

Doença Coronariana Crônica

Conceitua-se como insuficiência coronária (IC) o estadio em que ocorre desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio para a manutenção plena das necessidades metabólicas do miocárdio, ocasionando isquemia de diversos graus de intensidade.

Várias são as causas de insuficiência coronária, como valvopatias (estenose aórtica), miocardiopatia hipertrófica, doenças da microcirculação (diabetes mellitus, síndrome X), origem anômala de coronárias e fistulas coronárias. Contudo, a de maior importância por sua freqüência e morbi-mortalidade é a IC obstrutiva aterosclerótica. Assim, esta discussão versará especificamente sobre a atherosclerose coronária. O objetivo primordial não é sugerir condutas práticas para situações específicas. É sim delinear conceitos, baseados em análise crítica de dados da literatura, que possam embasar condutas de investigação e tratamento na doença arterial coronária (DAC).

Fisiopatologia

A atherosclerose humana é um processo crônico, progressivo e sistêmico, caracterizado por resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial, causada por agressões da superfície arterial. Como processo sistêmico, freqüentemente, acomete todos os leitos arteriais incluindo a aorta e seus ramos principais: carótidas, renais, ilíacas e femorais. A hipercolesterolemia, a hipertensão arterial (HA), o diabetes, o tabagismo, as reações imunológicas e inflamatórias, e a susceptibilidade genética individual figuram entre os fatores de risco para lesão arterial¹.

As alterações vasculares coronárias presentes na atherosclerose derivam de três componentes fundamentais: *disfunção endotelial*, que se instala precocemente, com alteração da reatividade do vaso, causando vasoconstricção paradoxal, após estímulos com a acetilcolina, e exacerbação da reatividade à epinefrina e angiotensina; a disfunção endotelial, também, induz à *perda das propriedades antitrombóticas* naturais e da permeabilidade seletiva do endotélio; *obstrução* da luz do vaso pela placa aterosclerótica e complicaçao trombótica no local da lesão. Todos são capazes de causar IC, mas freqüentemente ocorrem ao mesmo tempo.

Resposta da parede arterial a agentes agressores

As células endoteliais desempenham diversas funções fisiológicas na manutenção da integridade da parede arterial e constituem barreira permeável através da qual ocorrem difusão e trocas ou transporte ativo de diversas substâncias; proporcionam superfície não trombogênica e não aderente para plaquetas e leucócitos, atuam na manutenção do tônus vascular através da liberação de óxido nítrico (NO), prostaciclinas (PGI₂) e endotelinas; produzem e secretam fatores de crescimento e citocinas e mantêm a integridade da membrana basal rica em colágenos e proteoglicanos na qual estão apoiadas². Alterações em uma ou mais destas funções representam manifestações iniciais de disfunção endotelial e poderão desencadear interações celulares com monócitos, plaquetas, células musculares lisas e, linfócitos, dando início à formação da placa de ateroma^{3,4}.

Um dos fatores desencadeantes da disfunção endotelial é a hipercolesterolemia, a qual se acompanha do aumento de transporte por transcitose da LDL para a camada íntima, seguindo-se do acúmulo dessas lipoproteínas, tanto na forma nativa como na oxidada, com peroxidação dos fosfolípidos que as compõem e formação de partículas e micelas compactas ou vesículas maiores denominadas de liposomos extracelulares⁵. O efeito citotóxico das lipoproteínas ocasiona disfunção endotelial, traduzindo-se em hiperplasia da lâmina basal a qual se destaca do endotélio e, ainda, proliferação e reorganização da matriz extracelular que agora contém os liposomos. Outra consequência é o estímulo do endotélio para a produção e liberação de quimiotáticos e moléculas de adesão para leucócitos na superfície endotelial^{3,6}.

Diversos estudos⁷⁻¹⁰ demonstraram a presença de moléculas indutoras da adesão de leucócitos nas lesões ateroscleróticas em suas diversas fases de evolução. Essas moléculasatraem leucócitos, mais especificamente monócitos, e são expressas e detectadas na superfície, nas fases iniciais de lesões arteriais ou em áreas sujeitas a lesões, como aquelas próximas a bifurcações de ramos arteriais. Entre as principais moléculas de adesão destacam-se a molécula de adesão da célula vascular (MACV-1), a molécula de adesão intercelular (MAIC-1), a E-seletina também denominada de

molécula de adesão da fase aguda, e molécula de adesão entre endotélio e leucócitos (MAEL-1), entre outras. Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é regulada por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial. Destas salientam-se a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-4 (IL-4), o fator de necrose tumoral- α (FNT α) e a gama interferon (IFN- γ). Na vigência de disfunção endotelial, a concentração destas se eleva, estimulando a produção de moléculas de adesão, assim favorecendo o recrutamento e adesão de monócitos à superfície endotelial. Luscinckas e col⁹ estudaram a seqüência de eventos desencadeados pela interação de monócitos e células endoteliais ativadas pela IL-4. São observadas quatro fases distintas. A 1^a, denominada de fase de rolagem, estabelece o contato inicial entre monócitos e a superfície endotelial em condições hemodinâmicas normais e é mediada pela L-seletina; a interação é com a porção glicídica das glicoproteínas presentes na membrana dos leucócitos. A 2^a fase, denominada de fase de parada, é caracterizada pela ativação dos monócitos, causada por quimiotáticos e/ou moléculas acessórias que desencadeiam a ativação de moléculas de adesão. Uma vez ativadas, tais moléculas conectam-se aos monócitos caracterizando a fase de adesão firme ou também denominada de fase de parada. Esta é dependente de integrinas presentes nos monócitos como a $\alpha 4\beta 1$ e da MACV-1 endotelial. Monócitos aderidos podem se espalhar na superfície apical do endotélio, originando a 3^a fase, denominada de espalhamento. Tal processo é dependente de integrinas $\beta 2$ sintetizadas pelos monócitos, e de MAIC-1 e/ou MAIC-2 presentes nas células endoteliais. Os monócitos já espalhados migram às junções intercelulares e ganham o espaço subendotelial por diapedese; esta fase final é conhecida como fase de diapedese e parece ser dependente da molécula de adesão das células plaquetas-endotélio (MACPE-1), expressa em leucócitos e células endoteliais. As moléculas de adesão podem promover lesão endotelial por diminuição da distância entre monócitos e células endoteliais e facilitação do ataque de espécies ativas de oxigênio, como ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila originados por monócitos ativados, constituindo fator adicional favorecedor da aterogênese¹¹.

Concentrações elevadas de LDL plasmáticas facilitam a penetração dessas partículas na região subendotelial. Em contato com células endoteliais, macrófagos ou células musculares lisas, as partículas de LDL sofrem oxidação progressiva; inicialmente apenas de seus lípides (LDL minimamente oxidada) e, depois, também de seu componente proteico (LDLox totalmente oxidada)¹². A partícula passa a ser reconhecida por receptores acetilados¹³ e CD-36¹⁴ na superfície dos macrófagos. Tais receptores não são regulados pela concentração intracelular de colesterol; assim, macrófagos incorporam grandes partículas de LDLox e tornam-se ricos em conteúdo lipídico. Formam-se então as *células espumosas*, características da estria gordurosa, que é a lesão mais precoce reconhecida no início da aterosclerose. Na tabela I encontramos, de maneira resumida, os passos para formação da estria gordurosa. A LDLox exerce ações

importantes, tais como: formação de células espumosas, produção de substâncias quimiotáticas - como a proteína quimiotática monocitária - que atrai monócitos para a região subendotelial, diminuição da recirculação de monócitos residentes, o que retém monócitos no subendotélio; por fim, a LDL oxidada é tóxica para os tecidos⁶ - o que causa lesão

Tabela I - Desenvolvimento da estria gordurosa

- | | |
|----|--------------------------------|
| 1) | Transporte da lipoproteína |
| 2) | Retenção da lipoproteína |
| 3) | Modificação da lipoproteína |
| 4) | Aderência de monócitos |
| 5) | Migração de monócitos |
| 6) | Diferenciação dos monócitos |
| 7) | Formação das células espumosas |

estrutural do endotélio.

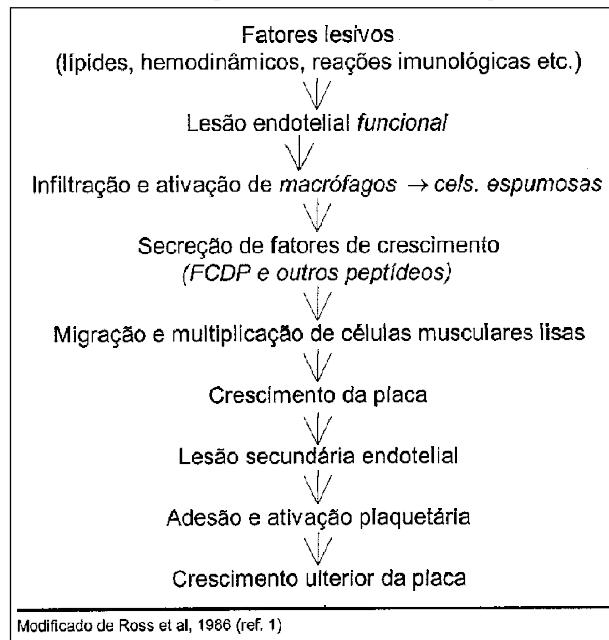
Entre as alterações causadas pela presença de LDLox está também a produção de interleucina-1 que estimula a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, proliferam e passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também matriz extracelular, constituída principalmente de colágeno e proteoglicanos, que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura³. A erosão endotelial induzida pela LDLox pode causar também a formação de microtrombos de plaquetas, que também irão produzir fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado da plaqueta (FCDP)³. Neste momento, o endotélio pode apresentar lesões extensas, verdadeiras erosões. A interação entre plaquetas, endotélio, células musculares lisas e macrófagos irá determinar o grau de proliferação celular, secreção de matriz extracelular e, consequentemente, a extensão da placa madura. O quadro I ilustra etapas principais na formação da placa aterosclerótica¹.

