

Insuficiência Coronária em Pacientes com “Coronárias Normais”. A Persistência de um Desafio

Maria Cecília Solimene, Silvia Gelás Lage, José Antonio F. Ramires
São Paulo, SP

A ocorrência de dor precordial com características de angina típica ou atípica, em indivíduos com artérias coronárias “normais” à cineangiografia é um dos desafios da cardiologia contemporânea. Admite-se que até 30% dos pacientes encaminhados para exames cinecoronariográficos apresentem “coronárias normais”¹ e a partir desse momento passam a ser investigados como possíveis portadores de cardiomiopatia hipertrófica, “pontes miocárdicas”, prolapso valvar mitral, síndromes músculo-esqueléticas, distúrbios de motilidade esofágica e até dor de origem psicossomática. A incapacidade de uma explicação adequada para essa ocorrência levou à denominação “síndrome X”², não é impossível que a síndrome seja a expressão clínica de várias entidades nosológicas diferentes^{1,3}.

Admitida inicialmente como situação clínica de bom prognóstico⁴, hoje a ocorrência da síndrome X causa preocupação, desde que alguns pacientes com dor precordial e “coronárias normais” podem evoluir para infarto do miocárdio⁵⁻⁸, morte súbita⁹ ou limitação às atividades habituais⁷. Recentemente, Opherk e col¹⁰ acompanharam a evolução clínica de 40 indivíduos com síndrome X. Inicialmente, os pacientes apresentavam angina típica, artérias coronárias “normais” à angiografia e função ventricular normal em repouso; entretanto, havia metabolismo anormal de lactato ao esforço e diminuição da reserva funcional do ventrículo esquerdo. Após quatro anos, um subgrupo desses pacientes - com bloqueio completo de ramo esquerdo ao eletrocardiograma, persistente ou dependente de frequência cardíaca - apresentou deterioração da função ventricular. Os autores chamaram a atenção para o fato de ser a síndrome X composta por um grupo heterogêneo de indivíduos, nem sempre com prognóstico favorável a longo prazo. Cannon e col¹¹ corroboraram essa observação, mostrando a deterioração da função ventricular em 25% de um grupo de 61 indivíduos com angina e coronárias “normais”, independente da presença de distúrbios da condução intraventricular do estímulo.

Os pacientes com síndrome X podem ter apresentações clínicas diversas. Em nossa experiência, analisamos dez indivíduos portadores da síndrome; constatamos

infarto prévio do miocárdio em três (dois de parede anterior, um de parede ínfero-dorsal), angina e teste de esforço e/ou tálho positivos em outros quatro e alterações eletrocardiográficas basais nos outros três doentes. Durante o cateterismo cardíaco, realizamos estudo metabólico em seis deles, em condições basais e sob efeito de droga-gas vasoativas. Em nenhum caso foi possível reproduzir espasmo através da administração intracoronária de maleato de ergonovina. Contudo, houve significativo aumento de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo durante a infusão da droga, sem alteração dos outros parâmetros hemodinâmicos (tab. I). Este dado poderia sugerir vasoconstrição a nível dos vasos intramiocárdicos ou da microcirculação coronária, impossível de ser visibilizada pela coronariografia. Utilizando-se a técnica da cateterização do seio coronário não foi possível observar um perfil metabólico compatível com isquemia nos casos estudados (tab. I). Hoje, entretanto, sabe-se que a ausência de evidência metabólica de isquemia durante manobras provocativas não necessariamente exclui a possibilidade do fenômeno isquêmico. A disponibilidade de substratos e as alterações de fluxo coronário podem influir na extração e consumo de lactato, independente da presença de isquemia⁴.

Vários são os mecanismos que, isolados ou associados, podem explicar o aparente paradoxo da “isquemia miocárdica com coronárias normais”: alterações na reatividade dos vasos epicárdicos, disfunção endotelial, trombose e embolia coronárias, além da possível participação de distúrbios metabólicos e autonômicos^{8,9}, incluindo a associação de síndrome X e resistência à insuli-

Tabela I - Dados metabólicos e hemodinâmicos de pacientes com síndrome X submetidos à administração de drogas vasoativas.

