



## ASSOCIAÇÃO DE EVENTOS ISQUÊMICOS DO MIOCÁRDIO COM DISFUNÇÃO MICROVASCULAR CORONARIANO: MINIREVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

ASSOCIATION OF ISCHEMIC MYOCARDIAL EVENTS WITH CORONARY MICROVASCULAR DYSFUNCTION: AN INTEGRATIVE MINI LITERATURE REVIEW

### Autores

Fernanda Martins Gobbo Silva<sup>1</sup>

Beatriz Junqueira Mattar<sup>1</sup>

Tarcísio Silva Soares Guimarães<sup>1</sup>

### Resumo

**Introdução:** A angina microvascular vem sendo mais estudada devido a sua relevância frente a eventos cardiovasculares. Tal condição apresenta um quadro, sem alterações nos exames de imagem e que, apesar de um bom prognóstico, pode evoluir com falência cardíaca e infarto agudo do miocárdio. **Objetivo:** Buscar na literatura evidências acerca das relações entre Angina microvascular e eventos isquêmicos no coração. **Metodologia:** Revisão Integrativa da literatura nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e CINAHL das produções dos últimos 10 anos e que estejam disponíveis gratuitamente. Os descritores utilizados foram: “angina microvascular”, “eventos isquêmicos”, “síndrome coronariana aguda”, “infarto agudo do miocárdio”. **Resultados:** No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2012-2020) foram analisadas 4 publicações. Em 2012, 2017, 2019, 2020 foram publicados 1 artigo em cada ano respectivamente. **Considerações Finais:** De importância, disfunção microvascular coronária pode ocorrer em conjunto com várias outras processos de doenças cardíacas. E mais investigações precisam ser realizadas para melhor entendimento da fisiopatologia e assim promover melhores formas de tratamento.

**Palavras-chave:** Angina microvascular; Disfunção microvascular; Infarto agudo do miocárdio.

### Filiação

1. Curso de Medicina, Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil

### Abstract

**Introduction:** Microvascular angina has been more widely studied due to its relevance in cardiovascular events. This condition presents with no alterations in imaging exams and, despite a good prognosis, can evolve to heart failure and acute myocardial infarction. **Objective:** To search the literature for evidence on the relationship between microvascular angina and ischemic events in the heart. **Methods:** Integrative literature review in LILACS, MEDLINE, PubMed and CINAHL databases of productions from the last 10 years and that are freely available. The descriptors used were: "microvascular angina", "ischemic events", "acute coronary syndrome", "acute myocardial infarction". **Results:** In the time frame delimited for this study (2012-2020), 4 publications were analyzed. In 2012, 2017, 2019, 2020 were published 1 article in each year respectively. **Final Considerations:** Of importance, coronary microvascular dysfunction can occur in conjunction with several other heart disease processes. And more research needs to be conducted to better understand the pathophysiology and thus promote better ways of treatment.

**Keywords:** Angina microvascular; Microvascular Dysfunction; Acute Myocardial Infarction.

### Autor Correspondente

Fernanda Martins Gobbo Silva  
End: Avenida Claricinda Alves de Rezende  
1350, Uberaba/MG CEP 38081-793  
Tel: (34) 99690-0122  
E-mail: fmartinsgs@outlook.com

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, uma série de estudos vem mostrando a relevância do conhecimento sobre anginas microvasculares. A angina microvascular é provocada pela Síndrome X. O diagnóstico dessa síndrome, porém, é muito variável, sendo uma cena comum em hospitais, ser denominada e confundida como “causa psicológica”. As anormalidades na função e estrutura da microcirculação coronariana podem ocorrer em pacientes sem aterosclerose obstrutiva, em pacientes com fatores de risco, com doenças do miocárdio, bem como na aterosclerose obstrutiva. Além disso, a disfunção microvascular é importante marcador de risco para eventos isquêmicos cardiovasculares (BORGES; RESENDE, 2015).