Anatomia da placa aterosclerótica

A evolução da lesão aterosclerótica de estria gordurosa até placa fibrosa é bastante lenta. Estudos patológicos demonstraram, em homens e animais, que o crescimento da placa aterosclerótica ocorre inicialmente em direção à porção externa do vaso. Glagov e col¹⁵ demonstraram remodelamento da parede arterial em placas ateroscleróticas, com expansão da parede no sentido externo e preservação da luz no início do processo. Logo, a placa pode passar anos neste processo contínuo de remodelamento até apresentar estenose luminal.

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e a capa fibrosa, que é o seu componente fibrótico. Este componente fibroso representa cerca de 70% do tamanho total da placa¹⁶⁻²¹ e, quanto maior, menos propensa ao rompimento é a placa. A capa fibrosa é for-

Quadro I - Possível seqüência de eventos na teoria da resposta à lesão



mada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste de colágeno, elastina, proteoglicano e microfibrilas protéicas.

Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese dos componentes da matriz¹.

O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípides extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol. Sua patogênese é controversa, pois pode derivar tanto dos lípides aprisionados no espaço extracelular como da necrose ou apoptose das células espumosas¹⁹. O conteúdo deste núcleo lipídico é altamente trombogênico. Quando em contato com a corrente sanguínea, por rotura da capa fibrosa ou erosão endotelial, ocorrem os fenômenos de adesão e agregação plaquetárias, e a geração de trombina e fibrina, com formação de trombo sobrejacente, que representa o ponto inicial comum das síndromes coronárias agudas. O quadro II ilustra os vários estágios de formação da placa aterosclerótica, segundo a classificação da American Heart Association²².

A seqüência da progressão das lesões, do tipo I inicial até o tipo IV dá-se pelo acúmulo progressivo de lipídios. Essa evolução é lenta; inicia-se na 1ª década de vida e vai até a 3ª década; esse é o período silencioso da doença. Ao atingir a fase IV o crescimento se dá por acúmulo acelerado de células musculares lisas e de colágeno, passando para lesão tipo V; ou, de forma mais brusca, pela instabilidade, com a ocorrência de roturas e trombose ou hematoma e temos as lesões tipo VI. Nessas últimas, os trombos podem ser incorporados à lesão, a qual cresce e volta a ser do tipo V. Essa oscilação entre as placas V e VI é o principal mecanismo

Quadro II - Estágios da aterosclerose (classificação da American Heart Association)²²

Tipo de lesão	Características
Lesões iniciais	
Tipo I	Aumento do número de macrófagos e surgimento de células espumosas, distribuídas ao acaso. Estão presentes em 45% das crianças de até 8 meses de vida.
Tipo II (estria gordurosa)	Primeira lesão visível. Camadas de células espumosas e gotas de gordura dentro das células musculares lisas e, no espaço extracelular, partículas lipídicas mínimas de aspecto grosso e heterogêneo. Presentes em 65% dos adolescentes.
IIa	Com espessamento íntimal. Lesões com tendência à progressão.
IIb	Com íntima mais fina e com poucas células musculares lisas.
Lesão intermediária	
Tipo III	Lesões semelhantes aquelas do tipo II acompanhadas de coleções extracelulares de lipídios.
Lesões avançadas	
Tipo IV (ateroma)	A confluência das coleções lipídicas das lesões tipo II cria acúmulo extracelular denso de lipídio em região bem delimitada da íntima, o núcleo lipídico. Não há tecido fibroso acentuado nem presença de complicações tais como defeitos na superfície da placa ou trombose. Entre o núcleo lipídico e a superfície endotelial há matriz extracelular rica em proteoglicanos e células como linfócitos, macrófagos e células espumosas. Habitualmente não estão associadas a estreitamento da luz do vaso. Pelo contrário, pode haver aumento do diâmetro quando medido a partir da adventícia.
Tipo V	Quando se desenvolve cápsula fibrosa. Geralmente causa estreitamento da luz e podem sofrer fissuras, hematomas ou tromboses.
Va (fibroateroma)	Tecido fibroso contendo o núcleo lipídico. Novos núcleos lipídicos podem surgir em locais e planos diferentes criando lesão assimétrica.
Vb	Calcificação do núcleo fibroso ou de outras partes da lesão.
Vc	Ausência ou presença mínima de núcleo lipídico
Lesão complicada	
Tipo VI	São, geralmente, lesões tipo IV ou V que sofreram rotura na superfície, hematoma ou hemorragia e com depósitos de trombos.
VI a	Rotura da superfície
VI b	Hematoma ou hemorragia
VI c	Trombose
VI abc	Rotura, hemorragia e trombose

mo de oclusão gradual das lesões avançadas nas artérias de calibre médio.

Fatores de instabilidade da placa aterosclerótica: a placa vulnerável

A instabilidade da placa de ateroma, apesar de temporariamente imprevisível, tem marcadores razoavelmente definidos: a composição e a relação da massa do núcleo lipídico, massa total da lesão; a espessura da capa fibrosa e a presença de atividade inflamatória. Outros fatores são o grau de estenose e distúrbio hemodinâmico a ela relacionado.

A instabilidade é mais frequente em placas com núcleo rico em lipídios de consistência mais fluida²³, e com maior massa relativa àquela da lesão¹⁹. Quanto à espessura da capa fibrosa, a instabilidade ocorre em placas mais finas e na região da junção com a parede normal do vaso, “ombro”²⁴, além disso placas instáveis apresentam menores quantidades de colágeno e glicosaminoglicanos, comparando-se com placas mais estáveis. Essas características associam-se com maior freqüência a roturas, fissuras e trombose e são mais freqüentes nas síndromes agudas. Já em portadores de angina estável, o acúmulo de matriz extracelular é o principal mecanismo de obstrução da artéria.

A capa fibrosa de placas rotas apresenta infiltração por macrófagos ativados, indicando inflamação no local da rotura²¹. Linfócitos T estão também presentes na capa fibrosa, atraídos pelas moléculas de adesão expressas no endotélio²⁵. Em placas excêntricas, as células inflamatórias localizam-se principalmente na região do ombro, que é o local mais propenso à rotura. Estudo realizado com amostras obtidas por aterectomia, em pacientes com angina estável, instável e infarto agudo do miocárdio (IAM) não Q demonstrou que as artérias responsáveis por síndromes agudas continham mais macrófagos que as amostras responsáveis por angina estável²⁶. Segundo Libby²⁵, o IF-γ produzido pelos linfócitos bloqueia a produção do colágeno pelas CML. Por outro lado, macrófagos ativados causam degradação da matrix extracelular; ambos os fatores contribuem para o enfraquecimento da capa fibrosa da placa.

Os macrófagos podem degradar a matriz extracelular por dois mecanismos distintos: fagocitose ou secreção de metaloproteinases; estas são enzimas capazes de digerir quase todas as substâncias presentes na matriz extracelular^{27,28}. As metaloproteinases funcionam em um pH neutro no espaço extracelular, onde são liberadas na forma de proenzimas²⁸. Até o momento, 12 enzimas diferentes da família de metaloproteinases foram identificadas, cada uma com substrato preferencial, mas não único. O colágeno tipo I, componente proeminente da capa fibrosa, pode ser degradado pelas metaloproteinases 1 e 8²⁹. Galis e col³⁰ demonstraram que é na região do ombro da placa que há excesso da sua atividade. Atividade aumentada de metaloproteinases 2 a 9 foram também documentadas no plasma humano, em angina instável³¹. Os macrófagos não são as únicas células capazes de produzir e secretar estas enzimas. As células musculares lisas são também secretoras de metaloproteinases, contri-

buindo também para a homeostase da capa fibrosa.

Estudos recentes demonstraram que pacientes com angina instável e IAM apresentam níveis elevados de proteína-C reativa e proteína amilóide A, refletindo processo inflamatório sistêmico^{32,33}. Esta elevação, mesmo em indivíduos normais, esteve relacionada com maior incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC)³⁴. Os mesmos autores demonstraram que a redução do risco de primeiro IAM, determinada pelo uso de ácido acetilsalicílico parece estar relacionada com o nível de proteína-C reativa, aventando-se a possibilidade de que drogas antiinflamatórias possam contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares.

Um achado intrigante diz respeito ao grau de estenose nas placas instáveis; verificou-se que pacientes com síndromes coronárias agudas demonstram predomínio de lesões discretas (<50%) ou moderadas (<70%)³⁵⁻⁴⁰. A tabela II ilustra este fato.

Várias têm sido as explicações aventadas para síndromes agudas envolverem lesões leves a moderadas³⁵. Entre elas, citam-se a maior proporção dessas lesões em relação ao total das lesões e ausência de circulação colateral. Outro fator seria a tensão na capa, diretamente proporcional ao diâmetro da artéria e à pressão intracoronária em conformidade com a lei de Laplace²⁴; assim, a tensão é maior em lesões menores do que nas maiores, em função do raio luminal. A figura 1 exemplifica lesões estáveis e instáveis.