	Basal n=6	ERG n=6	NT n=6	p (B vs ERG)
O ₂ av (vol %)	3,7±0,6	3,3±0,6	3,3±0,6	NS
O ₂ a-sc(vol%)	11,0±2,3	11,3±2,4	10,2±1,4	NS
E lact.(mg %)	+19,1±9,8	+24,9±16,7	+16,3±9,7	NS
FC (bpm)	73±12	78±9	78±6	NS
PAo(mmHg)	120±12	126±12	112±18	NS
PdFVE (mmHg)	17±5	26±3	14±6	<0,01

O₂ av = diferença artério-venosa de oxigênio; O₂a-sc= diferença arterial-seio coronário de oxigênio; E lact.= extração de lactato (arterial-seio coronário); FC (bpm)= frequência cardíaca (batimentos por minuto); PAo = pressão média de aorta; PdFVE = pressão diastólica final de ventrículo esquerdo; B = basal; ERG = maleato de ergonovina (0,25 mg intracoronária); NT = dinitrato de isosorbitol (5 mg sublingual).

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Maria Cecília Solimene - Incor

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44-2º - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 16/9/92

Aceito em 1/2/93

na¹². Atualmente tem sido feita até a hipótese de que os indivíduos com síndrome X representem o oposto daqueles com isquemia silenciosa; tratar-se-ia de pessoas com sensibilidade somática e visceral exagerada¹. Nossa discussão versará sobre as possíveis causas de comprometimento vascular, primárias ou secundárias, nos anginosos com coronárias "normais".

Espasmo Coronário. Doença Microvascular

O espasmo coronário foi proposto como causa de crises anginosas recorrentes há mais de um século; na impossibilidade de ser demonstrado à necrópsia, ficou esquecido por muitos anos, até ser reavivado por Prinzmetal e col¹³ em 1959, e comprovado por Meller e col¹⁴ em 1976.

Embora o espasmo ocorra, em geral, no local de uma placa aterosclerótica detectável pela angiografia, foi diagnosticado em artérias normais à cinecoronariografia e até mesmo à necrópsia¹⁵. Estudos americanos e europeus relataram incidência de até 24% de angiogramas normais em doentes com espasmo coronário; nos relatos japoneses, essa incidência é superior a 50%¹⁶. O espasmo de grandes vasos epicárdicos tem sido demonstrado, através de manobras vasoconstritoras, em uma porcentagem de anginosos com coronárias "normais". Entretanto, em parte desses indivíduos não se consegue reproduzir o espasmo e, neles, a causa da dor torácica fica para ser esclarecida¹⁷.

Cannon e col⁹ analisaram o comportamento de 22 indivíduos com a síndrome X, submetidos a testes provocativos de vasoconstrição durante o cateterismo cardíaco. Foram medidos o fluxo coronário, a resistência coronária e o consumo de lactato, em condições basais e durante a estimulação com marcapasso, teste do gelo e administração venosa de ergonovina; as duas últimas manobras eram associadas à primeira, caso não provocassem *per se* a dor precordial. Durante as crises anginosas provocadas, não foi constatado espasmo coronário, porém os doentes mostraram aumento inadequado ou real diminuição do fluxo coronário, diminuição inadequada ou mesmo aumento da resistência coronária e diminuição do consumo de lactato. Essa resposta foi interpretada como vasodilatação inadequada ou mesmo vasoconstrição em nível arteriolar. A origem isquêmica da dor foi sugerida, pois os pacientes sem dor durante as manobras mostraram aumento (e não diminuição) do consumo de lactato. Entretanto, cumpre-nos fazer a ressalva já citada de que nem sempre tais alterações metabólicas refletem real isquemia. Por outra, a hipótese de real vasoconstrição foi aventada pelas verificações de alteração no fluxo e resistência coronários, na ausência de modificações de duplo-produto. Na época os autores propuseram haver ação de estímulos alta-adrenérgicos ou então possível anormalidade primária do relaxamento miocárdico, refletindo uma cardiomiopatia não reconhecida. Posteriormente, o

mesmo grupo¹⁸ sugeriu que o impedimento ao fluxo coronário estaria em nível pré-arteriolar, pois demonstrou-se que as pré-arteríolas respondem por 25% da resistência coronária no coração normal e reagem com constrição à administração de ergometrina. Os autores observaram que a administração venosa de dipiridamol (vasodilatador arteriolar) em pacientes com síndrome X provocava angina, apesar de produzir um aumento do fluxo transmural; tal paradoxo poderia ser explicado se a vasoconstrição fosse em nível pré-arteriolar ou se a dor não fosse realmente isquêmica (provocada então pela adenosina, que é álgica).