Muitos pacientes são sujeitos à angiografia coronária devido a síndromes de dor torácica que se acreditam serem doenças arteriais coronarianas (DAC). A angina microvascular coronariana ou conhecida também como disfunção microvascular coronariana (CMD), trata-se de uma angina sem alterações nos exames de imagem, que apesar do bom prognóstico, evolui, por vezes, com falência cardíaca e infarto agudo do miocárdio (IAM). Dados sugerem que 49% dos pacientes com angina não apresentavam estenose ao cateterismo, e desses, 60% apresentavam a CMD. Apesar de dados tão significativos, de acordo com estudos epidemiológicos, a angina microvascular ocorre de modo igual entre os sexos (CHEN et al., 2016).

Desta forma, para essa população de pacientes o correto seria o termo angina microvascular (MVA), tendo em vista que aparentava ser uma sensibilidade aumentada da microcirculação coronária e estímulos vasoconstritores relacionados a uma capacidade vasodilatadora microvascular limitada, ou seja, incapacidade das artérias coronárias se dilatarem de forma adequada para atender à demanda de oxigênio do miocárdio e/ou como a redução abrupta no fluxo sanguíneo coronário relacionado ao espasmo coronário. Apresentaram então que a disfunção de pequenas artérias coronárias pré-arteriolares intramurais poderia ser a causa patogenética dessa Síndrome, podendo ocasionar isquemia, a qual provoca angina em pacientes cuja angiografia revela artérias coronárias normais (CAMICI; RIMOLDI; CREA, 2018).

A clínica da MVA abrange a dor torácica. Portanto, a abordagem inicial ao paciente com dor precordial na emergência deve ser a realização de um teste funcional. Para diagnosticar DCM, é necessário medir a reserva de fluxo coronariano. Dentre os testes disponíveis para essa hipótese, estão a hemodinâmica a qual é demorada e invasiva, a ressonância magnética, que avalia a diferença na perfusão do gadolínio no miocárdio e o PET-CT, que mede o CFR antes e após vasodilatador e fornece o valor proporcional da dilatação, sendo que uma dilatação, ou seja, um  $CFR > 2,6$  é considerado normal, de 1,5 a 2,6 intermediário e abaixo de 1,5, patológico. Observa-se o fluxo coronariano antes e após infusão de adenosina ou acetilcolina, analisando a resposta. Quanto maior a dilatação com adenosina, maior a reserva de fluxo (CFR) e, portanto, mais saudável o vaso. (BORGES; RESENDE, 2015).

O prognóstico da CMD está severamente associado com IAM, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e desfechos catastróficos, associado aos fatores de risco comumente conhecidos que levam à IAM como tabagismo, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial. Tendo em vista a medicina baseada em evidências, ainda há dúvidas sobre a melhor conduta. Recomenda-se, primeiramente, que sejam tratados os fatores de risco ligados à angina microvascular. Quanto aos medicamentos, os mais usados são as estatinas em dose máxima tolerada, os IECAS, em especial o quinapril, o qual mostra melhora da CFR em pacientes com DMC e a Ranolazina, a qual apresenta

resultados positivos e negativos, sendo caracterizada por ser um medicamento anti anginoso (BORGES; RESENDE, 2015; CAMICI; RIMOLDI; CREA, 2018).

Assim sendo, o objetivo do presente estudo foi buscar na literatura evidências acerca das relações entre angina microvascular e eventos isquêmicos no coração.

## MÉTODOS

No presente estudo foi conduzida uma revisão integrativa, que consiste em uma pesquisa que permite a partir de evidências a avaliação, síntese e conhecimento acerca de um fenômeno, objetivando produzir uma visão geral de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes a partir de estudos pré-existentes, possibilitando a proposição de intervenção.

Para a seleção dos artigos, foram conduzidas 6 etapas metodológicas, quais sejam: 1. elaboração da questão norteadora ou hipótese da pesquisa, ou seja, identificou-se o problema, apresentou-se o mecanismo de busca e os descritores ou palavras chave; 2. estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem selecionados para composição da amostra; 3. leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos para pré-seleção; 4. leitura analítica dos artigos a fim de compilar, analisar e categorizar as informações; 5. interpretação dos resultados. 6. síntese seguida da apresentação dos resultados identificados, que permeiam a questão norteadora.

Portanto, neste estudo optou-se por realizar busca sobre os conceitos: angina microvascular, disfunção microvascular e infarto agudo do miocárdio. A partir desses conceitos, definiu-se a questão norteadora: Quais as evidências acerca da associação entre angina microvascular e eventos isquêmicos no miocárdio?