Reserva coronária, lesão obstrutiva e isquemia

À medida que uma lesão aterosclerótica se desenvolve em artéria epicárdica ocorre estreitamento luminal e, nas obstruções significativas, o vaso passa a oferecer grande resistência ao fluxo coronário. Dentro de limites fisiológicos de pressão de perfusão, a auto-regulação coronária permite ajustes da resistência arteriolar mantendo adequada a relação fluxo/demandas do oxigênio miocárdico⁴¹. À medida que a resistência da artéria epicárdica aumenta em função do maior grau de estenose, a resistência arteriolar, distal, diminui para manter o fluxo em níveis normais. Quando a reserva vasodilatadora arteriolar estiver exaurida, a perfusão miocárdica é linearmente dependente da pressão de perfusão. Nestas condições, quedas da pressão arterial (PA) podem

Tabela II - Relação entre estreitamento prévio e síndrome coronária aguda³⁵

Autor	Nº	<50%	50%-70%	>70%
Angina instável				
Ambrose e col ³⁷	25	72	16	12
Infarto agudo				
Ambrose e col ³⁷	23	48	30	22
Little e col ³⁸	41	66	31	3
Giroud e col ³⁹	92	78	9	13
Nobuyoshi e col ⁴⁰	39	59	15	26
Média		65	20	15

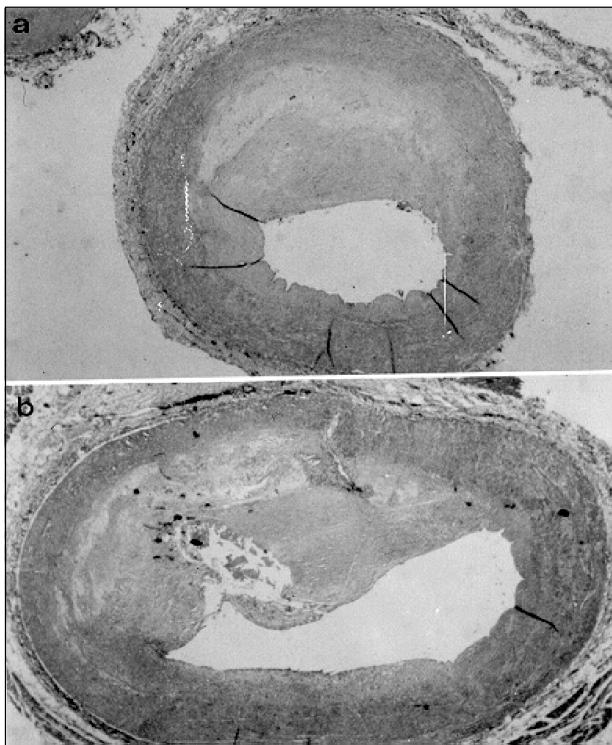


Fig. 1 – Cortes representativos de placa estável (A) e instável (B). A) Notar a espessura considerável da capa fibrosa. B) Notar o local de rotura da placa.

induzir isquemia .

O esgotamento da reserva coronária inicia-se a partir de lesões que ocupam pelo menos 70% do diâmetro do vaso. Em lesões concêntricas, o fluxo coronário depende do grau de lesão e da pressão de perfusão. Em lesões excêntricas, o grau de obstrução pode ser dinâmico, visto que a porção da placa menos afetada pelo processo aterosclerótico pode sofrer dilatação ou constrição, e assim variar a luz efetiva do vaso.

De qualquer modo, a limitação da reserva coronária é progressiva; inicialmente, a isquemia ocorre em situações de demanda intensas de O₂ (taquicardia, exercício), depois em menores até haver comprometimento total da reserva coronária quando a lesão atinge 90% do diâmetro vaso.

Circulação colateral

A circulação colateral é o sistema, que se estabelece entre dois vasos, sem rede capilar intermediária. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da circulação colateral não são bem conhecidos. A isquemia e o gradiente de pressão entre vasos normais e obstruídos parecem ter importância, uma vez que a irrigação da área suprida de colaterais é mais deficiente nas camadas endocárdicas. O significado funcional da circulação colateral tem sido avaliado de várias maneiras. O fluxo retrógrado após a oclusão coronária aguda, em cães, varia de 8 a 36% do fluxo normal. Este fluxo pode aumentar em até 40% sob a ação de drogas, como o verapamil, durante a isquemia aguda⁴³. Os vasos colaterais

desenvolvidos de maneira lenta respondem também a drogas vasodilatadoras e a taquicardia⁴⁴. Outra indicação do valor da circulação colateral coronária é a documentação de que entre 28 e 50% das oclusões coronárias silenciosas no homem, não se acompanharam de déficit mecânico ventricular, sugerindo que a presença de circulação colateral preexistente pode proteger o miocárdio⁴⁵.

Por outro lado, estudos com uso de cintilografia miocárdica com tálio-201 no esforço, demonstraram que na presença de oclusão da artéria descendente anterior, a região anterior do miocárdio apresenta sinais de isquemia na oclusão mesmo na presença de circulação colateral. As outras regiões são inteiramente protegidas por circulação colateral, como demonstrado por Baroldi⁴⁶, o qual notou que, em 44% dos pacientes com até dois vasos ocluídos, não havia evidência histológica de infarto do miocárdio, sugerindo que a circulação colateral pode ser adequada em repouso e insuficiente durante exercício intenso, principalmente quando a área irrigada pela artéria ocluída for de grande extensão. Logo após infarto, pode haver aparecimento de circulação colateral; contudo, só tardivamente essa circulação colateral influencia a função mecânica ventricular. Para ser protetora desde o início, ela deve estar presente antes da oclusão.

Fatores de risco

Idade avançada, história familiar de DAC e sexo masculino são fatores de risco conhecidos há longo tempo^{47,48}. Quanto à HA, MacMahon e col⁵⁰ demonstraram em metanálise com mais de 400 mil indivíduos, que existe forte correlação entre hipertensão, sistólica ou diastólica, e DAC. É fator muito prevalente entre os portadores de DAC. Embora seu controle seja acompanhado de redução de mortalidade por AVC, menor incidência de insuficiência renal e cardíaca, não se comprovou grande redução de eventos coronários agudos⁴⁹. Por outro lado, as alterações metabólicas presentes no diabetes mellitus⁵⁰, a glicolisação generalizada das proteínas, a resistência à insulina e a alteração do metabolismo dos remanescentes dos quilomicrons, levam a atherosclerose difusa e acentuada em vasos de todos os calibres, mas mais acentuada em artérias de médio e pequeno calibres. Assim, atherosclerose é a causa de 80% dos óbitos^{50,51} nos diabéticos. Tais alterações estão mais presentes em portadores de diabetes tipo II que, apesar de cursar com níveis mais baixos de glicemia, está associado a risco cardiovascular mais grave que o diabetes insulino-dependente⁵². Esses mesmos distúrbios parecem ser responsáveis pela disfunção endotelial e microangiopatia. Atualmente, o controle da glicemia pós-prandial e, de modo paralelo, dos distúrbios metabólicos que a acompanham, tornou-se objetivo principal em portadores de diabetes, pois demonstrou ser mais eficaz na redução de complicações^{52,53}.

O tabagismo tem sido amplamente analisado. A alteração das LDLs pela fumaça do cigarro⁵⁴ atenua o relaxamento endotélio dependente, induzido pela acetilcolina, de modo semelhante às LDLs oxidadas, sem alterar o relaxa-

mento não dependente do endotélio. O tabagismo, tanto ativo quanto passivo, está associado ao desenvolvimento de várias formas clínicas de DAC e aterosclerose difusa em homens e mulheres.

A taxa de progressão da aterosclerose, medida pela espessura média-íntima da carótida no estudo ARIC, em relação aos normais, foi 50% maior em fumantes ativos⁵⁶, 25% em ex-tabagistas e 20% em indivíduos expostos à fumaça de cigarro, os fumantes passivos. A influência foi maior em diabéticos e hipertensos. O tempo e o grau de exposição, mas não a continuação ou interrupção da exposição, correlacionaram-se com a evolução. Contudo, já existe experiência bem estabelecida dos benefícios da interrupção do fumo e a redução de eventos coronários. Por exemplo, estudo de Hasdai e col⁵⁷ demonstrou maior incidência de infarto não Q e de morte em pacientes que continuaram a fumar em relação aos ex-fumantes e não tabagistas. O fato epidemiológico relevante atual é o crescimento do consumo de cigarro entre as mulheres, o que coincide com aumento da incidência de aterosclerose no sexo feminino.

Dislipidemia talvez seja o fator de risco (FR) mais frequente⁵⁸. Inúmeros estudos experimentais e epidemiológicos^{59,60} estabeleceram a influência das hiperlipidemias no desenvolvimento da aterosclerose e de suas complicações cardiovasculares. Tem a ver, em alguns casos, com alterações genéticas (ver adiante); mas na maioria, deve-se a simples erro alimentar causado por ingestão exagerada de gorduras animais.

A relação entre os triglicerídeos e a doença coronária é algo controversa⁶¹. Em análise univariada, os triglicerídeos geralmente são preditores da doença, mas quando outros fatores de risco são adicionados em análise multivariada, principalmente os níveis de HDL, há perda do seu poder de predição. No entanto, estudo recente⁶² indica que mesmo dentro de níveis considerados normais, indivíduos com níveis >100mg/dl de triglicerídes têm mais eventos coronários a longo prazo, do que aqueles com níveis <100mg/dl. Isto é muito sugestivo do valor preditivo da hipertrigliceridemia a longo prazo.

Sedentarismo e obesidade andam pari passu^{63,64}. A prática regular de exercícios diminui, de maneira considerável, a incidência de eventos coronários; contudo, não foi observado efeito cumulativo, exceto na prevenção da obesidade, a partir da 5ª década de vida. De importância prática foi a demonstração de que mesmo exercícios de leve intensidade com freqüência de duas vezes por semana, apesar de não levarem ao condicionamento físico, influenciam beneficiamente o perfil lipídico⁶⁵. Por outro lado, índices de massa corporéa >27 associam-se a aumento de mortalidade total e cardiovascular, especialmente em jovens⁶⁶. Estresse emocional relacionado a ambiente de trabalho, problemas pessoais e familiares^{67,68} também representam FR.