A tecnologia atual permite quantificar a perturbação miocárdica regional e a reserva coronária através da utilização da tomografia computadorizada por positrons; uma porcentagem significativa de indivíduos com síndrome X demonstrou, por esse método, uma real diminuição das respostas de fluxo coronário durante manobras vasoativas e, assim, a existência de diminuição de reserva vasodilatadora está comprovada¹. Por outra, outros doentes com essa síndrome não mostram qualquer anormalidade de fluxo ou reserva coronários, indicando a possibilidade da existência de entidades fisiopatológicas distintas nesses casos.

Strauer¹⁹, analisando 220 indivíduos com angina, teste de esforço positivo e coronárias "normais", encontrou alterações de fluxo, resistência e reserva coronárias. A reserva coronária foi definida como a relação entre as resistências em condição basal e após vasodilatação máxima (administração venosa de dipiridamol). O autor procurou identificar possíveis causas da diminuição da reserva coronária nesses pacientes e conseguiu classificá-los em três grupos distintos: a) portadores de doenças vasculares como hipertensão arterial hipertrófica, diabetes, doenças difusas do tecido conectivo e "vasculites"; b) portadores de anormalidades reológicas, ou seja, com alterações do fluxo sanguíneo comprometendo secundariamente a microcirculação: paraproteinemia, poliglobulia, hiperlipoproteinemia; c) portadores de alterações metabólicas dificultando a difusão e o transporte de oxigênio, como a intoxicação por monóxido de carbono e metahemoglobinemia. Ao lado dessas condições, as grandes dilatações ventriculares esquerdas podem levar a um prejuízo do relaxamento ventricular, limitação da resistência mínima atingível e redução da reserva coronária. Em todas essas situações, Strauer identificou uma doença da microvasculatura como causa da síndrome X. Por outra, embora o autor tenha enfatizado o papel da hipertrofia na hipertensão arterial com diminuição de reserva coronária, Brush e col²⁰ descreveram o aumento da resistência microvascular coronária em indivíduos anginosos, hipertensos, mas sem hipertrofia miocárdica.

Em nosso meio, pudemos observar também um fluxo coronário lento em uma ou mais artérias coronárias, em pacientes com angina, isquemia demonstrável pelos testes com tálho e ausência de obstrução arterial. Esse

achado sugere, mais uma vez, um possível distúrbio da microcirculação²¹. De qualquer modo, a identificação de isquemia ao teste de esforço nesses indivíduos tem sido associada à maior incidência de eventos cardíacos (arritmia, insuficiência cardíaca e angina progressiva) a longo prazo.

Disfunção endotelial

Nos últimos anos, o avanço tecnológico permitiu descobrir que o endotélio não é uma estrutura inerte, mas um produtor de substâncias vasoativas que podem modular o tono vascular. Esse conceito permitiu a noção de que a disfunção endotelial seja importante causa dos fenômenos de vasodilatação e vasoconstrição inadequadas. O endotélio funciona como glândula endócrina²² produzindo, entre outras, substâncias vasodilatadoras como a prostaciclina e o fator relaxante do endotélio (FRED) e substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1²³.

O FRED tem sido identificado como o óxido nítrico ou compostos que o contêm²⁴; admite-se que esteja diminuído na aterosclerose, hipertensão arterial, diabetes, cardiomiopatias dilatadas e em indivíduos com fatores de risco coronário, mas ainda com "coronárias normais"^{12,22}. Entretanto, as respostas do endotélio na síndrome X não foram plenamente estudadas. Existe um relato sugerindo a diminuição do FRED em alguns pacientes com a síndrome²⁵. Experimentalmente, foi constatada disfunção endotelial na microvasculatura de primatas não-humanos tornados hipercolesterolêmicos²⁶; poderia haver real diminuição do FRED, produção exagerada de endotelina ou mesmo um desequilíbrio entre ambos. Em humanos hipercolesterolêmicos, defeito similar foi descrito em artérias periféricas²⁷.

