¹ Hospital Encore, Aparecida de Goiânia, GO, Brasil.

Angina de Prinzmetal em paciente com doença arterial coronariana prévia. Revisão do tema e relato de um caso

Prinzmetal angina in a patient with previous coronary artery disease. Topic review and case report

Débora Freire Ribeiro Rocha^{1iD}, Leonardo Veloso do Amaral^{1iD}, Pedro Arthur Ferreira Borges^{1iD}, Flavio Passos Barbosa^{1iD}, Ana Cecília Campos Nogueira^{1iD}, Giulliano Gardenghi^{1iD}

DOI: 10.31160/JOTCI202129A20210001

RESUMO – A angina de Prinzmetal foi descrita originalmente como uma precordialgia que se apresentava ao repouso, associada a alterações do segmento ST no eletrocardiograma, podendo ou não cursar com isquemia, não causada por doença arterial coronariana, tendo sido posteriormente relacionada ao vasoespasmismo coronariano. Esse diagnóstico se torna especialmente desafiador em pacientes que já se submeteram a intervenções coronárias percutâneas prévias. Relatamos um caso de difícil diagnóstico de um paciente com angina de Prinzmetal com recente intervenção coronária percutânea decorrente de doença arterial coronariana.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Vasoespasmismo coronário; Angina pectoris variante

ABSTRACT – Prinzmetal angina is described as episodes of chest pain that occur at rest, associated with electrocardiographic changes in the ST-segment, which may or may not evolve to ischemia, and are not caused by coronary artery disease, having more recently been related to a coronary vasospasm. This diagnosis becomes especially challenging in patients who have already undergone previous percutaneous coronary procedures. We report a case of a patient diagnosed with Prinzmetal angina with a recent percutaneous coronary intervention due to coronary artery disease.

Keywords: Coronary artery disease; Coronary vasospasm; Angina pectoris, variant

INTRODUÇÃO

A angina de Prinzmetal, ou angina variante, foi descrita em 1959 pelo Dr. Myron Prinzmetal como uma dor torácica em aperto que, diferente da angina típica, apresentava-se ao repouso, especialmente no período noturno, por vezes acordando o paciente, que não possuía lesões coronarianas que justificassem a angina e as alterações do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). Dessa forma, esse tipo especial de angina foi posteriormente tomado como decorrente do vasoespasmismo coronariano. O vasoespasmismo coronariano é um fenômeno que pode ocorrer em pacientes com ou sem lesões ateroscleróticas coronarianas e ser focal ou difuso, às vezes com mudança de padrões no mesmo paciente,¹ além de estar envolvido em muitos cenários clínicos diferentes, como angina estável, síndrome coronariana aguda, arritmia, síncope ou morte cardíaca súbita.^{2,3}

A fisiopatologia do vasoespasmismo coronariano até hoje não foi completamente elucidada, mas acredita-se que alguns mecanismos envolvidos se relacionam à hiperreatividade das artérias e à hipercontratilidade do músculo liso coronário.⁴ As Rho-quinases estão envolvidas na regulação da contratilidade e podem desempenhar papel crucial na patogênese de espasmo da artéria coronária, ao realizarem um estímulo vasoconstritor relacionado à sensibilização ao cálcio.⁴ Isso porque o aumento do cálcio intracelular promove a hipercontração da artéria coronariana, levando ao vasoespasmismo coronário. Como os bloqueadores dos canais de cálcio impedem a entrada de cálcio nas células, explica-se sua eficácia na supressão do espasmo coronário. Uma disfunção

Com citar este artigo:

Rocha DF, Amaral LV, Borges PA, Barbosa FP, Nogueira AC, Gardenghi G. Angina de Prinzmetal em paciente com doença arterial coronariana prévia. Relato de caso. J Transcat Intervent. 2021;29:eA20210001. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202129A20210001>

Autor correspondente:

Giulliano Gardenghi
Rua Gurupi, Quadra 25,
lote 6 a 8 – Vila Brasília
CEP: 74905-350 –
Aparecida de Goiânia, GO, Brasil
E-mail: ggardenghi@encore.com.br

Recebido em:

13/2/2021

Aceito em:

21/5/2021

Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

da produção local de óxido nítrico, que é um vasodilatador potente, também foi relacionada ao vasoespasma coronariano. Observou-se, ainda, maior incidência de angina de Prinzmetal em pacientes de etnia japonesa, tabagistas ou em situações relacionadas ao uso de alguns fármacos ou drogas.⁵ O prognóstico de longo prazo dos pacientes com angina de Prinzmetal geralmente é bom, mas há relato de alguns casos de pacientes com eventos cardíacos maiores, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte cardíaca súbita.

O objetivo deste estudo é relatar um caso de difícil diagnóstico de um paciente com angina de Prinzmetal com recente intervenção coronária percutânea (ICP) prévia, associada à doença arterial coronariana (DAC).

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Urgências de Goiânia, vinculado à Plataforma Brasil, aprovou o presente estudo (CAAE: 94882318.7.0000.0033).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, hipertenso, dislipidêmico, portador de fibrilação atrial paroxística, fibromialgia, gota, com história de ICP eletiva prévias em 11 de fevereiro de 2016 e 6 de maio de 2020 devido à DAC, das quais não restaram lesões significativas. Em uso de metoprolol, clopidogrel, apixabana, atorvastatina, pantoprazol e hidralazina.

Foi admitido por quadro de precordialgia em aperto com irradiação para dorso, sendo, então, realizada dosagem de marcadores de necrose miocárdica e ECG seriados, os quais não apresentaram alterações sugestivas de IAM. O ECG da admissão apresentava ritmo sinusal e sobrecarga ventricular esquerda.

O paciente foi classificado como angina instável de moderado risco, com escore *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) igual a 4, sendo solicitada coronariografia (CATE) eletiva para avaliação.

No entanto, durante a internação em unidade de terapia intensiva (UTI), no dia 28 de outubro de 2020, o paciente apresentou episódio de angina típica de forte intensidade associada à sudorese e à palidez cutânea, sendo realizado novo ECG no momento de dor, que demonstrou taquicardia sinusal e presença de infradesnívelamento do segmento ST em parede anterosséptal (Figura 1), o qual se normalizou em ECGs posteriores.

Foi encaminhado à hemodinâmica para realização de CATE de urgência, o qual evidenciou lesão moderada de 60% no terço médio da coronária descendente anterior (DA) (Figura 2A), lesão de 60% no terço distal da coronária direita (CD) (Figura 2B), lesão de 70% na origem da coronária descendente posterior (DP) e lesão de 70% na origem da coronária ventricular posterior direita (VPD) (Figura 2C).

Nesse momento, optou-se pela não realização de ICP, pois, apesar da evidência de DAC, o exame não demonstrou lesão crítica ou placa instável que justificasse intervenção imediata. Todas as artérias apresentavam fluxo TIMI 3, e o quadro anginoso do paciente se resolveu com uso de morfina e nitroglicerina. Além disso, a evolução muito rápida dessas lesões (em um período de 7 meses), levantou a hipótese diagnóstica de vasoespasma coronariano.

Para prosseguir com a investigação do caso, foi realizada cintilografia do miocárdio, no dia 29 de outubro de 2020, para avaliação da perfusão, na qual se percebeu a presença de pequena área isquêmica na região inferior do ventrículo esquerdo (carga isquêmica de 5%), acometendo a topografia do território irrigado pela CD (Figura 3).

Figura 1. Eletrocardiograma do dia 28 de outubro de 2020 evidenciando taquicardia sinusal (frequência cardíaca de 122bpm) associada a infradesnívelamento do segmento ST em parede anterosséptal.