É importante que ao redor de 35% dos casos de DAC documentada, FR tradicionais não são encontrados⁶⁹. Vários outros fatores têm sido então buscados. Certas "alterações genéticas" já foram identificadas⁷⁰⁻⁷³, responsáveis por dislipoproteinemias que causam aterosclerose, incluindo, entre outras, disbeta lipoproteinemia familiar, hiperlipe-

mia combinada familiar, deficiência de apolipoproteína A-I, A-I e apoC-III. Uma condição especial é a ocorrência de HDL baixo (<35mg/dl), especialmente quando acompanhada de triglicérides aumentados; encontra-se em 4% - 5% aproximadamente da população, mas associa-se, no estudo PROCAM, a aumentos de 6x na incidência de eventos coronários. Uma variante da apoA-I (delta K107) foi associada a esta síndrome. Elevações de lipoproteína a Lp(a)⁷⁵, de fibrinogênio e homocisteína plasmáticas⁷⁷⁻⁸¹ podem contribuir para certos casos. As observações iniciais correlacionando a homocisteína com a aterosclerose, datam de 1969, quando McCully⁸² demonstrou aterosclerose precoce em crianças com homocistinúria. Posteriormente, a infusão de homocisteína em animais de laboratório confirmou a rápida formação de lesões vasculares típicas. A confirmação da hiper-homocisteinemia, como FR para doença arterial, veio através dos estudos clínicos, mostrando associação com doença vascular periférica, AVC e coronariopatia^{80,81}.

Alguns agentes infecciosos, como a bactéria *Clamydia pneumoniae*, e certos vírus foram aventados como possíveis agentes etiológicos^{83,84}. De fato, ainda não está claro se são agentes causadores ou simplesmente coincidem e/ou agravam o processo já em andamento. Portanto, a questão fatores de risco ainda se presta à discussão. Aliás, em 1981, Hopkins e Williams⁸⁵ enumeraram 246 "candidatos a fatores de risco". Hoje, talvez outros mais possam ser agregados.

Uma observação significativa tem sido a do agrupamento dos FR. Assim, é muito frequente a combinação de estresse com tabagismo e/ou hipertensão no mesmo indivíduo; de sedentarismo, obesidade e hipercolesterolemia ou qualquer outra combinação. Isto tem grande importância, porque o risco para eventos coronários aumenta, não de maneira aditiva simples, mas em progressão geométrica.

Síndromes clínicas na insuficiência coronária

Estudos de necropsia em crianças e adolescentes⁸⁶, em soldados que participaram das guerras da Coréia^{87,88} e do Vietnam⁸⁹ e em adultos com idade aproximada de 25 anos, vítimas de morte violenta⁹⁰, indicam claramente que a aterosclerose coronária começa na adolescência e suas alterações iniciais remontam à infância. No entanto, suas manifestações clínicas só aparecem na idade adulta, mais freqüentemente, a partir da 4ª década de vida. Conclui-se que a doença apresenta longo período de evolução silenciosa, antes da manifestação de IC clínica, assumindo várias formas que incluem:

a) Angina estável - caracteriza-se por ataques anginosos repetidos, que podem evoluir por meses ou anos. A isquemia é desencadeada por aumento de MVO₂, classicamente devido a esforço físico ou emoções. É aliviada pelo repouso ou com o uso de vaso dilatadores. O limiar para angina pode variar. Quando a função ventricular é normal, o que não é infreqüente, é compatível com qualidade de vida aceitável.

b) Insuficiência cardíaca - a insuficiência cardíaca associada à DAC deve-se essencialmente a duas condições: miocardiopatia isquêmica e acinesia/discinesia (aneu-

risma) do VE. A miocardiopatia isquêmica é a disfunção ventricular com hipocontratilidade difusa e dilatação de origem isquêmica. Pode ser consequência da substituição por fibrose de regiões submetidas a múltiplos, pequenos infartos, ou da disfunção miocárdica global por isquemia crônica e hibernação. O estado de hibernação miocárdica⁹¹⁻⁹³ tem grande importância prática, pois indica a presença de isquemia persistente com miocárdio viável e, portanto, passível de recuperação pela restauração do fluxo sanguíneo.

O outro segmento de portadores de insuficiência cardíaca secundária à doença coronária são os pacientes com acinesia ou aneurisma de ventrículo. Trata-se de disfunção mecânica segmentar do ventrículo secundária a infarto. Quando extenso, o aneurisma acaba produzindo disfunção dos segmentos normais, não infartados, causando IC crônica. Causam profundas alterações da geometria ventricular, sendo origem também de arritmias ventriculares.

c) Isquemia silenciosa (IS) - é detectada em cerca de 3% dos indivíduos da população normal e em 30% dos pacientes assintomáticos após sofrerem infarto do miocárdio^{94,95}. Praticamente todos os pacientes com angina apresentam episódios numerosos de isquemia sem dor e esses correspondem de 75% a 92% da carga isquêmica total. Pode ser diagnosticada por teste ergométrico (TE) e o Holter. O prognóstico depende principalmente do tamanho da área de risco. A IS é particularmente importante, porque os pacientes não possuem o mecanismo clássico de alarme isquêmico: a dor. Assim, podem incorrer, inconscientemente, em grave risco. Por isso, é causa de morte súbita (MS) em muitos casos.

d) Isquemia coronária aguda - engloba os quadros de angina instável, o infarto não-Q e o infarto com onda Q. Está relacionada aos fenômenos de rotura de placa de atherosclerose e superposição de trombose nesses locais. Trombosse de curta duração ou com oclusão parcial da artéria se associam com quadros de angina instável; trombose mais persistente, e oclusivas totais com o infarto do miocárdio. Tanto podem ocorrer em pacientes com história de angina pregressa, como podem ser a primeira manifestação de DAC.

e) Morte súbita - como a própria denominação já indica, a MS é evento que, se deixado à evolução natural, leva o paciente à morte, fato nem sempre observado nas outras formas de isquemia aguda. É responsável por aproximadamente 1/3 das mortes por DAC. Pode ser devida a arritmias malignas primárias, como taquicardia ventricular, degenerando em fibrilação ventricular ou fibrilação ventricular associada a isquemia aguda⁹⁶.

Por fim, convém salientar que na DAC não existe uma relação precisa entre sintomas anginosos e extensão do comprometimento coronário ou a função ventricular. Com certa frequência, encontram-se pacientes com angina recente, com atividades físicas praticamente normais até o início dos sintomas, e nos quais a coronariografia revela lesões bi ou tri-arteriais importantes. É evidente que essas lesões se desenvolveram muito antes dos sintomas. Por outro lado, a função mecânica ventricular pode ser pouco alterada ou mesmo inteiramente normal. Isto se explica por que a isquemia é segmentar ou por que a circulação colateral permite a

compensação natural da obstrução coronária. Assim, certos pacientes com graves lesões coronárias podem manter atividades físicas praticamente normais por longo tempo. Quando porém há sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca, isso corresponde a importante disfunção ventricular.

Doença coronária em mulheres - No sexo feminino as manifestações de DAC são mais tardias que nos homens, cerca de 10 anos⁹⁷, o que é atribuído ao efeito protetor dos hormônios femininos durante a fase reprodutiva da mulher, já que não se encontra diferença na prevalência dos fatores de risco, mesmo tipo de lesão⁹⁸. No entanto, a gravidade dos quadros clínicos não é diferente entre os sexos. Na verdade, há sugestões de que a evolução pós-IAM seja pior nas mulheres que nos homens⁹⁹. Porém, análises mais cuidadosas revelaram que essa pior evolução se deve principalmente a fatores outros, como idade mais avançada e diabetes, e não propriamente ao sexo feminino¹⁰⁰, em si.

No geral, porém, a doença cardiovascular é a causa mais importante de morte na mulher, superior mesmo à soma da mortalidade por cânceres ginecológicos, como cânceres de útero, mama e ovário^{101,102}. Por isso, a investigação da DAC na mulher não pode diferir daquela realizada nos homens, pois a doença implica evolução ou prognóstico semelhante em ambos os sexos.

Prognóstico

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Os estudos randomizados de comparação entre tratamentos clínico e cirúrgico demonstraram o valor incontestável da fração de ejeção (FE) no prognóstico de DAC¹⁰³⁻¹⁰⁵. Assim, em pacientes tratados clinicamente no estudo CASS¹⁰⁶, a sobrevida em quatro anos foi 92% para FE ≥ 50%, 83% para FE 35-49%, mas apenas 57% se a FE era < 35%. Hueb e col¹⁰⁶, também, em pacientes

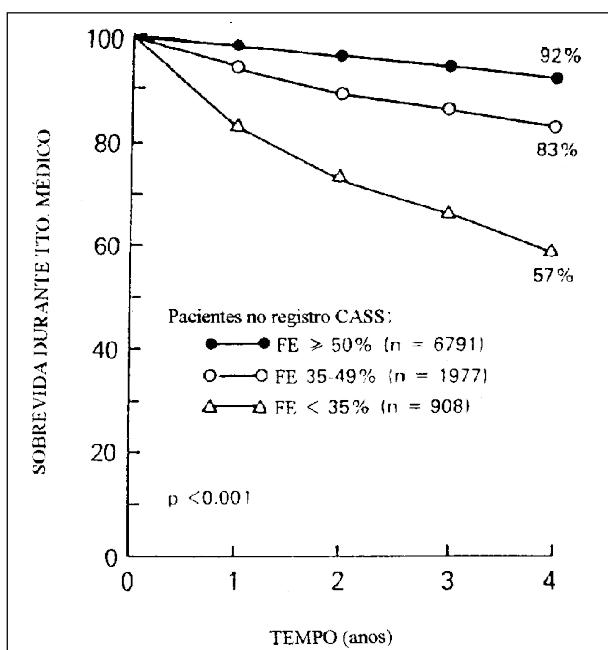


Fig. 2 – Relação sobrevida e fração de ejeção em pacientes tratados clinicamente no estudo CASS (reproduzido com permissão¹⁰⁶).

pouco sintomáticos com função ventricular preservada que haviam recusado cirurgia encontraram resultados semelhantes àqueles do estudo CASS. Portanto, a FE deve sempre ser quantificada quando se pretende estabelecer o prognóstico da DAC. A figura 2 ilustra a relação FE vs sobrevida.

