

ANGINA DE PEITO COM ARTÉRIAS CORONÁRIAS NORMAIS

JOSÉ MONTEIRO

Hospital Distrital de Torres Vedras. Torres Vedras

RESUMO

A ocorrência de angina de peito em doentes com artérias coronárias normais constitui uma entidade que tem vindo a ser estudada desde que foi descrita em 1967. Ainda não é conhecida a sua etiologia, mas na ausência de patologia das artérias coronárias epicárdicas, pensa-se que existe uma disfunção das pequenas artérias coronárias e do endotélio vascular. Nesta revisão descreve-se o que actualmente se sabe sobre a fisiopatologia deste síndrome, assim como o seu quadro clínico e abordagem terapêutica.

SUMMARY

Angina Pectoris with Normal Coronary Angiogram

The occurrence of *angina pectoris* in patients with normal coronary angiograms is a subject of investigation since its first description as an entity in 1967. Its etiology remains unknown but, in the absence of disease of the epicardial coronary arteries, dysfunction of the small, most distal vessels and the endothelium appear to be incriminated. In this review, the most recent knowledge and understanding of the pathophysiology, clinical presentation and management of this syndrome is presented.

INTRODUÇÃO

O quadro clínico da angina de peito está frequentemente associado à doença aterosclerótica das artérias coronárias. Porém, entre 10 a 30% dos doentes submetidos a coronariografia por angina de peito têm artérias coronárias epicárdicas aparentemente normais.^{1,2} Este paradoxo foi descrito inicialmente nos anos 60^{3,4} e ficou mais tarde conhecido como Síndrome X⁵ ou angina microvascular.^{6,7}

Estes estudos iniciais identificaram algumas das características do síndrome: predomínio do sexo feminino, dor torácica por vezes atípica, depressão do segmento ST no electrocardiograma de esforço, ausência de uma relação consistente com as alterações hemodinâmicas e metabólicas que acompanham a isquemia do miocárdio e bom prognóstico.

A etiologia continua por esclarecer. A ausência de lesões ateroscleróticas dos vasos coronários epicárdicos tem levado a considerá-lo como manifestação de patologia das pequenas artérias coronárias. No entanto, outros mecanismos fisiopatológicos têm sido considerados nomeadamente doença intrínseca do músculo cardíaco, a

hipertensão arterial, o aumento da sensibilidade à dor, etc.⁸ Estes estudos têm sido prejudicados pela heterogeneidade dos critérios de selecção dos doentes e pela convicção de que existem vários mecanismos etiológicos responsáveis pelo síndrome.⁹⁻¹¹

FISIOPATOLOGIA

A alteração fisiopatológica mais frequentemente encontrada nos doentes com Síndrome X é a diminuição da reserva coronária. A maioria destes doentes, quando comparados com indivíduos saudáveis, apresentam diminuição do aumento do fluxo coronário em resposta a estímulos vasodilatadores¹² ou ao pacing auricular a qual se associa também uma resposta vasoconstritora aumentada à ergonovina.¹³ Na ausência de patologia das artérias coronárias epicárdicas esta deficiência é atribuída a insuficiente resposta vasodilatadora dos pequenos vasos coronários, nomeadamente das pequenas artérias pré-arteriolares.^{6,7} Esta alteração tem uma distribuição heterogénea focal coexistindo regiões do miocárdio em que a reserva coronária é normal com regiões em que a reserva coronária está diminuída.^{14,15}

A origem da disfunção microvascular não está esclarecida. Existem estudos que sugerem a existência de alteração dos mecanismos vasodilatadores dependentes do endotélio vascular.¹⁶ A resposta vasodilatadora à infusão intracoronária de acetilcolina, factor vasodilatador dependente do endotélio, está diminuída nos doentes com Síndrome X enquanto que em resposta à infusão de dinitrato de isossorbido, fármaco vasodilatador independente do endotélio, a resposta é normal.¹² Alguns autores sugerem que esta modificação da actividade do endotélio vascular e do músculo liso vascular esteja relacionada com deficiência de estrogénios nas mulheres pós-menopausadas¹⁷ e com o aumento da actividade simpática.¹¹

A maioria dos doentes têm electrocardiograma de esforço com resposta isquémica, ou seja com depressão do segmento ST. Estes doentes têm frequentemente anomalias da perfusão do miocárdio detectada por cintigrafia de perfusão com Tálío¹⁸⁻²⁰ e alterações da contratilidade regional e da fracção de ejeção em resposta ao exercício.²¹ Estes factos são compatíveis com o pressuposto de que a disfunção microvascular produz isquemia do miocárdio, pelo menos em alguns doentes com Síndrome X. Porém, os trabalhos que estudaram a repercussão sobre o metabolismo do miocárdio não são conclusivos. Assim, o *pacings* auricular não aumenta a produção de lactato²², um marcador metabólico de isquemia, ou só aumenta em cerca de um terço dos doentes, enquanto que em resposta à infusão de papaverina todos os doentes apresentam níveis elevados de lactato no seio coronário.¹² Com base nos trabalhos já realizados não é possível concluir se de facto existe sofrimento isquémico do miocárdio.