O teste ergométrico evidenciou a persistência do infradesnívelamento do segmento ST horizontal em DII, DIII, V4, V5, V6, CM5 de até 2,0mm, sendo sugestivo de isquemia miocárdica. Após discussão do *Heart Team*, decidimos pela realização da ICP em DP e VPD (território da CD) e pela avaliação da DA com a técnica de reserva de fluxo fracionada (FFR), devido a quadro anginoso refratário ao tratamento clínico otimizado

apresentado pelo paciente. Porém, ao injetar o contraste nas coronárias descritas, observamos o desaparecimento dessas lesões (Figuras 4A e 4B), concluindo-se, dessa forma, tratar-se de vasoespasma coronariano, sem necessidade do implante dos stents. Recebeu alta hospitalar assintomático em uso de mononitrato de isossorbida, hidralazina, anlodipino, metoprolol, clopidogrel, apixabana e atorvastatina.

DA: artéria descendente anterior; CD: artéria coronária direita; DP: artéria descendente posterior; VP: artéria ventricular posterior.
Figura 2. Cateterismo de 28 de outubro de 2020. (A) Lesão de 60% em artéria descendente anterior no terço médio. (B) Lesão de 60% no terço distal da artéria coronária direita. (C) Lesões de 70% na origem das artérias descendente posterior e ventricular posterior direita.

Figura 3. Cintilografia do miocárdio do dia 29 de outubro de 2020 evidenciando hipoperfusão transitória discreta e de pequena extensão envolvendo a parede inferior do ventrículo esquerdo (5%) e hipocinesia inferior do ventrículo esquerdo na etapa de estresse.

DA: artéria descendente anterior; CD: artéria coronária direita.

Figura 4. Cateterismo cardíaco de 30 de outubro de 2020. (A) Ausência de lesões significativas na artéria descendente anterior. (B) Ausência de lesões significativas na artéria coronária direita.

DISCUSSÃO

Nos pacientes com ICP prévia por DAC que apresentam dor torácica do tipo anginosa, as hipóteses diagnósticas principais são a reestenose intra-stent, a ruptura de placas ateroscleróticas vulneráveis ou o desenvolvimento das placas ateromatosas para lesões obstrutivas importantes. Dificilmente a hipótese de angina decorrente de vasoespasm coronariano será cogitada, porque a causa mais provável será a DAC já estabelecida.

O estudo ISCHEMIA⁶ afirmou que, em uma população de pacientes com DAC estável e isquemia moderada a grave em teste de estresse não invasivo, a terapia invasiva de rotina não reduz os eventos cardíacos adversos maiores em comparação com a terapia médica otimizada. Importante ressaltar que os resultados do ISCHEMIA não se aplicam a pacientes com síndrome coronariana aguda atual/recente, pacientes altamente sintomáticos, estenose de tronco de coronária esquerda ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, o que justificou a escolha do *Heart Team* do serviço pela realização da ICP no território da CD.

Diversos fatores já foram apontados como relacionados à ocorrência do vasoespasm macro e microvascular da circulação coronariana, como hipercontratilidade muscular, disfunção endotelial, desbalanço eletrolítico com deficiência de magnésio e estresse oxidativo. Entretanto não há evidências de um único fator como mecanismo central de ação.⁷ Destaca-se, contudo, que a inflamação coronariana pode se apresentar como fator relevante, sobretudo em indivíduos submetidos à ICP, já que, em estudo com modelos animais, o implante de stent eluidor de everolimus apresentou maior indução de inflamação na camada adventícia,

além de inibir a atividade da Rho-quinase próxima a seus sítios de implantação.⁸

As chamadas placas vulneráveis são placas com características propensas à ruptura, incluindo uma capa fibrosa fina e um grande núcleo lipídico povoado por numerosas células inflamatórias, tendo, por tal motivo, um alto risco de causar complicações trombóticas.⁹ Mesmo as coronárias que parecem perfeitamente normais por critérios angiográficos muitas vezes possuem carga substancial de aterosclerose. As placas com remodelamento positivo substancial, ou “aumento compensatório”, podem ter capas fibrosas finas e grande quantidade de lipídios sem invadir o lúmen. Essas lesões “ocultas” não apenas escapam à detecção angiográfica, mas também não produzem sintomas até desencadear a trombose.¹⁰