Anatomia coronária - Em geral, quanto maior o número de artérias com lesões críticas, pior o prognóstico a longo prazo^{103,104}. Por outro lado, o Estudo Randomizado Europeu para Doença Coronária¹⁰⁵ revelou que as lesões críticas (>50%) no tronco da coronária esquerda ou a presença de lesões proximais nos dois grandes ramos da coronária esquerda, o interventricular anterior e circunflexo acompanhados de lesão em coronária direita apresentam maior mortalidade que outros subgrupos e essa era reduzida com a revascularização miocárdica. Posteriormente, o estudo CASS em pacientes pouco sintomáticos e portadores de lesões uni, bi ou triarteriais, revelou baixa mortalidade quando acompanhadas de boa função ventricular, FE>45% na ventriculografia contrastada ou por radioisótopos.

Além de prognóstico, o conhecimento da anatomia coronária é hoje fundamental para a eleição da forma mais adequada de tratamento clínico ou revascularização por angioplastia ou cirurgia. Não só o conhecimento das lesões localizadas é importante, bem como a caracterização dos leitos distais e da presença de circulação colateral são elementos valiosos para as decisões da conduta.

Área de risco - É a área do miocárdio a ser atingida pela isquemia no caso de oclusão coronária. O conhecimento da anatomia coronária ou da extensão e intensidade da isquemia na cintilografia miocárdica com uso de talium-201m ou SESTAMIBI-Tec99m permite-nos quantificá-la⁹³. Porém, é importante analisar também as áreas não isquêmicas, visto que são responsáveis pela adaptação ventricular quando ocorre oclusão coronária. Está bem demonstrado que áreas de risco maiores implicam em pior prognóstico¹⁰⁸.

Estado eletrofisiológico - A ocorrência de arritmia ventricular freqüente, i.e., mais de 30 extra-sístoles ventriculares por hora, a taquicardia ventricular recorrente, a presença de potenciais de baixa voltagem na porção final do complexo QRS no eletrocardiograma (ECG) de alta resolução, em pacientes portadores de aneurisma de VE ou de disfunção ventricular esquerda, têm associação com maior incidência de morte cardiovascular e da MS^{109,110}.

Idade - Na DAC crônica, a influência da idade não é simples. De um lado, observações do estudo CASS demonstraram maior taxa de sobrevida em sete anos entre os jovens (84% vs 75% para homens e 90% vs 77% para mulheres)¹¹¹. No entanto, a doença é, em termos relativos, mais grave e de pior prognóstico em jovens; talvez por que nesta faixa etária há maior prevalência de dois FR importantes: o tabagismo e a história familiar para DAC. Observação feita no estudo brasileiro MASS¹¹², que avaliou a influência do tratamento medicamentoso, da angioplastia e da cirurgia em portadores de lesão crítica no ramo interventricular anterior

da coronária esquerda, revelou grande taxa de progressão das lesões não críticas nos pacientes mais jovens, que em sua maioria tornaram-se portadores de lesões triarteriais ao final de três anos de estudo. Já no IAM, a idade avançada é fator de mau prognóstico (GISSI-2)¹¹⁰.

Diagnóstico

A história clínica pode oferecer preciosas informações para o diagnóstico de DAC. Queixas de dores anginosas, fadiga, dispneia e palpitações são as mais comuns. A angina típica tem grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. Assim, os fatores desencadeantes, os fatores de alívio, sua duração e localização e irradiação são características indispensáveis no seu diagnóstico. A angina típica está associada a doença coronária em 90% dos homens >55 anos e em 80% das mulheres nessa mesma faixa etária^{112a}. Quando a dor apresenta algumas, mas não todas as características clássicas, é denominada angina atípica e está associada a doença coronária em 50% dos pacientes >50 anos. Por outro lado, equivalentes anginosos múltiplos são amplamente conhecidos. Além disso, não se deve esquecer da IS, na qual o paciente pode ser totalmente assintomático. A história familiar deve incluir história de infarto e MS, em homens parentes de 1º grau, em idade <55 anos e de mulheres de mesmo grau de parentesco <65 anos. Hábitos de vida podem indicar FR significativos. Por outro lado, o exame físico, via de regra, pouco contribui para o diagnóstico. A não ser em situações de insuficiência cardíaca, notabiliza-se apenas por ser normal, o que contrasta ironicamente com situações potencialmente letais.

Exames não invasivos - Aqui não serão discutidos aspectos técnicos, e sim peculiaridades diversas de maior interesse para o médico cardiologista em geral.

Eletrocardiograma de repouso - Na maioria dos portadores de IC está dentro da normalidade. No entanto, a presença de áreas inativas, que sugerem infarto antigo, ondas T invertidas, infradesnívelamento do segmento ST e sobrecarga ventricular esquerda estão associadas a maior incidência de mortalidade cardiovascular a longo prazo¹¹³. A presença de extra-sístoles, principalmente aquelas de origem ventricular podem sugerir doença coronária. Distúrbios de condução tanto atrioventriculares como os fasciculares podem ocorrer, contudo são inespecíficos para a detecção de doença coronária.

Teste ergométrico - Por seu baixo custo, simplicidade, sensibilidade e especificidade e valor prognóstico, respeitada a prevalência da doença coronária no grupo populacional a ser testado, é exame de grande utilidade no rastreamento e estratificação da doença aterosclerótica da coronária com excelente grau de confiabilidade¹¹⁴. A interpretação do TE deve incluir a análise não só do ECG, mas também, das variáveis hemodinâmicas e clínicas. Está indicado no rastreamento de DAC em casos de suspeitos e, como método de triagem, em indivíduos que vão iniciar programas de exercícios físicos ou em portadores de FR. Assim, prenuncia

mau prognóstico quando positivo em cargas baixas, quando a PA não se elevar adequadamente e a tolerância ao esforço for menor que 6min.

Radioisótopos - A versatilidade dos radioisótopos permite seu uso na detecção de isquemia, fibrose e na avaliação da função mecânica do VE. A cintilografia com talium-201 ou SESTAMIBI-Tc99m por sua alta especificidade, sensibilidade e valor preditivo positivo e negativo é considerada exame fundamental para afastar presença de doença coronária⁹³. Defeitos de captação fixos sugerem áreas de fibrose predominante, enquanto defeitos reversíveis sugerem processo isquêmico e viabilidade das células miocárdicas. As alterações do equilíbrio entre oferta e demanda de O₂, que permitem a indução de isquemia e avaliação de viabilidade podem ser desencadeadas tanto por exercício quanto por fármacos, como o dipiridamol. As técnicas de reinjeção de contraste, a leitura tardia e os cortes tomográficos contribuem muito para aumentar a capacidade analítica do método¹¹⁵. Além disso, permite avaliar a extensão da área em risco. Isto como se sabe tem grande valor prognóstico, pois quanto maior a área pior o prognóstico.

O uso da deoxifluoroglicose, com flúor radioativo, de ácidos graxos de cadeia longa, com C14 ou de amônia marcada permitem avaliar a integridade do metabolismo celular, a presença de isquemia, e a quantificação do fluxo coronário residual em áreas hipocontráteis ou acinéticas nutritivas por coronárias com lesões críticas⁹³. Atualmente há softwares de computador que permitem aferir simultaneamente a presença de isquemia, os volumes ventriculares e a contração segmentar ventricular. Sem sombra de dúvida, é método de incomensurável valor. As únicas restrições atribuíveis são quanto ao custo e disponibilidade.

Ecocardiograma no repouso e com estresse físico ou farmacológico - O ecocardiograma no repouso tem considerável aplicação no diagnóstico e na determinação não invasiva do prognóstico da doença aterosclerótica coronária¹¹⁶. Permite detectar alterações segmentares de espessura e motilidade (áreas hipocinéticas, acinéticas ou aneurismáticas) que são características da DAC, além de permitir avaliar os volumes e a massa ventricular e, ainda, a FE, essa de reconhecido valor prognóstico.

Porém, foi o uso de estresse físico, ou mais apropriadamente, o estresse farmacológico^{116a} que abriu grande perspectiva para a ecocardiografia. Ao se administrar dobutamina em doses crescentes (até 40µg/kg/min) pode se desencadear três respostas: melhora progressiva da contração, melhora inicial seguida de piora e, finalmente, piora progressiva^{116b}. A resposta que se considera típica da presença de isquemia com viabilidade presente em áreas hipocinéticas é a melhora inicial seguida de piora da contratilidade. Contudo, a falta de janela adequada, que é mais comum na faixa etária dos portadores de doença coronária, pode impedir sua realização ou comprometer sua qualidade técnica. O exercício físico também pode ser usado para provocar isquemia, contudo aumento da movimentação do tórax,

tanto pela hiperpnéia como pelo exercício, dificulta a realização do exame.