Após a formulação da questão a ser pesquisada, foi realizado um levantamento bibliográfico na plataforma PubMed. O levantamento do estudo ocorreu entre outubro de 2021 a março de 2022. E a seleção dos textos procedeu com as buscas na plataforma, utilizando os filtros nela disponível para textos publicados entre 2011 e 2021. Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, publicados no idioma Inglês, entre os anos de 2011 a 2021, disponíveis online e gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 15 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra foi composta por 15 publicações, foram analisados os resumos de 8 registros, para verificar se atenderiam os critérios de elegibilidade e se responderiam à pergunta que norteia esta revisão, assim excluiu-se 4 registros e somente 4 foram analisados na íntegra para confirmar a elegibilidade para a síntese quantitativa e análise dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2012-2020) foram analisadas 4 publicações. Em 2012, 2017, 2019, 2020 foram publicados 1 artigo em cada ano respectivamente. As publicações resultaram de diferentes revistas sendo: OpenHeart, Elsevier Inc, IJC Heart & Vasculature, European Heart Journal, European Society of Cardiology. Analisando os locais de estudo 1 artigo foi realizado nos Estados Unidos (20%), 3 artigos desenvolvidos no Reino Unido (60%) e 1 realizado na Suíça (20%).

No estudo de Hermann et al 2012, buscaram realizar uma revisão dos aspectos funcionais da microcirculação coronária, os testes diagnósticos usados para a avaliação de Disfunção Microvascular Coronariana (DMVC), sua apresentação clínica e prognóstico. Uma técnica que permite uma 'visualização' aproximada da microcirculação na prática clínica é a injeção de corante na artéria coronária resultando em opacificação do miocárdio - também conhecido como blush miocárdico. A ressonância magnética (MRI) também pode delinear a obstrução microvascular, embora indiretamente e com resolução relativamente baixa. É importante que o DMVC frequentemente resulte de anormalidades funcionais e não necessariamente estruturais, ou representa uma combinação de ambos os mecanismos. Portanto, mesmo que houvesse uma técnica que pudesse visualizar claramente a anatomia da microcirculação coronária em humanos in vivo, ainda seria uma avaliação incompleta. Um teste funcional confiável, por outro lado, fornece avaliação pragmática, refletindo DMVC independentemente de a causa ser estrutural ou funcional. Em conjunto, as evidências reunidas nos últimos anos mostraram que o DMVC é uma verdadeira entidade clínica, e não um mistério ou curiosidade acadêmica. Nas últimas décadas, muitos estudos destacaram a importância funcional da microcirculação coronária em uma diversidade de configurações clínicas. Anormalidades microvasculares coronárias funcionais e / ou estruturais explicam os sinais e sintomas de isquemia miocárdica em indivíduos com angiogramas coronarianos normais e podem contribuir para a apresentação clínica de pacientes com DAC e outras doenças cardíacas. Como tal, uma avaliação de DMVC deve ser considerada na avaliação de pacientes com angina, particularmente aqueles com artérias coronárias normais ou DAC não obstrutiva.

No estudo de Williams et al. (2017), buscaram determinar o nível de concordância entre IMR e hMR em uma faixa de MVR e comparar a capacidade de IMR e hMR de prever medidas invasivas e não invasivas independentes de MVD. Diante disso, foi elaborado um delineamento o qual foi dividido em 2 grupos, aqueles com angina estável e aqueles que apresentavam infarto agudo do miocárdio (IAM), definido como uma elevação do biomarcador cardíaco em associação com alterações eletrocardiográficas características e/ou sintomas típicos. Em um total de 54 pacientes (61 ± 10 anos) que foram submetidos a cateterismo cardíaco para doença arterial coronariana estável (n = 10) ou infarto agudo do miocárdio (n = 44) tiveram pressão intracoronária simultânea, velocidade de fluxo Doppler e dados de fluxo de termodiluição adquiridos de 74 dados desobstruídos vasos, em repouso e durante a hiperemia. Três medições independentes da função microvascular foram avaliadas, usando limiares dicotômicos predefinidos: (1) reserva de fluxo coronário (CFR), o valor médio do CFR derivado de Doppler e termodiluição; (2) índice de reserva de perfusão miocárdica derivado de ressonância magnética cardiovascular (RMC); e (3) obstrução microvascular derivada de CMR. hMR correlacionado com IMR ( $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,0001$ ). Devido esse experimento, hMR teve melhor precisão diagnóstica do que IMR para prever CFR (área sob a curva [AUC] 0,82 vs 0,58,  $p < 0,001$ , sensibilidade e especificidade 77% e 77% vs 51% e 71%) e índice de reserva de perfusão miocárdica (AUC 0,85 vs 0,72,  $p = 0,19$ , sensibilidade e especificidade 82% e 80% vs 64% e 75%). Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, as AUCs de hMR e IMR na previsão de obstrução microvascular extensa foram de 0,83 e 0,72, respectivamente ( $p = 0,22$ , sensibilidade e especificidade 78% e 74% vs 44% e 91%), concluindo-se que os dois índices invasivos de resistência microvascular coronariana se correlacionam e, portanto, não podem ser considerados equivalentes. Nesse estudo, a correlação entre medidas invasivas e não invasivas

