsiveness of guinea pig tracheal smooth muscle to histamine and evidence for three separate sulfido peptide leukotriene receptor. *Proc. Nstl. Acad. Sci. USA*, 81: 4922, 1984.
16. Barger, A. C.; Beeuwkes, H.; Lainey, L. L.; Silverman, K. J. - Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 10: 175, 1984.
17. Zamir, M.; Silver M. D. - Vasculature in the walls of human coronary wall. *Arch. Path. Lab. Med.* 109: 659, 1985.
18. Curti, H. J. V.; Sanchez, P. C. R.; Carvalhal, S. S. - Rigor mortis cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol.* 45: 439, 1985.
19. Bose, D. - Increase in resting tension of tracheal muscle due to metabolic inhibition. *Am. J. Physiol.* 231: 1430, 1971.
20. Butler, T. M.; Siegman, M. J.; Dvies, R. E. - Rigor and resistance to stretch in vertebrate smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 231: 1509, 1976.
21. Borda, L. J.; Shuchleib, R.; Henry, P. D. - Hypoxic, contraction of isolated canine coronary artery. *Circ. Res.* 46: 870, 1980.
22. Rubayani, G.; Paul, R. J. - Two distinct effects of oxygen on vascular tone of isolated porcine coronary artery. *Circ. Res.* 56: 1, 1985.
23. Toda, N.; Okamura, T.; Shimizu, I.; Tatsumo, Y. - Post mortem functional changes in coronary and cerebral arteries from humans and monkeys. *Cardiovasc. Res.* 19: 70, 1974.
24. Kjeldsen, K.; Wanstru, J.; Astrup, P. - Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atheromatosis in cholesterol fed rabbits. *J. Atheroscler. Res.* 8: 835, 1968.
25. Robertson, A. L. - Oxygen requirements of the human arterial intima in atherogenesis. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 4: 305, 1968.
26. Lodja, Z.; Zempenyi, T. - Histochemistry of some enzymes of the vascular wall in experimental rabbit atheromatosis. *J. Atheroscler. Res.* 1: 101, 1969.
27. Zempenyi, Y. - Vascular enzymes and the relevance of their study to the problem of atherosclerosis in Symposium on Atherosclerosis. *Med. Clin. N. America*, 58: 293, 1974.
28. Woener, C. A. - Vasavasorum of arteries: their demonstration and distribution. In Lansing, A. I. - *The Arterial Wall*. Baltimore, Willins & Wilkings Co. 1959, p. 14.
29. Adams, C. W. - Arteriosclerosis in man, other mans and birds. *Biol. Rev.* 39: 379, 1964.
30. Texon, M. - Atherosclerosis. Its hemodynamic basis and implication in Symposium on Atherosclerosis *Med. Clin. of N. America*, 58: 257, 1974.
31. Factor, S. F.; Cho, S. - Smooth muscle contraction bands in the media of coronary arteries. A post mortem marker of antemorten coronary spasm. *Am. Col. Cardiol.* 6: 1329, 1985.
32. Baroldi, G. - Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease: a pathophysiologic review of the functional significance. *Am. Heart J.* 89: 742, 1975.