

## PRINCIPAIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NO ESPASMO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE

O espasmo arterial exprime a contração de músculo da parede vascular, determinando redução da luz e restrição ao fluxo sanguíneo local. Resulta isquemia do órgão ou tecido situado à jusante.

O espasmo é entendido como situação de instalação súbita e, da mesma forma, rapidamente reversível. Existem evidências, entretanto, de que o espasmo arterial possa persistir por horas, levando à adesão da íntima da artéria, com oclusão definitiva do vaso. Em conseqüência, no local do espasmo, um cordão substitui o tubo vascular. Esta concepção decorre da verificação em peças anatômicas de oclusão vascular, sem evidência de aterosclerose ou de arterites, ao exame de cortes histológicos do local. O espasmo pode atingir segmentos aparentemente extensos do vaso sanguíneo, embora possa limitar-se a um anel do tubo vascular. É importante discutir se o espasmo pode ocorrer em vaso de estrutura anatômica normal, ou se guarda relação exclusiva com alterações do endotélio vascular, como acontece na aterosclerose coronária. Vale ainda considerar sua relação eventual com arteriopatias de outra natureza, como a do lúpus eritematoso sistêmico, diabete melito e hipertensão arterial sistêmica.

Assim, pode-se conceituar espasmo, como contração da musculatura lisa da parede vascular, localizada ou extensa, rapidamente reversível ou persistente, ocorrendo em vasos anatomicamente normais ou acometidos por diferentes afecções, gerando redução da luz arterial e representando um potencial mecanismo de isquemia.

As artérias coronárias são sede freqüente de espasmo. Nelas, esse fenômeno ganha expressiva importância, como agente causal de isquemia miocárdica. Desde logo, cabe distinguir o espasmo que atinge prevalentemente as grandes artérias epicárdicas do que acomete principalmente as arteríolas intramiocárdicas, levando a diferentes manifestações clínicas de cardiopatia isquêmica, através de distintos mecanismos fisiopatológicos.

Vejam algumas considerações sobre os principais mecanismos envolvidos no espasmo arterial coronário.

1. O cálcio como via final comum do processo de acoplamento dos miofilamentos e contração do sarcômetro.

A musculatura lisa da parede arterial é responsável, em última instância, pela motricidade do vaso e pela eventual ocorrência de fenômenos vasoespásticos. A contração da musculatura arterial e arteriolar coronariana depende da interação entre os miofilamentos que formam os sarcômeros<sup>1, 2</sup>.

Todos os constituintes da fibra muscular estão envolvidos por uma membrana celular de aproximadamente 75 Angstroms de espessura. Ela apresenta invaginações para o interior da célula, formando verdadeiros micro-tubos que penetram transversalmente no sarcoplasma, constituindo o chamado sistema tubular transversal. Ele muitas vezes termina em dilatações denominadas cisternas, em cujo interior existe concentração apreciável de cálcio. Em estreito relacionamento com as cisternas dos túbulos transversais, encontram-se canalículos dispostos em posição longitudinal, envolvendo muitas vezes os sarcômeros e denominados de sistema tubular longitudinal<sup>3-8</sup>.

O processo de contração dos sarcômeros, inicia-se quando as cabeças das moléculas de miosina, contidas nos filamentos grossos, ligam-se às moléculas de actina dos finos. Há aproximação de suas extremidades centrais, e conseqüente encurtamento do sarcômero.

No sarcômero da fibra muscular cardíaca o cálcio é o sinal determinante do acoplamento dos miofilamentos. Sua ligação à troponina transmite sinal para a movimentação da tropomiosina, que assim expõe as moléculas globosas de actina ao contato com as cabeças de miosina<sup>1</sup>. Na célula muscular lisa, o cálcio liga-se à subunidades de cadeia leve das cabeças de miosina, após interagir com a calmodulina<sup>9</sup>.

Em presença de cálcio há fosforilação da miosina pela miosina-kinase-MLCK, subsequente ativação da actina-MG — ATPase e contração do músculo.