Recentemente, Vrints e col²⁸ mostraram resposta vasoconstritora paradoxal à administração de pequenas doses de acetilcolina intracoronária nos vasos epicárdicos de pacientes com angina típica e "coronárias normais"; essa resposta foi semelhante à de pacientes com doença coronária obstrutiva. Por outra, em casos de dor precordial atípica e "coronárias normais", a resposta foi normal, ou seja, houve vasodilatação. Os autores atribuíram os achados à disfunção endotelial. Entretanto, Kaski e col²⁹ não encontraram diferenças nas respostas dos vasos epicárdicos à administração de ergonovina e dinitrato de isosorbide, quando compararam pacientes portadores de síndrome X, indivíduos com coronariopatia obstrutiva e doentes com dor torácica não-cardíaca.

Não se sabe, até o presente momento, se a disfunção endotelial epicárdica é realmente um sinal de aterosclerose em desenvolvimento ou se os distúrbios funcionais da microvasculatura seriam predominantes na síndrome X. Talvez a síndrome X possa ter duas classificações: real aterosclerose com disfunção vascular e disfunção vascular generalizada não aterosclerótica. Investigações futuras poderão esclarecer as dúvidas que atu-

almente existem.

Disfunção autonômica

Como representantes dos casos de síndrome X de prognóstico reservado, estão os pacientes, portadores de doença de Chagas que sofrem infarto do miocárdio, com "coronárias normais"^{6,8,30}.

Bestetti e col⁸, comparando infartados chagásicos e não-chagásicos, observaram que os dois grupos não diferiam quanto à presença de fatores de risco coronário, mas que os chagásicos apresentavam, com mais frequência, artérias coronárias normais à cineangiografia e dor torácica atípica. Por outro lado, é relatado o encontro de isquemia à cintilografia por tálcio, em chagásicos com dores torácicas atípicas³¹. O mecanismo da dor não está esclarecido; como a ativação simpática pode produzir vasoconstrição coronária e conseqüentemente isquemia miocárdica, é possível que a destruição severa do parassimpático na doença de Chagas leve ao domínio do simpático, com conseqüente hiper-reatividade arterial e isquemia. Entretanto, essa hipótese não tem comprovação.

Trombose e embolia coronárias

Recentemente, Serrano e col⁷ descreveram um caso de infarto do miocárdio em homem de 32 anos, fumante, após trombose simultânea das artérias descendente anterior e coronária direita, que eram "normais" à cineangiografia. Foram aventadas as hipóteses habituais de espasmo arterial e agregação plaquetária, associadas a um risco potencial do tabagismo, tendo sido afastado um estado pré-existente de hipercoagulabilidade. Moraes e col³⁰ relatam os achados de necrópsia em quatro pacientes com doença de Chagas que morreram em conseqüência de infarto do miocárdio; em um havia trombo organizado em artéria coronária e, nos outros três a trombose estava no ventrículo esquerdo. Os achados sugeriram, como causa do infarto, tromboembolismo originado no ventrículo esquerdo, desde que as artérias coronárias eram isentas de aterosclerose.

Embora a embolia coronária seja causa pouco frequente de infarto do miocárdio⁶, ela pode explicar alguns casos de síndrome X que apresentam essa evolução. Na cardiomiopatia chagásica, entretanto, não se pode descartar a presença de lesões mínimas do endotélio, já que elas foram descritas em investigações experimentais³². De qualquer modo, os conhecimentos atuais não permitem considerar todos os indivíduos com isquemia ou eventos coronários e artérias coronárias normais à angiografia, como enquadrados em uma única entidade nosológica, arbitrariamente denominada síndrome X, termo que simplesmente revela o não esclarecimento dessa situação.

Serão necessárias investigações mais aprofundadas para classificar adequadamente esses pacientes, de acordo

com o mecanismo etiopatogênico de cada caso. Talvez então o termo síndrome X já não encontre mais razão para existir.

