

FORMAS MISTAS DE ANGINA: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

WAGNER IBRAIM PEREIRA, ATÍLIO MASERI
São Paulo, SP

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos na angina estável tem evoluído nos últimos anos. Evidenciou-se que o fluxo coronário pode ser modulado por importantes mudanças no calibre da artéria coronária. Sobretudo, a nível de lesões ateroscleróticas, onde há preservação da camada muscular média^{1,2}. No aspecto clínico, admite-se que episódios assintomáticos de isquemia miocárdica freqüentemente detectadas pela eletrocardiografia dinâmica (Holter) tenham as mesmas causas dos sintomáticos.

Estes conceitos servem de base para fundamentar o tratamento racional da angina estável nos mecanismos fisiopatológicos conhecidos.

Mecanismos fisiopatológicos da isquemia miocárdica

Considerável proporção dos portadores de angina estável apresenta variação, ou na tolerância ao esforço desencadeante da dor e ou, em menor intensidade, nos episódios de dor em repouso. Assim os portadores de angina estável com tolerância ao esforço, constantemente previsível, são menos freqüentes^{3,4}. Esta forma de apresentação persiste por meses e anos, diferente das formas evolutivas em pacientes com angina instável.

Até o final dos anos 70, a variabilidade na tolerância aos esforços era atribuída a diferentes níveis de consumo de oxigênio pelo miocárdio para graus semelhantes de esforço, ou até mesmo a uma história clínica não compatível com a realidade, uma vez que se acreditava que a redução do fluxo coronário era fixa em presença de aterosclerose coronária. Subseqüentemente, a utilização da eletrocardiografia dinâmica (Holter), em portadores de angina estável^{5,7}, evidenciou que a freqüência cardíaca no início dos episódios isquêmicos durante as atividades diárias pode variar 20 batimentos ou mais por minuto.

Ainda, a análise da monitorização ambulatorial da pressão arterial também demonstrou freqüentes variações no duplo produto (pressão arterial sistólica x freqüência cardíaca) ao nível de 1 mm de

depressão do segmento ST⁸. Estas observações sobre a variabilidade da freqüência cardíaca e do duplo produto no início dos episódios isquêmicos sugere que episódios podem ocorrer sem elevação da freqüência cardíaca, causados por uma temporária redução da perfusão coronária. Portanto, muitos portadores de angina estável têm a forma mista de angina⁹, podendo desencadear isquemia de forma previsível, pelo excesso de esforço, ou imprevisível, pela redução temporária do fluxo coronariano.

Os episódios isquêmicos na angina mista podem ser causados por três diferentes mecanismos (quadro I).

A variação da tolerância ao esforço nos portadores de angina estável é resultante das alterações no calibre ou das artérias coronárias, sobretudo ao nível das lesões ateroscleróticas lesão coronária dinâmica^{1,2}, ou da microcirculação.. Esta última

QUADRO I – Mecanismos patogênicos nas formas mistas de angina

1 –	Aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.
2 –	Redução transitória do fluxo coronário para aquém dos valores críticos para o repouso.
3 –	Associação de ambos.

possibilidade pode ser inferida pelas considerações: 1) somente 50% das lesões coronárias em portadores de angina estável têm potencial para vasoconstrição¹⁰; 2) redução persistente da reserva coronária e teste de esforço positivo para isquemia miocárdica, após angioplastia coronária onde se obteve critérios de sucesso^{11,12} e 3) grande variação da tolerância ao esforço observada em pacientes com obstrução coronária isolada, sem lesão em outros vasos¹³.

Os diferentes mecanismos responsáveis pela forma mista de angina requerem diferentes abordagens terapêuticas. Entretanto, até o presente, duas opções estão disponíveis na prática clínica diária (quadro II).

QUADRO II Abordagem terapêutica das formas mistas de angina.

- 1 – Limitação do consumo de oxigênio pelo miocárdio.
- 2 – Redução do tônus vasomotor coronário.

Efeitos da diminuição do consumo do oxigênio pelo miocárdio

A redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio pode ser obtida através da diminuição da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, do volume ventricular e/ou da pós-carga. Em consequência, o miocárdio poderá contrair-se em condições mais econômicas, levando a aumento da tolerância ao esforço, sem exceder a reserva coronária máxima. Em contraste, a diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio não pode prevenir episódios causados por esforços relacionados à diminuição do fluxo coronário abaixo dos valores aceitáveis para o repouso.

Os agentes beta-bloqueadores podem ser empregados com esse objetivo^{14,18}, pois para tanto produzem: 1) diminuição da frequência cardíaca, levando à redução do consumo de oxigênio, sobretudo ao nível do endocárdio, o que resulta em maior disponibilidade de oxigênio por batimento e contração mais eficaz; 2) aumento da perfusão diastólica por minuto pela diminuição da frequência cardíaca, levando ao incremento do fluxo coronário por batimento; 3) diminuição da contratilidade.