Quando o cálcio é removido do citosol, a kinase-MLCK é inativada, e outra enzima, a miosina-fosfatase remove o grupo fosfato da miosina, dissociando

o complexo actina-miosina e levando ao relaxamento do músculo<sup>3</sup>. Aparentemente, é a concentração de cálcio livre no citosol e portanto ligado a pontos específicos dos miofilamentos, que determina maior ou menor número de pontos ativos de contato entre actina e miosina. Em outras palavras, a concentração de íons cálcio livre no citosol da célula muscular está diretamente relacionada à intensidade da contração, desde que haja ATP disponível em quantidades necessárias à flexão das cabeças de miosina<sup>9-12</sup>.

## 2. Principais mecanismos que regulam a concentração de íons cálcio no citosol da célula muscular lisa.

Os miofilamentos da célula muscular lisa são ativados pela presença de cálcio no citosol em concentrações de  $10^{-7}$  M a  $10^{-5}$ . Com a célula em repouso, existe concentração de cálcio, intracelular de  $10^{-7}$  M e externa de  $1.5 \cdot 10^{-3}$  M o que determina gradiente transmembrana, que favorece a entrada de cálcio na célula, o que é contido pela membrana celular, que tem pequena permeabilidade a este íon<sup>13</sup>.

Na despolarização da membrana, por estímulo mecânico ou elétrico, ocorre súbita entrada celular de  $\text{Na}^+$ , compensada pela saída de  $\text{K}^+$ , o que determina a fase rápida (fase 0) do potencial de ação. Esta movimentação iônica de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , que difunde-se para toda a membrana celular, inclusive para o sistema tubular sarcoplasmático, modifica a estrutura molecular da membrana, produzindo abertura dos chamados canais de cálcio<sup>13,14</sup>. Em consequência, ocorre aumento da concentração de cálcio no citosol e ativação e encurtamento dos miofilamentos. Esta forma de passagem do cálcio para o interior da célula é voltagem — dependente.

A extrusão do cálcio da célula faz-se por dois mecanismos. O primeiro funciona através de uma “bomba de cálcio”. O sistema é despertado pela diferença de concentração do íon ao nível da membrana celular ou do retículo tubular. Há estímulo de ATP-ase, produzindo energia para a movimentação do cálcio para fora do citosol<sup>14-17</sup>. Outro mecanismo de extrusão do cálcio relaciona-se à bomba de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . No momento da saída do íon  $\text{Na}^+$ , também há extrusão  $\text{Ca}^{++}$ .

O sistema AMPc representa outro importante mecanismo na regulação do teor de cálcio no citosol da molécula muscular lisa<sup>16, 17</sup>. O AMPc atuaria de duas maneiras em relação ao cálcio intracelular. Uma seria promovendo a saída de cálcio da célula através da “bomba de cálcio” e da “bomba de sódio e potássio”. Outra seria ativando a proteína — Kinase. No processo de acoplamento dos miofilamentos, o cálcio, ligado à calmodulina, junta-se à “miosina de cadeia leve ativada”. A proteína-kinase, ativada pelo AMPc, estimula a transformação da miosina de cadeia leve ativa, em miosina de cadeia leve inativa, diminuindo sua participação no processo de acoplamento dos miofilamentos. Assim sendo, a elevação do AMPc produ-

ziria diminuição da leve inativa. A redução do AMPc, pelo contrário, levaria ao aumento da concentração do íon dentro da célula muscular lisa.

