

COMENTÁRIO EDITORIAL



Vasoespasma coronariano e alterações microvasculares: desafios dos testes farmacológicos e sua complexa relação com eventos clínicos

Paulo Cury Rezende, MD, PhD*

INTRODUÇÃO

Pacientes com angina pectoris ou documentação de isquemia miocárdica sem evidência de doença coronariana epicárdica obstrutiva são frequentes na prática de cardiologistas (1), porém a compreensão fisiopatológica, assim como o tratamento dessa condição, são aspectos desafiadores e ainda pouco compreendidos. Se, por um lado, a caracterização da dor torácica apresenta limitações e os testes provocadores de isquemia possam apresentar resultados com acurácia reduzida, a identificação de pacientes com dor torácica de características isquêmicas sem doença coronariana obstrutiva tem revelado um grupo de pacientes com risco cardiovascular maior do que se acreditava anteriormente (2,3). Entretanto, em muitas ocasiões, tais pacientes recebem diagnóstico de dor torácica de causas não cardiológicas ou causas desconhecidas, sem uma avaliação mais pormenorizada de possíveis alterações funcionais que possam envolver a circulação coronariana. Nesse sentido, anormalidades funcionais das artérias coronarianas como o vasoespasma ou as alterações da microcirculação coronariana são possíveis explicações fisiopatológicas que poderiam justificar os sintomas isquêmicos. Entretanto, poucos são os estudos que abordam diretamente essa questão principalmente devido a dificuldades metodológicas, em especial em decorrência das limitações relacionadas ao estudo funcional de vasos por meio de estímulos farmacológicos diversos, não fisiológicos (1). A correlação entre os achados observados durante tais estímulos com a dor torácica também é aspecto que deverá ser interpretado de maneira criteriosa para que não se incorra em diagnósticos imprecisos.

Sabe-se que a microcirculação coronariana apresenta importante papel na resistência vascular e, conseqüentemente, no fluxo de sangue ao miocárdio (4). Entretanto, o entendimento das supostas alterações desta fisiologia ainda permanece obscuro. Nesse estudo de Suda et al. (5), os autores avaliaram pacientes com angina pectoris, sem evidência de lesões coronarianas obstrutivas a cineangiocoronariografia, e realizaram testes para avaliação de espasmo coronariano e para avaliação da reserva de fluxo e resistência microvasculares. Os autores classificaram os pacientes em relação à presença do vasoespasma e quanto às alterações da função microcirculatória e observaram desfechos cardíacos em seguimento de cerca de 2,4 anos. Adicionalmente, a partir da hipótese de que a via da quinase Rho participe desses processos fisiopatológicos de isquemia miocárdica, os autores testaram um inibidor seletivo da quinase Rho, o fasudil, em infusão intracoronariana, em relação as respostas vasculares antes e após esse bloqueio farmacológico.

RESUMO

Suda et al. (5) estudaram aspectos fisiopatológicos da função vascular coronariana por meio de testes provocadores de vasoespasma e testes para avaliação da reserva de fluxo e resistência microvasculares coronarianos e avaliaram a presença concomitante dessas diferentes alterações e sua possível relação com a ocorrência de eventos cardíacos (evento combinado de morte cardíaca, infarto do miocárdio e internação por angina instável). Após a seleção de pacientes com angina pectoris, sem doença coronariana obstrutiva definida por lesões

* Prof. Colaborador - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médico Pesquisador - Unidade de Pesquisa MASS - Instituto do Coração/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Editor Associado - BMC Cardiovascular Disorders; Membro do Corpo Editorial - Journal of Thoracic Disease.