A DAC de rápida progressão pode estar associada a diversos fatores como a doença renal crônica,¹¹ infecção por HIV, hipercolesterolemia familiar e hiper-homocisteinemia.^{12,13} O agrupamento desses fatores de risco associado aos fatores de risco mais frequentes, como hipertensão, diabetes, obesidade, sedentarismo e tabagismo, tem grande importância, porque o risco para eventos coronários aumenta não de maneira aditiva simples, mas em progressão geométrica.¹⁴

O que chama a atenção neste específico caso relatado é que o paciente realizara ICP 7 meses antes, o que é considerado pouco tempo para o desenvolvimento de uma placa ateromatosa significativa, tendo em vista que não existiam nem sequer lesões moderadas em torno de 50% remanescentes que pudessem ter se desenvolvido ao longo dos 7 meses. Outro fato curioso é que, no novo cateterismo da

internação, não estavam presentes lesões reestenóticas intra-stent que justificariam o quadro clínico, e as lesões encontradas giravam em torno de 70%, o que diminui bastante a probabilidade de se tratar de ruptura de pequenas lesões, tendo em vista que, nesses casos, a evolução mais comum é a oclusão total da artéria ou das lesões suboclusivas.¹⁴ Importante ressaltar que, à angiografia, os vasoespasmos persistentes podem facilmente ser confundidos com obstrução por placas ateromatosas – ainda mais em pacientes com DAC previamente documentada.

O diagnóstico de angina de Prinzmetal nem sempre é fácil de ser realizado por meio de testes com estímulo provocativo farmacológico (acetilcolina, ergonovina ou metilergonovina) ou não farmacológico (hiperventilação ou teste pressor frio), associados a uma modalidade de avaliação da resposta vasomotora, que pode incluir sintomas de angina, alterações isquêmicas do ECG ou imagens angiográficas. A abordagem padrão-ouro usa angiografia coronária invasiva para obter imagens do espasmo coronário diretamente, com estímulo farmacológico. Um teste provocativo positivo para espasmo da artéria coronária deve induzir em resposta todos os itens a seguir: reprodução da dor torácica usual; alterações isquêmicas do ECG e 90% ou mais de vasoconstricção à angiografia. O resultado do teste é considerado ambíguo se o estímulo provocativo não induzir todos os três componentes.⁷

De acordo com *Coronary Vasomotor Disorders International Study Group* (COVADIS), a realização de testes com estímulo é recomendada (classe 1) em pacientes com história suspeita de angina de Prinzmetal sem episódio documentado, especialmente se houver angina de repouso responsiva a nitrato e/ou variação diurna sem sintoma ao início do exercício e/ou angina de repouso sem DAC obstrutiva; se não houver resposta à terapia empírica; se houver apresentação de síndrome coronariana aguda na ausência de uma lesão culpada; em caso de parada cardíaca ressuscitada inexplicável; se tiver sido registrada síncope inexplicável com dor no peito antecedente e se houver angina de repouso recorrente após ICP bem-sucedida.⁸ Já a *European Society of Cardiology* (ESC) recomenda que testes provocativos intracoronários devem ser considerados para identificar espasmo coronário em lesões na arteriografia coronária e no quadro clínico de espasmo coronário (classe IIA, Nível de Evidência C).⁹

O COVADIS contraindica a realização de testes provocativos em pacientes sem sintomas sugestivos de angina vasoespástica (classe III) e em pacientes considerados de alto risco de sofrer complicação com risco de vida de espasmo coronário induzido, como casos de síndrome coronariana aguda; DAC multiarterial fixa severa, incluindo estenose de tronco da coronária esquerda; disfunção cardíaca grave e com insuficiência cardíaca congestiva não tratada (Classe IIb se sintomas sugestivos de vasoespasmos).⁸