O sistema fosfatidil-inositol<sup>18-21</sup> é outra via importante de elevação da concentração do cálcio no citosol da célula muscular lisa das artérias coronárias. Sob a ação de agonistas específicos, ao nível da membrana celular (MC), ativa-se uma enzima que hidrolisa o fosfatidilinositol — 4-5, bifosfato (PIP2), para formar o mio-inositol-1-4-5trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DG). O IP3 provoca aumento do cálcio no citosol e resposta contrátil celular. A DG por sua vez ativa a proteína-kinase, o que limita a ação do agente efetor (alfa 1), segundo mecanismo de gangorra. O PIP2 é resintetizado, por conversão do IP3 em inositol e remoção de cadeia fosfato, passando a formar o bifosfato de inositol (IP2) e o monofosfato de inositol (IP). A citosina-difosfato-diacil-glicerol combina-se ao inositol para produzir a fosfatidilinositol (IP), o que é fosforilado em PIP e PIP2<sup>18,19</sup>. Os principais agonistas que atuam através desta via são representados pelos efetores alfa 1, do tipo noradrelina (50%), fenilefrina e metoxamina. Também por esta via, age a serotonina e os leucotrienes. Através da via fosfatidil inositol, atua a acetilcolina, levando à contração do vaso, por mecanismo de ação oposto daquele quando atua sobre o endotélio íntegro<sup>22-24</sup>. Mais recentemente tem sido descrito o fator constrictor derivado do endotélio ou endotelina, que levaria à constricção vascular, através do sistema fosfatidil-inositol<sup>20, 24</sup>.

A guanina-nucleotídeo (Gi) é outra via importante localizada na membrana celular, através da qual ocorre vasconstricção coronária, pelo aumento da concentração de cálcio intracelular. Esta sub-unidade atua como inibidor da adenil-ciclase, reduzindo por consequência a concentração intracelular de AMPc,<sup>21,22</sup>. Através desta via, agem os efetores do tipo alfa2, adrenalina, noradrenalina (50%) e BHT90.

Mecanismo ímpar, que atua diminuindo a concentração de cálcio do citosol da célula muscular lisa, é representado pelo sistema de guanina monofosfato cíclico (GMPc)<sup>22,23</sup>. Através desta via, atua a maioria dos agentes vasodilatadores coronarianos. Aceita-se, que o fator relaxante derivado do endotélio — óxido nítrico — age através da GMPc. Também os outros nitratos, importantes agentes farmacológicos no tratamento da angina de peito, teriam sua via de ação, por intermédio da GMPc. As prostaciclina 1,2 e o hormônio natriodurético, também atuariam por esta via. Os efetores b2, e mais recentemente os beta 1, teriam mecanismo e ação pela GMPc. Neste sítio atuaria também a papaverina, importante vasodilatador de ação exclusiva sobre a membrana celular<sup>23, 24</sup>.

## 3. A célula endotelial

A importância da preservação morfo-funcional da célula endotelial transcende sua presença como simples sistema de revestimento celular. A célula endo-

telial apresenta além da membrana bem definida, todas as organelas de uma célula viva. O endotélio produz potente substância vasodilatadora (EDRF), que atua à maneira dos nitratos (óxido nítrico), via GMPc<sup>24</sup>. Algumas substâncias, quando atuam sobre receptores específicos da membrana celular, provocam vasoconstrição, entretanto, quando agem sobre o endotélio íntegro, produzem vasodilatação, provavelmente via EDRF. É o caso da serotonina e da acetilcolina. De outro lado, o endotélio interage com os componentes do sangue, prevenindo adesão e agregação das plaquetas<sup>24</sup>.