Referências

- Cannon RO III, Camici PG, Epstein SE - Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation*, 1992; 85: 883-92.
- Kemp HG - Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*, 1973; 32: 375-6.
- Holdright DR, Rosano GMC, Sanrel PM, Poole-Wilson PA - The ST-segment - the herald of ischemia, the siren of misdiagnosis, or syndrome X?. *Int J Cardiol*, 1992; 35: 293-301.
- Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK - Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation*, 1973; 47: 36-43.
- Erlbacher JA - Transmural myocardial infarction with "normal" coronary arteries. *Am Heart J*, 1979; 98: 421-30.
- Lage SG, Mansur AP, Ramires JAF, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F - Acute myocardial infarction in chronic Chagas cardiomyopathy. Report of two cases with no obstructive coronary artery lesions. *Rev Inst Med Trop*, 1986; 28: 131-7.
- Serrano CV, Ramires JAF, Gebara OC, Cesar LAM, Lage SG - Acute myocardial infarction after simultaneous thrombosis in normal right and left coronary arteries. *Clin Cardiol*, 1991; 14: 436-8.
- Bestetti RB, Ariolli MT, Carmo JL et al - Clinical characteristics of acute myocardial infarction in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol*, 1992; 35: 371-6.
- Cannon RO III, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE - Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 359-73.
- Opher D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kübler W - Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation*, 1989; 80: 1610-6.
- Cannon RO III, Dilsizian V, Correa R, Epstein SE, Bonow RO - Chronic deterioration in left ventricular function in patients with microvascular angina (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 28A.
- Dean DJ, Jones CJH, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH - Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet*, 1991; 337: 456-7.
- Prinzmetal M, Kenamer RE, Merliss R, Wada T, Bor N - Angina pectoris: a variant form of angina pectoris. *Am J Med*, 1959; 27: 375-88.
- Meller J, Pichard A, Dack S - Coronary artery spasm in Prinzmetal angina: a proved hypothesis. *Am J Cardiol*, 1976; 37: 938-40.
- Maseri A, Chierchia S - Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis and consequences. *Prog Cardiovasc Dis*, 1982; 25: 169-92.
- Masen A, Kash JC - Pathogenetic mechanisms of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 610-2.
- Bertrand ME, La Blanche JM, Gilmant PY et al - Frequency of provoked coronary spasm in 1089 patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, 1982; 65: 1299-306.
- Epstein SE, Cannon RO III - Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 459-61.
- Strauer BE - The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 775-83.
- Brush JE Jr, Cannon RO III, Schenke WH et al - Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1302-7.
- Ramires JAF, Decourt LV - Fluxo sanguíneo lento em artérias coronárias: provável exteriorização de processo mórbido. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 52: 1-3.
- Healy B - Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16: 357-8.
- Vane JR, Ånggard EE, Botting RM - Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 1990; 323: 27-35.
- Myers PR, Minor RL Jr, Guerra JLR, Bates JN, Hamson DG - Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resembles S-nitrosocysteine than nitric oxide. *Nature*, 1990; 345: 161-3.
- Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Lückhoff A, Strauer BE - Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 996-1003.
- Selke FW, Armstrong ML, Harrison DG - Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. *Circulation*, 1990; 81: 1586-93.
- Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME et al - Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*, 1990; 86: 228-34.
- Vrints CJM, Bult H, Hitter E, Hemman AG, Snoeck JP - Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 21-31.
- Kaski JC, Tousoulis D, Galassi PR et al - Epicardial coronary artery tone and reactivity in patients with normal coronary arteriograms and reduced coronary flow reserve (syndrome X). *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 50-4.
- Morais CF, Higuchi ML, Lage S - Chagas' heart disease and myocardial infarct. Incidence and report of four necropsy cases. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989; 83: 207-14.
- Marin Neto JA, Marzullo P, Marcassa C et al - Perfusion defects detected by thallium²⁰¹ scintigraphy in Chagas' heart disease (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 240-A.
- Okumura M, Conrea Neto A, Silva AC - Contribuição para o estudo da patogenia das lesões vasculares na doença de Chagas experimental em camundongos brancos. *Rev Paul Med*, 1962; 61: 265-6.