com redução luminal < 70% ou com reserva de fluxo fracionada (FFR) < 0,80, os pacientes foram submetidos a injeção intracoronariana de acetilcolina para indução de vasoespasmos e, posteriormente, a medidas de fluxo e resistência microvascular após estímulo vasodilatador coronariano. Posteriormente, os pacientes receberam 30 mg de fasudil, intracoronariano, um inibidor seletivo da quinase Rho, e foram novamente submetidos a aferições de fluxo e resistência microvascular. Dessa forma, dentre 699 pacientes submetidos a cineangiocoronariografia, os autores encontraram 302 (43,2%) pacientes que não apresentavam lesões coronarianas obstrutivas. Desses, 187 pacientes foram incluídos nesse estudo pois fizeram todas as fases das avaliações. Dentre as causas de exclusão de pacientes, destacam-se aqueles em vigência de síndrome coronariana aguda, pacientes com cardiomiopatias ou doenças valvares e aqueles que apresentavam avaliações incompletas. Assim, dos 187 pacientes participantes, 128 (68,4%) apresentaram indução de vasoespasmos após o estímulo com a acetilcolina e, desses, 61 apresentaram altos índices de resistência microcirculatória. Adicionalmente, dos 128 pacientes que apresentaram evidência de vasoespasmos induzidos, 47 apresentavam baixa reserva de fluxo coronariano. Dessa forma, um achado bastante relevante foi a alta concomitância entre a presença de vasoespasmos, baixa reserva de fluxo coronariano e os altos índices de resistência microvascular. Do ponto de vista clínico, a taxa de eventos cardíacos se revelou baixa durante os 893 dias de seguimento (10 eventos: 1 morte e 9 hospitalizações por angina instável). Entretanto, o grupo de pacientes com vasoespasmos e resistência microcirculatória aumentada apresentou taxas mais elevadas de eventos cardiovasculares quando comparado aos outros grupos, sem angina vasoespástica ou sem aumento da resistência microvascular. Análises de sobrevida e com ajuste multivariado revelaram que o índice de resistência microcirculatória foi associado independentemente à ocorrência de eventos. Um outro resultado desse estudo foi que, após a infusão de fasudil, os índices de resistência microcirculatória melhoraram no grupo com vasoespasmos e aumento da

resistência microvascular, sugerindo que a via dessa quinase possa estar envolvida nesses fenômenos. Finalmente, cabe explicitar importantes limitações desse estudo. Em primeiro lugar, os autores incluíram pacientes com doença coronariana classificada como não-obstrutiva, mas sabe-se que muitas lesões intermediárias também podem ser geradoras de isquemia. Além disso, o vasoespasmos que pode ocorrer em artérias com aterosclerose não obstrutiva é, do ponto de vista fisiopatológico, distinto do vasoespasmos de coronárias consideradas normais a angiografia, e que mais frequentemente acometem pessoas de faixas etárias menores. Nesse sentido, a proporção de pacientes com vasoespasmos coronarianos induzidos pela acetilcolina encontrada nesse estudo foi muito elevada. Por último, a interpretação do espasmo induzido por acetilcolina como angina vasoespástica espontânea é complexo, poderá incorrer em diagnósticos errôneos e ainda carece de melhor entendimento fisiopatológico.

IMPLICAÇÕES

Esse estudo sugere que, em pacientes com angina pectoris em ausência de lesões obstrutivas epicárdicas coronarianas, exista uma coexistência de alterações funcionais coronarianas tanto nos vasos epicárdicos quanto na microvasculatura e que a via da quinase Rho possa participar desses processos.

CONCLUSÕES

Alterações vasoespásticas induzidas pela acetilcolina coexistem frequentemente com alterações funcionais da microvasculatura coronariana, e a presença de tais alterações, em especial conjuntamente, pode estar associada a fenômenos de isquemia miocárdica na ausência de lesões coronarianas obstrutivas e a maior risco de complicações cardíacas. A inibição da via da quinase Rho pode ser uma possibilidade terapêutica, mas necessitará de outros estudos para avaliação de segurança e eficácia antes de seu emprego na prática cardiológica.

REFERÊNCIAS

1. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructive coronary arteries), *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62.
2. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-50.
3. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-32.
4. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62.
5. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2350-60.