#### Principais Mecanismos Envolvidos no Espasmo Vascular

Das considerações apresentadas, conclui-se que o sinal que determina a contração dos sarcômeros da célula muscular lisa, assim como regula a intensidade da sua contração, está diretamente ligado à concentração dos íons cálcio no interior do citosol da célula. Verifica-se também, que o endotélio preservado representa excepcional elemento protetor em eventuais situações de contração da musculatura da parede vascular. É o caso da serotonina. Esta substância tem efeito vasodilatador quando atua através do endotélio, pois estimula a produção do EDRF. Lesado o endotélio, como ocorre na aterosclerose, a serotonina provoca vasoconstrição, atuando diretamente sobre os receptores da membrana celular. Atualmente, a tendência da literatura é admitir que os fenômenos espásticos coronarianos sejam dependentes, quase exclusivamente, de alterações na célula endotelial que reveste internamente os vasos<sup>24</sup>. Exposto o subendotélio, ocorre adensamento das plaquetas, com liberação de serotonina e tromboxane, ambos agentes vasoconstritores. Embora este mecanismo esteja claro para o vasoespasmo em presença de lesões ateroscleróticas excêntricas à parede vascular não se aplica o espasmo coronariano com artérias coronárias epicárdicas normais. Descartada a possibilidade de microscópicas lesões ou fissuras no endotélio, resta discutir se o espasmo ocorre na vigência de endotélio normal. Para expressiva corrente da literatura, a eventual aparência morfológica normal do endotélio, não exclui defeito funcional da célula endotelial. Esta interpretação acrescenta nova concepção para os mecanismos produtores de espasmo, denominada de “disfunção da célula endotelial”.

Ao se analisarem os prováveis mecanismos de movimentação do cálcio intracelular, verifica-se que os receptores adrenérgicos, principalmente do tipo alfa 1, apresentam-se como importante via alternativa para elevação deste íon, estimulados pela liberação de noradrenalina nas terminações nervosas, ou pela adrenalina circulante. A experiência clínica mostra estreita relação entre as chamadas situações de estresse e o espasmo coronariano. Dentro desta visão, não se pode descartar a ação do sistema nervoso autó-

no. Este provável mecanismo deve guardar relação com a densidade da representação dos efetores adrenérgicos na parede vascular que, como vimos, está relacionada a fatores individuais, certamente de origem genética; assim como é influenciada por situações específicas, como calor, frio e a própria idade do indivíduo. Estas circunstâncias permitem entender porque o fenômeno espástico tem características individuais, e porque ocorre em determinadas situações específicas.

Em qualquer dos mecanismos considerados, a ocorrência do espasmo vai depender da magnitude das reações vasoconstritoras, cujo limiar poderá gerar constrictões mais ou menos intensas, e mais ou menos duradouras.

Cabe considerar ainda, o espasmo nas arteríolas intramiocárdicas, assunto que ganha importância, para explicar situações de isquemia miocárdica com artérias coronárias epicárdicas pervias<sup>25</sup>. Nesta circunstância, a disfunção do endotélio, ou as reações mediadas por substâncias alfa-efetoras, apresentam-se como mecanismo principal, considerando-se que a aterosclerose dos pequenos vasos é infreqüente. As arterites, as hiperplasias fibromusculares, as hipertrofias da média e a proliferação miointimal, acrescentam-se como eventuais agentes indutores do fenômeno espástico. Quando se analisa o espasmo arteriolar, é fundamental ter em mente a ação de substâncias produzidas em decorrência do próprio metabolismo miocárdico, como a adenosina. Esta substância induz ao aumento do AMPc no interior do citosol, apresentando-se como potente agente vasodilatador e modulador do fluxo sanguíneo miocárdico, interpondo-se, assim, à ação dos mecanismos produtores do espasmo arteriolar.

O espasmo coronariano, certamente inclui reações mais complexas que as abordadas aqui. Ele seguramente resulta da combinação de múltiplos fatores, genéticos e ambientais. Ocorre de forma isolada ou associada a alguma doença arterial ou arteriolar, com intensidade e duração variáveis. Ocasionalmente manifesta-se também de gravidade variável.