Efeitos da redução do tônus vasomotor coronário

O tratamento racional da angina de peito deve levar em consideração a prevenção dos episódios de vasoconstrição coronária, pois assim a reserva coronária residual poderá ser utilizada até os limites máximos. Todavia, as causas de vasoconstrição permanecem desconhecidas. Episódios isquêmicos podem ser prevenidos por drogas como os nitratos e os antagonistas dos canais de cálcio, capazes de reduzir o tônus vasomotor de forma não específica. O efeito destas drogas pode não ser suficiente para inibir, completamente, importantes estímulos locais, que cursam com vasoconstrição local severa, observada em portadores de angina variante de Prinzmetal¹⁹. Vale ressaltar que apesar da utilização dos termos espasmo coronário e vasoconstrição coronária como sinônimos do aumento do tônus vasomotor coronário, a distinção entre os dois é necessária. O espasmo coronário está presente nas formas da angina variante de

Prinzmetal e a vasoconstrição coronária é comumente observada em portadores de angina estável. Essa distinção não se refere somente ao grau de constrição, mas reflete, sobretudo mecanismos fisiopatológicos diferentes²⁰.

Suscintamente, pode-se inferir que o efeito anginoso e anti-isquêmico dos vasodilatadores na angina estável^{21, 28} seja decorrente de: 1) relaxamento da camada muscular lisa da artéria coronária, levando a diminuição da resistência arteriolar e, conseqüentemente a aumento do fluxo coronário transmural; 2) diminuição da pressão diastólica final e do volume ventricular, o que reduz a pressão subendocárdica e favorece o aumento da perfusão coronária e 3) diminuição da pressão arterial, do volume ventricular, acarretando diminuição do consumo do oxigênio por minuto.

Ao se combinarem drogas anti-anginosas com mecanismos de ação diferentes como os beta-bloqueadores e os vasodilatadores coronários, pode-se obter efeitos aditivos, como demonstrados em vários estudos²⁹⁻³².

Avaliação da eficácia terapêutica

A análise da eficácia terapêutica deve levar em conta a melhora dos sintomas e da qualidade de vida e os efeitos sobre o prognóstico.

A melhora dos sintomas pode ser facilmente julgada pelo paciente quando os sintomas são típicos, freqüentes e severos. Contudo, nem tanto, quando for infreqüente e atípica. O benefício sobre a qualidade de vida deve levar em consideração não somente a habilidade do paciente em exercer suas atividades diárias, mas também a inconveniência causada pelo tratamento e o impacto emocional da doença o efeito no prognóstico deve implicar na prevenção do infarto do miocárdio e na diminuição da mortalidade. Entretanto, o efeito benéfico sobre o prognóstico é comumente inferido pela habilidade em prevenir ou reduzir os episódios isquêmicos sintomáticos ou assintomáticos, objetivamente documentados pelo teste de esforço e/ou pela eletrocardiografia dinâmica (Holter).

Em episódios isquêmicos resultantes de diferentes mecanismos, a eficácia anti-isquêmica das drogas varia em relação à causa prevalente da isquemia. Nos causados exclusivamente pelo aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio, não é razoável esperar grandes benefícios das drogas que somente reduzem o tônus vasomotor coronário. Nestes casos, o tratamento racional deve considerar drogas que reduzam

o consumo de oxigênio pelo miocárdio e a eficácia é melhor avaliada através do teste de esforço. Ao contrário, seria inapropriado utilizar o teste de esforço para avaliar a eficácia das drogas que reduzem o tônus vasomotor coronário. As razões para essa afirmação estariam relacionadas a evidências de limitação da reserva coronária máxima pelo aumento do tônus vasomotor coronário, avaliada ao teste de esforço. Este achado foi encontrado em cerca de 30% de 217 portadores de angina estável³³. Nas atividades diárias, somente alguns episódios isquêmicos ocorrem ao nível da frequência cardíaca^{5,7} e duplo produto⁸ similares aos alcançados durante teste de esforço, sugerindo que a modulação da reserva coronária máxima pela vasoconstrição é muito mais prevalente durante as atividades diárias do que durante o esforço.