Ecocardiograma com uso de microbolhas - O desenvolvimento de microbolhas estáveis, não relacionadas à ocorrência de embolias sistêmicas e que refletem os raios de ultra-som, criando contraste em relação ao sangue e tecidos vizinhos, prenunciam uma nova era de diagnóstico e determinação da isquemia e função ventricular de modo não-invasivo¹¹⁷. No mesmo procedimento, as bolhas intracavitárias possibilitam a realização de ventriculografia contrastada e aquelas nos vasos intratissulares, a perfusão miocárdica. O empecilho técnico ao seu uso é a pouca disponibilidade comercial das microbolhas, maior número de pacientes com tórax inadequado para o exame na faixa etária a ser investigada e a baixa especificidade para defeitos de perfusão em parede lateral. Espera-se rápido desenvolvimento técnico nesta modalidade, o que ampliará o uso do método.

Cinecoronariografia – É o exame definitivo para se estabelecer o diagnóstico de atherosclerose obstrutiva da coronária; também permite avaliar a função ventricular. Deve ser indicada quando se tem razoável suspeita de doença coronária, para esclarecimento de dores precordiais de possível origem isquêmica, para se estabelecer o prognóstico, e sempre que se considerar que alguma forma de intervenção, seja por cateter ou cirurgia, possa ser contemplada. Nunca é demais salientar que se trata de exame invasivo, que apesar de ser de baixo risco, podem ocorrer complicações graves como embolias sistêmicas, dissecções arteriais, fibrilação ventricular e morte. A partir dos estudos que relacionaram o grau de estenose com o desencadeamento de isquemia demonstrou-se que lesões a partir de 70% correlacionaram-se com a redução da reserva de fluxo coronário. Além disso, certas características das lesões podem ser apreciadas. Segundo Ambrose e col¹¹⁸, as lesões podem ser concêntricas, excêntricas do tipo I (estreitamento assimétrico com bordas lisas e pescoço largo) e excêntrica do tipo II (assimétrica com pescoço estreito ou bordas irregulares ou ambos). As lesões mais encontradas em pacientes com angina instável são as excêntricas do tipo II. Estas, portanto, são lesões mais propensas à instabilidade. A presença de lesão >50% em tronco ou a presença de lesões proximais >70% nos três ramos principais, essas últimas na presença de disfunção sistólica do VE, são indicadores de pior prognóstico com o tratamento clínico isolado.

Contribuições importantes para a compreensão da fisiopatologia da doença coronária foram os estudos da vasoconstricção coronária dependente do endotélio, observadas durante a coronariografia. Assim, documentou-se vasoconstricção paradoxal, após a administração de acetilcolina, em segmentos com estenose e pré-estenótico¹¹⁹, com irregularidades ou angiograficamente normais em portadores de atherosclerose coronária.

Ressonância magnética - Em dois aspectos a ressonância tem sido aplicada na avaliação de portadores de

doença aterosclerótica coronária: estudo metabólico celular e da forma e função cardíacas¹²⁰. A análise espectrográfica dos compostos de fósforo permite medir a relação entre os depósitos celulares de fosfocreatina e ATP. Assim, na isquemia miocárdica há redução do pico da fosfocreatina e em regiões de fibrose ausência de ambos. Este método é limitado por ser aplicado somente na parede anterior, já que em outras posições a presença de musculatura torácica, com alto conteúdo desses compostos, passa a ser a principal fonte do espectro captado. Para o estudo da forma e função cardíacas são obtidas na fase de relaxamento T1 ou anatômico imagens sincronizadas com o ciclo cardíaco e se obtém ventriculografia de alta fidelidade. Mais recentemente, a avaliação não invasiva das coronárias pelo uso da tomografia helicoidal¹²¹ começa a ser usada como maneira conveniente de detecção de atherosclerose coronária, contudo o método ainda não é de aplicação clínica rotineira.

Tratamento

As grandes opções para o tratamento da DAC incluem o tratamento clínico/medicamentoso, a angioplastia e a revascularização cirúrgica. Evidentemente, o tratamento clínico aplica-se sempre, visto que nem ATC nem revascularização cirúrgica interferem no processo metabólico da doença básica.

Tratamento clínico

Nitratos - Os nitratos são pré-drogas que necessitam ser convertidos em NO, nas células endoteliais e musculares lisas¹²², para exercerem seus efeitos vasodilatadores. Sua ação básica é o relaxamento da musculatura lisa dos vasos. Sua disponibilidade nas formas venosa, oral, sublingual e transdérmica os tornam especialmente versáteis. Sua ação vasodilatadora tem início rápido, sendo de menor duração nas artérias do que nas veias, onde perdura por horas. Atuam por vários mecanismos: redistribuem o fluxo coronário preferencialmente para as zonas miocárdicas hipoperfundidas, combatem vasoespasmo, diminuem o retorno venoso, a pré-carga, a tensão na parede ventricular e, portanto, reduzem o MVO₂; agem também como antiagregantes plaquetários. São excelentes para o tratamento da angina estável e instável, IS, miocardiopatia isquêmica e angina pós-IAM. Seus efeitos colaterais mais indesejáveis são cefaléia e hipotensão; esta última mais comum e preocupante entre idosos. Deseitos de ventilação/perfusão pulmonares e metemoglobinemia também foram relatados, porém sua importância clínica é questionável.

Importantes características são o desenvolvimento da tolerância medicamentosa e a recuperação da ação em curto intervalo de tempo¹²³. Para impedir a tolerância medicamentosa, recomenda-se deixar “intervalos livres” de 12h a cada 24h. Apesar de sua comprovada ação no alívio, prevenção de sintomas isquêmicos e aumento na tolerância ao exercício físico ainda não foi demonstrada redução da mortalidade com o uso de nitratos¹²⁴.

Betabloqueadores - Agem antagonizando os efeitos da estimulação dos receptores beta por catecolaminas. Duas grandes classes de receptores são conhecidos: β_1 e β_2 . Os receptores β_1 predominantemente cardíacos, quando estimulados, respondem com aumento da freqüência cardíaca (FC), da contratilidade e da condução A-V, liberam renina pelas células justa-glomenulares do rim e induzem lipólise em adipócitos. A estimulação dos receptores β_2 causa broncodilatação, vasodilatação e glicogenólise.

Bloqueando a ação de catecolaminas, os betabloqueadores são eficientes drogas para o tratamento de angina, essencialmente porque reduzem o MVO₂, devido à diminuição da FC. Isto também aumenta o período diástolico, aumentando o período de perfusão coronária. Igualmente demonstrou-se que, embora os betabloqueadores diminuam o fluxo coronário total, melhoram a perfusão endocárdica, favorecendo portanto a região miocárdica mais atingida pela isquemia. São também medicamentos muito eficientes para o tratamento da HA e arritmias dependentes da ação simpática. Demonstrou-se, além disso, que reduzem MS e reinfartos pós-IAM¹²⁵. Também reduzem aumentos da pressão e da FC durante esforço. Por isso, são especialmente úteis em angina de esforço. Seus efeitos indesejáveis, porém, podem ser verdadeiramente limitantes: fraqueza, alterações do sono e humor, disfunção sexual com impotência e ejaculação retrógrada, broncoespasmo, insuficiência circulatória periférica, precipitação de insuficiência cardíaca e indução ou acentuação de bloqueios cardíacos, intensificação de hiperglicemia induzida por insulina.

Bloqueadores cardiosseletivos, como atenolol e metoprolol, agem preferencialmente sobre receptores β_1 , tendo menores efeitos sobre β_2 ; assim, reduzem MVO₂ com menos efeitos sobre brônquios, circulação periférica ou glicogenólise. Por outro lado, os não-seletivos, como propranolol e nadolol, bloqueiam receptores β_1 e β_2 . A cardiosseletividade, porém, é relativa do ponto de vista clínico.

Alguns betabloqueadores também causam vasodilatação, como o labetalol, carvedilol e bucindolol^{126,127}. Carvedilol, em particular, tem mostrado efeitos benéficos em ICC, parcialmente por esse motivo. Por outro lado, o sotalol tem significativo efeito antiarrímico (tipos classes II e III) e, assim, é útil para tratamento de angina associada a arritmias ventriculares.

A tolerância individual aos betabloqueadores pode variar bastante. Assim, metoprolol e propranolol podem causar efeitos muito acentuados (intensa bradicardia) em certas pessoas, conhecido como “metabolizadores pobres”; isto se deve a um polimorfismo genético particular que afeta $\pm 10\%$ da população branca. Por isso, é sempre recomendável começar terapêutica com doses baixas destas substâncias. Ainda quanto a metabolismo, betabloqueadores, especialmente propranolol, podem aumentar triglicírides e diminuir HDL, não alterando porém o LDL. Isto deve ser considerado quando se medicam pacientes com DAC e dislipidemia¹²⁸.