Uma vez definido o diagnóstico de angina de Prinzmetal, o tratamento de escolha é medicamentoso. Nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio são as principais formas

de tratamento para esses pacientes. Durante o episódio de vasoespasmos coronarianos, podem ser utilizadas a nitroglicerina sublingual ou intravenosa, porém nem sempre se consegue a resolução do quadro clínico, sendo que, em raros casos, é necessário o tratamento percutâneo. Nitratos de longa ação e os bloqueadores dos canais de cálcio são úteis para prevenir a recorrência e devem ser prescritos nas doses máximas toleradas.¹⁵ Taxas similares de eficácia foram observadas entre os vários tipos de bloqueadores dos canais de cálcio. A prazosina, um bloqueador seletivo de alfa-adrenorreceptores, também tem se mostrado eficaz em alguns pacientes, sendo considerada uma droga de segunda linha no tratamento da angina de Prinzmetal.¹⁶

Um possível fator que contribui para o espasmo coronário é a deficiência de magnésio, pois este tem um efeito bloqueador nos canais de cálcio e pode prevenir a contração do músculo liso vascular. Daí a infusão de magnésio ser proposta para reduzir os ataques de espasmos nesses pacientes.¹⁶

Existe uma associação do uso do ácido acetilsalicílico com vasoespasmos coronarianos, fato especialmente importante em pacientes que realizaram ICP prévia. A administração de altas doses de aspirina (>325mg por dia) é conhecida por bloquear a produção de prostaciclina, que é um potente vasodilatador endógeno e, por tal motivo, pode agravar o vasoespasmos da artéria coronária,¹⁷ porém mesmo a administração de baixas doses de aspirina é conhecida por bloquear o tromboxano A2, que também está implicado no espasmo da artéria coronária.¹⁸

Em suma, a angina de Prinzmetal ou angina variante, apesar de bem descrita na literatura, permanece com algumas lacunas em relação à sua fisiopatologia. As causas multifatoriais envolvidas no processo de vasoespasmos coronarianos, bem como a transitoriedade do evento, são um desafio tanto ao diagnóstico quanto ao tratamento dessa doença. A dificuldade para o diagnóstico é ainda maior quando um paciente apresenta DAC concomitante, uma vez que dificilmente a suspeita de vasoespasmos coronarianos será feita neles.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: FPB e GG; coleta dos dados: LVA e DFRR; interpretação dos dados: PAFB, ACCN, FPB e GG; composição do texto: LVA, DFRR e GG; aprovação da versão final a ser publicada: LVA, DFRR, PAFB, FPB, ACCN e GG.

REFERÊNCIAS

1. Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med.* 1973;288(15):745-51. <https://doi.org/10.1056/NEJM197304122881501>
2. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation.* 1987; 75(6):1110-6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.75.6.1110>
3. Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, le Polain de Waroux JB, Burri H, Kreidieh B, de Asmundis C, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace.* 2018;20(5):851-8. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eux052>
4. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016;118(2):352-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306532>
5. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1442-52. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00073-x)
6. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
7. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(1):44-55. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.08.002>
8. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al.; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38(33):2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
9. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
10. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, et al. Association of adventitial vasa vasorum and inflammation with coronary hyperconstriction after drug-eluting stent implantation in pigs in vivo. *Circ J.* 2015;79(8):1787-98. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0149>
11. Davies MJ. Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996;94(8):2013-20. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.8.2013>
12. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878>
13. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al.; Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017>
14. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA.* 1992;268(7):877-81.
15. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J Jr. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol.* 1995;75(16):1107-11. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80739-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80739-5)
16. Luz PL, Favarato D. Chronic coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(1):22-38. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X1999000100002>
17. Tzivoni D, Keren A, Benhorin J, Gottlieb S, Atlas D, Stern S. Prazosin therapy for refractory variant angina. *Am Heart J.* 1983;105(2):262-6.
18. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Ueda T, Nakamura T. Relation between severity of magnesium deficiency and frequency of anginal attacks in men with variant angina. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(4):897-902. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00256-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00256-2)