#### REFERÊNCIAS

1. Weber D, Murray SM — Molecular mechanisms in muscle contraction. *Physiol Rev*, 53: 612, 1973.
2. Mason DT, Wilman-Coffelt J, Amsterdan ED, De Maria AN — Mechanisms of cardiac contraction: Structural, biochemical and functional relations in the normal and diseased heart. In Mason DT — *Congestive Heart Failure*. New York, York Medical Books, 1976.
3. Hartshorne DJ — Biochemical basis for contraction of vascular smooth muscle. *Chest*, 78 (suppl. 1): 140, 1980.
4. Fawcett DW — *The Cell*. Philadelphia. WB Saunders, 1966.
5. Hatt PY, Grosogeat Y — *Ultrastructure myocardiologique*. Presse Med, 78: 927, 1980.
6. Benneth HS — The concepts of membrane flow and membrane vesiculations as mechanisms for active transport and ion pumping. *J Biophys Biochem Cyt*, 2: 99, 1956.
7. Langer GA — The intrinsic control of myocardial contraction-ionic factors. *Phys Med*, 285: 1065, 1971.
8. Bloom W, Fawcett DW — *A Textbook of Hystology*. Philadelphia. W. B. Saunders. 10 ed. 1975.

9. Bremel RD — Myosin linked calcium regulation in vertebrate smooth muscle. *Nature*, 252: 405, 1974.
10. Kendrick-Jones J, Szintkiralyi EM, Szent-Gyorgyi DJ — Regulation light chains in myosin. *J Mol Bio*, 104: 747, 1976.
11. Adams RK, Scharz A — Comparative mechanisms for contraction of cardiac and skeletal muscle. *Chest*, 78: 123, 1980.
12. Filo RS, Boher DF, Ruegg JC — Glycerinated skeletal and smooth muscle, calcium and magnesium dependence. *Science*, 147: 1581, 1965.
13. van Breemer C, Aaronso S, Loutzenhiser P, Meisheri K - Ca1 + movements in smooth muscle. *Chest*, 78: 1, 1980.
14. van Breemer C, Hwang O, Siegel B — The Lanthanum method. In R, Godfreind T, Tuegg JC. *Excitation-contraction coupling in smooth muscle*. Amsterdam, Elsevier, 1977, p. 247.
15. Knoezer EA, Marshall JM, Bianchi CP — Effects of isoproterenol and D.600 on calcium movements in rat myometrium. *J Pharmac Exp Ther*, 193: 309, 1975.
16. Reuter H, Blaustein MP, Huesler G — Na +/Ca + + exchange and tension development in arterial smooth muscle. *Phil Trans Roy Soc (London)*, 265: 87, 1973.
17. Katz AM — Basic cellular mechanisms of action of the calcium-channel blockers. *Am J Cardiol*, 55: 2B, 1985.
18. Michell RH — Inositol phospholipids and cell surface receptor junction. *Biochim Biophys Acta*, 415: 81, 1975.
19. Joseph SK, Thomas AP, Williams RJ, Irvine RF, Williams NJR — Myo-Inositol, 1,4,5, triphosphate. A second messenger for the hormonal mobilization of intracellular Ca + + in liver. *J Biol Chem*, 259: 3077, 1984.
20. Homcy CJ, Graham RM — Molecular characterization of adrenergic receptors. *Circ Res*, 56: 635, 1985.
21. Bruns TW, Langley PE — The effect of alpha and beta adrenergic receptor stimulation and adenylate cyclase activity of human adipocytes. *J Cyclic Nucleotides Res*, 1: 312, 1975.
22. Katada T, Bokoch GM, Smigel MR, Ui M, Gilman AG — The inhibitory guanine nucleotide binding regulation component of adenylate cyclase. Sub-unit dissociation and inhibition of adenylate cyclase in 549 lymphoma and wyde type membranes. *J Biol Chem*, 259: 3586, 1984.
23. Adelstein RS, Conti MA, Hothaway DQ, Kole CBG — Phosphorylation of smooth muscle myosin light chain kinase by the catalytic subunit of adenosine 3,5 monophosphate-dependent protein kinase. *J Biol Chem*, 253: 8347, 1978.
24. Vanhoute PM, Houston DS — Platelets, endothelium and vasospasm. *Circulation*, 72: 728, 1985.
25. Ribeiro Jorge PA, Mancio A — Cardiopatia isquêmica com artérias coronárias epicárdicas pérvias. A vasomotricidade das arteríolas do coração. *Arq Bras Cardiol*, 49: 9, 1987.