Antagonistas dos canais de cálcio - Íons Ca⁺⁺ são indispensáveis para a contração do músculo cardíaco e do músculo liso vascular. Os bloqueadores de Ca⁺⁺ representam um grupo heterogêneo de substâncias que bloqueiam o movimento dos íons Ca⁺⁺ pelos canais lentos das membranas celulares em células cardíacas e da musculatura lisa. São classificados em três classes fundamentais: dihidropiridinas, cujo protótipo é a nifedipina; fenilalkilaminas, das quais verapamil é o protótipo, e benzotiazepinas, das quais diltiazem é o protótipo. Fenilalkilaminas também retardam a recuperação do canal, e por isso deprimem os marcapassos cardíacos e a condução do estímulo elétrico. Assim, tem efeitos antiarrítmicos também. Isto não ocorre com as dihidropiridinas e, portanto, estas praticamente não afetam o sistema de condução. Produzindo vasodilatação coronária e sistêmica, aumentam a oferta de oxigênio ao miocárdio e diminuem o MVO2 por redução da resistência periférica e do estresse sistólico¹²⁹. A ação dilatadora coronária é especialmente importante na angina espástica ou com limiar variável. Ao bloquear a entrada do Ca⁺⁺ tem efeito inotrópico negativo; o que é, porém, contrabalanceado pela estimulação simpática induzida pela hipotensão. Nifedipina tem maior efeito vasodilatador sistêmico que verapamil e diltiazem. Nifedipina reduz principalmente a pressão sistólica, assim, seu efeito benéfico deve-se à redução da pós-carga e também ao aumento do fluxo coronário. Formulações de ação rápida têm sido responsabilizadas por aumento de eventos cardiovasculares, mas isto, não se aplica às formulações de liberação lenta da droga.

Por outro lado, verapamil reduz a FC e a contratilidade miocárdica. Assim pode causar redução do DC e insuficiência cardíaca, em pacientes com disfunção ventricular, enquanto naqueles com função normal é bem tolerado. É contra-indicado em pacientes com doença do nó sinusal e na doença do nódulo atrioventricular.

Diltiazem tem ações intermediárias entre nifedipina e verapamil. É um vasodilatador sistêmico, mas também pode aumentar o fluxo coronário, sua ação depressora sobre a função cardíaca é menor que a do verapamil. Além de ser muito eficiente como droga antianginosa, produz poucos efeitos colaterais indesejáveis. Quando administrado na fase aguda do infarto do miocárdio reduziu a mortalidade, exceto na presença de disfunção ventricular, condição em que houve aumento da mesma¹³⁰.

Antagonistas do Ca⁺⁺ de “segunda geração”¹²⁹ (nicardipina, isradipina, amlodipina e felodipina) são derivados da dihidropiridina. Em geral tem maior ação vasodilatadora periférica que os da “primeira geração”. A amlodipina tem início de ação lenta e meia-vida longa (36h); causa importante vasodilatação periférica e coronária, sendo especialmente útil em casos de hipertensão e angina. Tem sido usada mesmo em insuficiência cardíaca, mas nesta condição seu papel não está bem definido.

Foi demonstrado experimentalmente e em homens, que antagonistas do Ca⁺⁺ podem ter efeito antiaterogênico^{131,132}. Novas lesões coronárias foram menos freqüentes em pacientes tomando nifedipina do que em controles. Porém, esta

ação necessita ainda maiores comprovações. Apesar dos efeitos benéficos comuns a todos os antagonistas do Ca⁺⁺, não se demonstrou diminuição da mortalidade cardiovascular com seu uso prolongado.

Os antagonistas dos canais de cálcio têm uso amplo em pacientes submetidos a anastomoses coronárias com condutos arteriais, para evitar espasmos dos enxertos e após a realização de angioplastias de coronárias e nos pacientes com contra-indicação para o uso de betabloqueadores. Os efeitos colaterais indesejáveis mais comuns são edema de membros inferiores, cefaléia, obstipação intestinal, dispesia e, mais raramente, hipertrofia gengival.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina previnem a conversão da angiotensina I a II na circulação. Suas ações hemodinâmicas se devem à vasodilatação arterial, aumentando DC; têm também ações no leito venoso e arterial pulmonar diminuindo a pré-carga, efeitos que influenciam de modo favorável o remodelamento cardíaco após o infarto^{133,134}. O uso dessa classe de medicamentos revelou seus benefícios na fase aguda de infartos extensos, pois previnem a dilatação ventricular e diminuem a mortalidade, tanto por insuficiência cardíaca como por MS. Em teoria, o bloqueio do sistema renina-angiotensina nos locais de lesão de aterosclerose tem influência benéfica na evolução das lesões, pois a angiotensina, além de vasoconstritora potente, é um fator de crescimento para células musculares lisas¹³⁵. Assim, seu emprego é útil em casos de angina com insuficiência cardíaca ou HA. Seus efeitos colaterais principais incluem: tosse seca, por aumento da meia vida da bradicinina na árvore brônquica; e a hipotensão pela vasodilatação provocada, principalmente, quando em associação com outras drogas hipotensoras.

Ácido acetilsalicílico - As plaquetas desempenham papel importante no desencadeamento de episódios coronários agudos e no crescimento das lesões ateroscleróticas, (ver evolução da placa). Entre os estímulos à agregação plaquetária está a produção de tromboxane A2 pelas próprias plaquetas. O ácido acetilsalicílico bloqueia a sua formação por interferir na sua síntese, a partir do ácido araquidônico, e interfere pouco na produção da prostacolina pelas células endoteliais¹³⁶.

O ácido acetilsalicílico por atuar no mecanismo chave da formação e crescimento do trombo intra-arterial é capaz de reduzir o número de eventos fatais e não fatais em portadores de doença coronária¹³⁷ e hoje é parte integrante fundamental da terapêutica na DAC. Outras medicações antiplaquetárias são a sulfinpirazona, a ticlopidina e a pentoxifilina. O grande problema com antiplaquetários, principalmente o ácido acetilsalicílico são os sangramentos que podem causar importantes hemorragias, incluindo AVCs. Portanto, as drogas devem ser usadas com muito cuidado em indivíduos propensos a tais fenômenos.

As drogas mais modernas são os bloqueadores da glicoproteína IIb/IIIa, que é a via final comum da ação da plaquetas na formação do trombo. Os estudos dessas drogas foram realizados em síndromes agudas¹³⁸⁻¹⁴². Contudo, o

papel dos agentes orais no tratamento da Insuficiência Coronária Crônica ainda está para ser estabelecido.

Finalmente, devemos mencionar que em muitos pacientes a terapia combinada incluindo todas as medicações citadas é necessária para o controle dos sintomas, mas seu uso deve ser sempre individualizado.

Tratamento da doença de base - O tratamento da doença básica, ou seja, da aterosclerose, implica em profundas alterações no estilo de vida das pessoas que apresentam fatores de risco conhecidos e modificáveis. Assim, é pacífico que HA, sedentarismo, estresse emocional, tabagismo ativo e passivo, dislipidemias e obesidade devem ser controlados. Exercícios físicos moderados e contínuos devem ser encorajados. Porém, diferentemente de outras medidas para controle de fatores de risco, exercícios impróprios ou além da tolerância individual podem precipitar acidentes coronários agudos. Portanto, devem ser adequados individualmente com base em parâmetros fisiológicos, elétricos e hemodinâmicos. Já a dieta recomendada visa menor ingestão de gorduras animais, e da preferências a frutas, legumes e vegetais. A influência do controle global dos fatores de risco foi avaliada no estudo SCRIP¹⁴³, nos EUA. No SCRIP (*The Stanford Coronary Risk Intervention Project*), pacientes foram submetidos por quatro anos ao controle global dos fatores de risco, tendo sido possível controlar todos, exceto o uso de fumo. Ainda assim, observaram-se menores taxas de aparecimento de novas lesões coronárias na cine entre os controlados em relação aos não controlados. A diminuição da ingestão de gordura foi o que melhor se correlacionou com o efeito benéfico.

Um ponto importante na prevenção de aterosclerose foi detectado no estudo EUROASPIRE¹⁴⁴; demonstrou-se que, apesar da grande prevalência de fatores de risco modificáveis e de influência genética, em apenas 21% dos casos os parentes dos pacientes foram rastreados para fatores de risco de doença coronária, sugerindo que as medidas preventivas são ainda imperfeitas e necessitam de aprimoramento.

Porém, a maior contribuição para o controle da aterosclerose e suas manifestações foi dada por intervenções que reduzem o colesterol plasmático. Dentre estas, as estatinas foram os primeiros medicamentos que levaram a grande redução da hipercolesterolemia com boa tolerância a longo prazo pela maioria dos pacientes. Vários estudos clínicos mostraram que o tratamento da hipercolesterolemia, intensa ou moderada, reduz eventos coronários, mortalidade coronária, mortalidade global, hospitalizações e necessidade de angioplastia ou cirurgias de revascularização. Esses achados se aplicam igualmente a homens e mulheres, diabéticos e não diabéticos, fumantes e não fumantes, pacientes idosos ou mais jovens^{145,146}. Mais ainda, estudos angiográficos documentaram diminuição da progressão das lesões, menor aparecimento de novas lesões e mesmo regressão de lesões em alguns pacientes¹⁴⁷. Significativas alterações na vasomotricidade arterial também ocorreram com o tratamento; mais ainda, essa melhoria pode ser obtida com apenas 1 mês do uso de estatina¹⁴⁸. Isto sugere que o tratamento hipolipemiante talvez seja indicado em síndromes agudas;

esta hipótese, no entanto, precisa ser testada. Observou-se também uma redução de 29% em AVCs entre pacientes tratados com estatinas e seguidos por mais de três anos¹⁴⁹. Mais recentemente, esses resultados foram também observados em pacientes apenas hipercolesterolemicos, mas sem DAC documentada. Em cuidadosas avaliações do uso prolongado de drogas redutoras do colesterol não se documentaram aumentos da incidência de câncer ou mortes violentas¹⁵⁰.

Nos pacientes em que a hipertrigliceridemia é a alteração preponderante, acompanhada ou não de hipercolesterolemia ou de baixos níveis de HDL-colesterol, a indicação do hipolipemiantre recai sobre os fibratos (benzafibrato, gemfibrozil, fenofibrato e etofibrato) que reduzem triglicírides, aumentam HDL-colesterol e reduzem em quantidade menor a colesterolemia. Seu uso em portadores de doença coronária foi acompanhado de redução da mortalidade cardiovascular¹⁵¹. Portanto, o tratamento da dislipidemia tem papel essencial no controle da DAC.