Em conclusão, ao se instituir uma droga como agente anti-isquêmico há de se levar em consideração os diferentes mecanismos responsáveis pela isquemia miocárdica, como forma racional de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Epstein SE, Talbot TL – Dynamic coronary tone in precipitation exacerbation and relief of angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 797-803.
2. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al – Comparison of propranolol, diltiazem and nifedipine in the treatment of asymptomatic ischemia in patients with stable angina. *Circulation*, 1990; 82: 1 962-72.
3. Brunelli C, Cirstofani F, L'Abbate A, for de OD 1 Study Group – Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD 1). *Eur Heart J*, 1989; 10: 292-303.
4. Stone PH, Ware JH, De Wood M et al – The efficacy of the addition of nifedipine in patients with mixed angina: a multicenter randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J*, 1988 116: 961-70.
5. Shang SH, Pepine CJ – Transient asymptomatic ST – segment depression during daily activity. *Am J Cardiol*, 1977; 39: 396-401.
6. Deanfield JE, Maseri A, Sewyn AP et al – Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*, 1983; 2: 753-8.
7. Chierchia S, Gallini A, Smith G et al – Role of heart in the pathophysiology of chronic stable angina. *Lancet*, 1984; 1353-7.
8. Chierchia S, Muiésan L, Daives A, Balasubramian V, Gerosa S, Raftery EB – Role of the sympathetic nervous in the pathogenesis of chronic stable angina. *Circulation*, 1991 (no prelo).
9. Maseri A, Chierchia S, Kaski JC – Mixed angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1985; 56: 30E-33E.
10. Hangartner JRW, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC – Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina. *Br Heart J*, 1986; 56: 501-8.
11. Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML et al – The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation*, 1988; 77: 873-85.
12. El-Tamini H, Davies GJ, Hackett D, Fragasso CF, Maseri A – Very early prediction of stenosis after successful coronary angioplasty anatomic and function assessment. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 259-64.
13. Pupita G, Maseri A, Kaski JC et al – Myocardial ischemia caused by distal coronary constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med*, 1990; 323: 514-20.
14. Taylor SH – Beta blockers in angina: some knowns and unknowns. *Eur Heart J*, 1985; 6 (Supl. F): 55-62.
15. Gianelly RE, Treister BL, Harrison DC – The effect of propranolol on exercise – induced ischemic ST-segment depression. 1969, 24: 161-5.
16. Schartz JA, Jackson G, Katers and Harrison DC – Long-term benefit of cardioselective beta blockade with once-daily atenolol therapy in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1981; 380-5.
17. Ho SWC, McComish MJ, Taylor R – Effect of beta-blockade on the results of exercise testing related to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 258-62.
18. Jackson G, Harry JD, Robinson C, Kitson D, Jewitt DE – Comparison of atenolol with propranolol in the treatment of angina pectoris with special reference to once daily administration of atenolol. *Br Heart J*, 1978; 40: 998-1004.
19. Maseri A, Chierchia S – Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis and consequences. *Prog Cardiovasc Dis*, 1982; 25: 169-92.
20. Maseri A, Davies G – Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation*, 1990; 81: 1983-91.
21. Ekelund JG, Oro L – Antianginal efficiency of nifedipine with and without a beta-blocker, studied with exercise test. A doubleblind, randomized siubacue study. *Clin Cardiol*, 1979; 2: 203-11.
22. Ponti C, Mauri F, Ciliberto GR, Carú B – Comparative effects of nifedipine, verapamil, isosorbide dinitrate and propranolol on exercise induced angina pectoris. *Eur Heart J*, 1979; 10: 47-58.
23. Storstein L – Promise and perils of drugs in stable angina: calcium antagonists. *Eur Heart J*, 1985; 6 (Supl F): 63-9.
24. Muller JE, Gunther SJ – Nifedipine therapy for Prinzmetal's angina. *Circulation*, 1977; 52: 137-9.
25. Wagniar P, Ferguson RJ, Chaitman BR – Increased exercise tolerance and reduced electrocardiographic ischemia with diltiazem in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 1982; 66: 23-8.
26. Moskowitz RM, Piccini PA, Nacarelli GV, Zellis R – Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response. *Am J Cardiol*, 1979; 44: 811-6.
27. Hossak KF, Bruce RA – Improved exercise performance in persons with stable angina pectoris receiving diltiazem. *Am J Cardiol*, 1981; 47: 95-101.
28. Moses JW, Wertheimer JH, Bodenehimer MM, Banka VS, Feldman M, Helfant RH – *Int Med*, 1981; 94 (part 1): 425-9.
29. Strauss WE, Parisi AF – Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris *Circulation*, 1985; 71: 951 -7.
30. Hung JH, Lamb IH, Connolly SJ, Jutzy KR, Goris ML, Schroder JS – *Circulation*, 1983; 68: 560-7.
31. Dargie HJ, Lynch PG, Kirkler DM, Harris L, Karkier S – Nifedipine and propranolol: a beneficial drug interaction. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 536-44.
32. Morse JR – Comparison of combination nifedipine – propranolol and diltiazem – propranolol with high dose diltiazem monotherapy for stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 1028-32.
33. Cocco G, Strozzi C, Chu D, Amrein R, Castagnoli E – Therapeutic effects of pindolol and nifedipine in patients with stable angina pectoris and asymptomatic resting ischemia. *Eur J Cardiol*, 1979; 10: 59-69