Em outros estudos foram detectadas anomalias a nível celular. As biópsias endomiocárdicas demonstram dilatação mitocondrial nas células miocárdicas²³ ou hipertrofia e fibrose focal.²⁴ Romeo et al chamaram a atenção para o aumento da frequência de aparecimento de hipertensão arterial nestes doentes. Alguns, nomeadamente aqueles que têm bloqueio de ramo esquerdo, apresentam risco aumentado de deterioração da função ventricular.²⁵ É pois possível que exista um componente miopático neste síndrome.

Outro aspecto estudado é a sensibilidade à dor. Os doentes com dor precordial e coronárias normais têm um limiar diminuído de percepção da dor para vários estímulos como a isquemia do miocárdio, o teste vasopressor pelo frio ou a estimulação eléctrica.²⁶ O aumento da actividade simpática encontrada em muitos destes doentes pode estar relacionada com este aumento da sensibilidade à dor.^{11,18,27} Tem sido sugerido que o aumento da concentração de adenosina nas áreas isquémicas é responsável pela dor na maioria dos casos.²⁸ É possível que entre os doentes com dor precordial e coronárias normais, haja um grupo com disfunção microvascular e isquemia enquanto os restantes não têm nenhuma destas alterações. No primeiro grupo, a isquemia do miocárdio aumenta a concentração de adenosina que estimula os receptores da dor, enquanto no segundo grupo há um aumento da sensibilidade a estímulos como extra-sístoles, alteração da frequência cardíaca ou das condições de carga do miocárdio.²⁴

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de Síndrome X baseia-se na tríade: dor precordial, isquemia e coronárias epicárdicas normais. Cerca de 70% dos doentes são mulheres e a idade média é cerca de 50 anos.^{10,29}

A dor é frequentemente compatível com o diagnóstico de angina de peito, podendo ou não estar relacionada com os esforços. Frequentemente o limiar doloroso é variável³⁰, a dor é muito intensa, a duração dos episódios anginosos é mais prolongada do que na angina clássica e os nitratos sublinguais não produzem o alívio sintomático característico.¹⁰

O electrocardiograma de repouso é geralmente normal ou apresenta alterações inespecíficas. A demonstração de isquemia é realizada frequentemente durante o electrocardiograma de esforço pelo aparecimento de depressão do segmento ST e de angor característico. O electrocardiograma de Holter, o ecocardiograma de sobrecarga assim como a cintigrafia de perfusão são outros métodos utilizados no estudo da isquemia nestes doentes.⁸

A presença de artérias coronárias epicárdicas normais na angiografia estabelece o diagnóstico. É de notar que não existem critérios bem definidos neste campo havendo autores que incluem doentes com artérias coronárias com doença aterosclerótica angiograficamente pouco significativa e que a maioria não faz o teste da ergonovina. Além disso, a angiografia pode subvalorizar as lesões ateroscleróticas. Wiedermann et al num estudo recente utilizando a ecografia intracoronária em 30 doentes com síndrome X, encontrou artérias coronárias normais em somente 12 dos doentes, enquanto os restantes apresentavam espessamento da íntima ou doença aterosclerótica.³¹

Cerca de um terço dos doentes tem hipertensão arterial sem evidência de hipertrofia ventricular esquerda.²⁴ A presença de hipertrofia ventricular esquerda indicará que o doente tem cardiopatia hipertensiva que pode produzir sintomas anginosos semelhantes e cujo mecanismo poderá ser análogo ao do síndrome X.^{32,33}

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de dor torácica recorrente de causa cardíaca - p. ex. prolapso mitral, cardiopatia hipertensiva ou estenose aórtica - ou não cardíaca - como p. ex. espasmo esofágico, esofagite de refluxo, síndrome de Tietz ou pleurisia.

TERAPÊUTICA

O Síndrome X tem bom prognóstico.²⁹ Os doentes devem ser esclarecidos quanto a este aspecto e ser aconselhados a controlar os factores de risco quando existentes, nomeadamente a diabetes mellitus e a hipertensão arterial.