Antioxidantes e vitaminas

Como o estresse oxidativo é importante na fisiopatologia da aterosclerose¹⁵², e antioxidantes, experimentalmente, protegem contra essas alterações, pensou-se que tais substâncias fossem úteis na clínica também. Dietas ricas em substâncias antioxidantes, como o beta caroteno, o alfa tocopherol (vitamina E) e o ácido ascórbico (vitamina C), são encontradas em populações com baixa incidência de aterosclerose coronária, apoiando portanto a hipótese oxidativa¹⁴⁷. Contudo, apenas um estudo randomizado, o CHAOS¹⁵³, demonstrou que a vitamina E é capaz de reduzir a incidência de novos eventos, especificamente IAM não fatal. Assim, a dieta em que essas substâncias estejam presentes é considerada mais importante que a suplementação.

Os flavonóides, substâncias presentes no suco de uva, no vinho tinto e em outras frutas avermelhadas, têm ação antiinflamatória e antioxidante e, em vários estudos, demonstraram ser capazes de reduzir a incidência de lesões da aterosclerose¹⁵⁴. O probucol é hipolipemiantre compoderosa ação antioxidante e demonstrou ser capaz de diminuir a aterosclerose em animais de experimentação¹⁵⁵ e a reestenose coronária após angioplastia¹⁵⁶. A demonstração clínica inquestionável do efeito benéfico dos antioxidantes no tratamento da DAC, porém, aguarda ainda novos dados. Estudos específicos encontram-se em andamento.

Estrógenos

A evidência epidemiológica de menor prevalência e incidência de aterosclerose coronária em mulheres no período reprodutivo da vida e do aumento no período da menopausa e climatério, os efeitos benéficos do uso crônico de estrogênios no perfil lipídico e da recuperação da vasodilação dependente do endotélio na administração aguda de estrógeno, levaram ao desenvolvimento de estudos para comprovar sua utilidade e segurança em mulheres no climatério. Porém, o estudo mais recente, cuidadosamente con-

trolado, o HERS¹⁵⁷, não demonstrou que o uso de 0,625mg de estradiol e 2,5mg de progesterona reduzisse a incidência de eventos coronários. Ao contrário, foi acompanhado de aumento deles no primeiro ano, só os reduzindo nos anos subsequentes; além disso, foi acompanhado por aumento de três vezes no risco de fenômenos tromboembólicos e na litiasi biliar. Portanto, seu emprego para fins específicos do tratamento de DAC não parece justificado.

Predisposição genética e tratamento da DAC

Sem dúvida a história familiar de DAC, que traduz predisposição genética à doença, é um FR de grande peso^{59,60}. Predisposição genética está presente em aproximadamente 20% dos casos de DAC. Alterações de receptores de LDL, receptores apo-E, na formação de genes de HDL, entre outras, já foram identificadas⁷⁰⁻⁷³.

O conceito fundamental que interessa aos clínicos, no que respeita ao tratamento, é que a predisposição genética não é determinante isolada da ocorrência da doença ou de sua evolução. Ou seja, fatores ambientais interagem com fatores genéticos e, em conjunto, influenciam o curso da DAC. Em consequência, mesmo indivíduos com predisposição genética para DAC devem tratar outros FR, como hipertensão, tabagismo, sedentarismo ou outros. Por outro lado, a ausência de fatores genéticos não garante imunidade contra DAC; nestes casos, fatores estritamente ambientais podem causar a aterosclerose.

Angioplastia coronária por cateter

A angioplastia coronária (ATC), em diversos estudos randomizados^{158,159}, demonstrou eficiência semelhante à cirurgia e ao tratamento clínico quanto à incidência de morte ou infarto. Em comparação à cirurgia, associa-se a maior necessidade de novos procedimentos, especialmente no primeiro ano pós-intervenção. Porém, passada a fase inicial, a evolução é muito boa. Um avanço importante foi o uso de próteses expansíveis intracoronárias, os *stents*, que aumentaram a freqüência de sucesso primário e diminuíram a incidência de reestenose, após a alta hospitalar. Hoje, foram incorporados à rotina da ATC, sendo usados em pelo menos 50-70% dos casos, em nosso meio. As indicações da ATC têm-se expandido consideravelmente; hoje, intervenções em múltiplos vasos, em pacientes com disfunção ventricular e em idosos são realizadas com grande sucesso em centros com boa experiência. Embora indicações iniciais fossem para lesões preferencialmente proximais, ≥3mm de diâmetro, com extensão <2cm e em segmentos livres de ramificação ou curvas, estas indicações vêm sendo periodicamente revisadas em função da experiência adquirida e de novos avanços técnicos. Outro ponto a ser observado, cuidadosamente, é a experiência e competência

do operador e do serviço como um todo. O problema da reestenose, que gira ao redor de 40% na ATC convencional (balão)^{158,159}, continua sem solução, apesar de inúmeras tentativas técnicas e farmacológicas. Dois estudos recentes sugerem que o antioxidante probucol¹⁵⁶ diminui significativamente a reestenose, enquanto multivitaminas não a afetam, o que parece justificar seu uso na ATC. Não há dúvida, porém, que ATC é um notável avanço no tratamento da DAC. Suas indicações devem sempre ser conjuntas entre clínico e intervencionista.

Cirurgia de revascularização miocárdica

Revacularização é amplamente indicada, de forma eletiva, em milhares de pacientes por sua comprovada redução dos sintomas e aumento das taxas de sobrevivência em certos subgrupos¹⁶⁰. Com o aprimoramento das técnicas de proteção miocárdica e dos oxigenadores, a incidência de morte e infarto do miocárdio transoperatório, em cirurgias eletivas, em pacientes sem disfunção ventricular, giram em redor de 1% e menos de 4%, respectivamente. Cirurgias em pacientes com disfunção miocárdica ou aneurismas acompanhados de acentuada diminuição da FE, a mortalidade se eleva para cerca de 6%.

Hoje, pacientes mais graves e mais idosos são operados, e apesar da redução acentuada de complicações em relação aos primeiros anos, tornaram-se contingente tão numeroso que influenciam as taxas de mortalidade global, principalmente em hospitais de referência. Procedimentos associados, cardíacos ou não, reoperações, insuficiência renal e idade >75 anos aumentam morbi-mortalidade.

Um desenvolvimento de técnica cirúrgica importante foi o uso de enxerto da artéria torácica interna que possui maior probabilidade de permanecer pérvio na maioria dos pacientes, 90% em cinco anos¹⁶¹. Enxertos arteriais múltiplos são hoje utilizados com freqüência.

O trauma operatório tem sido reduzido por táticas sem circulação extracorpórea e, mais recentemente, por cirurgias minimamente invasivas. Os resultados iniciais são encorajadores. Contudo, como em todas as novas técnicas cirúrgicas ou invasivas, existe curva de aprendizado e a menor extensão do campo operatório pode ser uma limitação ao uso mais amplo dessas novas abordagens.

A ocorrência freqüente de angina incapacitante, em pacientes com função ventricular preservada, mas sem leito coronário apropriado para a realização de pontes, levou à aplicação do laser para realização de pertuitos transmiocárdicos. Inicialmente, foram imaginados como precursores de sinusóides que levariam sangue do interior do ventrículo para dentro do miocárdio, i.e., reptilização do coração de mamífero; contudo, aparentemente sua ação principal seria estimulo a neovasogênese, nem sempre a partir do interior do coração.

Finalmente, a reconstrução geométrica ventricular proposta e sistematizada por Jatene¹⁶² tem contribuído, ainda mais, para a recuperação anatômica e funcional de ventrí-

culos com grandes áreas aneurismáticas ou discinéticas.

Sugestões de conduta prática

Em vista das informações anteriores, algumas linhas de conduta gerais podem ser sugeridas: 1) homens e mulheres em idade mediana devem se submeter a avaliação de risco para DAC, a doença tem período silencioso de evolução; 2) filhos de pacientes com DAC devem ser investigados ainda mais precocemente, de preferência na adolescência, a doença começa muito cedo e tem forte tendência familiar; 3) em presença de situações suspeitas de DAC, tais como importantes FR ou história sugestiva de angina, deve-se realizar testes não invasivos, como TE, radioisótopos, ou ecocardiograma de estresse; 4) cinecoronariografia deve ser feita quando há suspeita de DAC baseada na história clínica ou testes não invasivos. A realização da cinecoronariografia pressupõe que alguma intervenção como ATC ou revascularização cirúrgica está sendo contemplada. Por outro lado, a indicação da cinecoronariografia, poderá prescindir de exames não invasivos (TE, radioisótopos), quando a história de angina for suficientemente típica; 5) mulheres devem ser investigadas com a mesma diligência que homens, respeitadas naturalmente certas peculiaridades ligadas ao sexo; 6) a escolha da forma de tratamento deve levar em con-

sideração os conhecimentos atuais sobre a história natural da DAC, determinantes prognósticos, eficiência dos tratamentos disponíveis e condições individuais dos pacientes, como idade, doenças associadas e ocupação; 7) no caso dos tratamentos invasivos, são de fundamental importância a experiência e a competência dos serviços locais; 8) independente da forma de tratamento, é imperioso lembrar que a DAC é basicamente uma doença metabólica progressiva, cujo controle a longo prazo deve ser buscado. Informações recentes indicam que o curso natural da mesma pode ser modificado, para melhor, pelo controle dos FR.