A maioria dos doentes são do sexo feminino e frequentemente encontram-se na menopausa.²⁹ A terapêutica hormonal de substituição diminui a frequência das crises anginosas neste grupo.^{17,37}

Os doentes com evidência de isquemia devem ser submetidos a terapêutica anti-anginosa de preferência com nitratos e antagonistas dos canais de cálcio. Porém, é fre-

quente que exista resistência sintomática aos fármacos anti-isquémicos clássicos.³⁵

A evidência de que este síndrome está relacionado com alteração do metabolismo da adenosina levou alguns autores a proporem a utilização de aminofilina - que tem acção bloqueadora dos receptores da adenosina - no tratamento destes doentes.^{36,37}

BIBLIOGRAFIA

1. KEMP HG, VOKONAS PS, COHN PF, GORLIN R: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54:735-742.
2. MARCHANDISE B, BOURASSA MG, CHAITMAN BR, LESPERANCE J: Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1978;41:216-220.
3. LIKOFF W, SEGAL BL, KASPARIAN H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276:1063-1066.
4. KEMP HG, ELLIOTT WC, GORLIN R: The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80:59-70.
5. KEMP GH: Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32:375-376.
6. CANNON RO, EPSTEIN SE: *Microvascular angina* as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61:1338-1343.
7. EPSTEIN SE, CANNON RO: Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:459-461.
8. CARVALHO M, CARRAGETA M: Síndrome X: revisão de conceitos. *Rev Port Cardiol* 1990; 9(11):915-921.
9. DREXLER H, SPEER J: Unusual forms of ischemic heart disease. *Cur Opin Cardiol* 1994, 9:457-464.
10. KASKI JC, ELLIOTT PM: Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol*, 76: 13, 1995 Nov 2, 35D-42D.
11. MASERI A, CREA F, KASKI JC, CRAKE T: Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:499-506.
12. EGASHIRA K, INOU T, HIROOKA Y, YAMADA A, URABE Y, TAKESHITA A: Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328:1659-1664.
13. 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; 1:1359-1373.
14. GALASSI AR, CREA F, ARAUJO L et al: Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72:134-139.
15. MEEDER JG, BLANKSMA PK, CRIJNS HJ et al.: Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart variability. *Eur Heart J* 1995;16:1571-1577
16. PERDIGÃO C: O papel do endotélio vascular e do vasoespasm nas diferentes síndromes coronárias. Uma base fisiopatológica comum para entidades distintas? *Rev Port Cardiol* 1993;12(9):775-785.
17. SARREL PM, LINDSAY D, ROSANO GMC, POOLE-WILSON PA: Angina and normal coronary arteries in women: Gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 467-472.
18. TWEDDEL AC, MARTIN W, HUTTON L: Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992; 68:48-50.
19. BAIG MW, SHEARD K, THORLEY PJ, REES MR, TAN LB: The use of dobutamine stress thallium scintigraphy in the diagnosis of syndrome X. *Postgrad Med J* 1992; 68(Suppl. 2): S20-S24.
20. ROSANO GMC, PETERS NS, KASKI JC et al: Abnormal uptake and washout of thallium-201 in patients with syndrome X and normal-appearing scans. *Am J Cardiol* 1995; 75:400-402.
21. SCHOFIELD PM, BROOKS NH, BENETT DN: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1986; 56:327-333.
22. CAMICI PG, MARRACCINI P, LORENZONI R et al: Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1461-1470.
23. OPPERK D, ZEBE H, WEIHE E et al: Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63:817-825.
24. CANNON RO III, CAMICI PG, EPSTEIN SE: Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85:883-892.
25. ROMEO F, ROSANO G, MARTUSCELLI E et al: Long-term follow-up of patients initially diagnosed with syndrome X. *Am J Cardiol* 1993;71:669-673.
26. TURIEL M, GALASSI AR, GLAZIER JJ, KASKI JC, MASERI A: Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60:503-508.
27. ERIKSSON B, SVEDENHAG J, MARTINSSON A, SYLVÉN C: Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1995;75:241-245.
28. MASERI A, CREA F, KASKI JC, DAVIES G: Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992; 35:1-18.
29. KASKI JC, ROSANO GMC, COLLINS P, NIHOYANNOPOULOS P, MASERI A, POOLE-WILSON FA: Cardiac Syndrome X: Clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-814.
30. PUPITA G, MASERI A, KASKI JC et al: Myocardial ischemia caused by distal coronary artery constriction is stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1990; 323:514-520.
31. WIEDERMANN JG, SCHWARTZ A, APFELBAUM M: Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 6:1310-1317.
32. BRUSH JE, CANNON RO, SCHENKE WH et al: Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302-1307.
33. IRIARTE M, CASO R, MURGA N et al: Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1995;75:335-339.
34. ROSANO GMC, PETERS NS, LEFROY D, LINDSAY DC, SARREL PM, COLLINS P, POOLE-WILSON PA: 17-Beta-Estradiol Therapy Lessens Angina in Postmenopausal Women With Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1500-1505.
35. CANNON RO III, BONOW RO, BACHARACH SL et al: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71:218-226.
36. MICHEL C, LISBONA R, DERBEKYAN V et al: Report of a patient with syndrome X due to excessive adenosine effect: myocardial migraine without myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1995;11:339-44.
37. YOSHIO H, SHIMIZU M, KITA Y et al: Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1547-1551.