independentes da função microvascular foi melhor com hMR do que com IMR. Contudo, este estudo prospectivo de 2 centros avaliou a correlação entre MVR hiperêmico derivado de Doppler e IMR derivado de termodiluição entre si e contra medidas de referência independentes de MVD. Descobrimos que esses dois índices invasivos são preditores de MVD. No entanto, apenas uma correlação modesta foi encontrada entre hMR e IMR. Portanto, essas medidas não podem ser consideradas preditores equivalentes de MVD.

No estudo de Herring et al. (2019), buscaram hipotetizar que os níveis de NPY no seio coronário (SC) forneceriam uma correlação próxima com as medidas de reperfusão e obstrução microvascular em pacientes com IAMCSST que foram submetidos a ICPP, podendo determinar o grau de recuperação da função miocárdica. Como também testar se o NPY vasoconstrói a microvasculatura coronária e aumenta o tamanho do infarto em rato, e em seguida explorar as vias do receptor envolvidas para avaliar se elas podem ser aplicáveis para intervenção farmacológica humana. Para isso foi elaborado o delineamento em que durante 2010 e 2014, pacientes com STEMI que se submeteram a ICPP em Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust foram inscritos prospectivamente. Os critérios de exclusão foram duração dos sintomas > 12 horas, presença de choque cardiogênico ou contra-indicação à ressonância magnética. Outro grupo de pacientes submetidos à angiografia não emergencial para angina estável (SA) e síndromes coronárias agudas (SCA) que estavam sem dor no momento da intervenção foram recrutados e agrupados para análise porque tinham níveis semelhantes de NPY, junto com um grupo submetido a não -angiografia coronária de emergência em que foram encontradas artérias coronárias (NC) normais. 45 pacientes com IAMCSST agudo da artéria coronária esquerda (apresentando-se ao longo do ciclo de 24 horas de atividade clínica) foram submetidos a coleta de sangue venoso periférico e SC imediatamente após a conclusão da ICPP. Os níveis de NPY foram comparados com pacientes da mesma idade e fatores de risco cardiovasculares semelhantes, 48 pacientes sem dor e submetidos a angiografia coronária não emergencial para angina estável (SA) ou síndromes coronárias agudas (SCA) e um grupo de 16 pacientes submetidos a angiografia coronária eletiva que apresentavam artérias coronárias normais (NC). Os níveis de NPY venoso periférico foram significativamente maiores em pacientes com STEMI (n = 45) em comparação com síndromes coronárias agudas / angina estável (n = 48) ou com artérias coronárias normais (NC, n = 16). Os níveis de seio coronário (CS) geral e de NPY venoso periférico foram significativamente correlacionados positivamente ( $r = 0,79$ ). Pacientes com IAMCSST com os níveis mais altos de NPY de CS apresentaram reserva de fluxo coronariano significativamente menor e maior índice de resistência microvascular medida com um fio de fluxo coronário. Como também, após 2 dias, apresentaram níveis mais elevados de edema miocárdico e obstrução microvascular na ressonância magnética cardíaca, e frações de ejeção e dilatação ventricular significativamente mais baixas 6 meses depois. NPY (100–250 nM) causou vasoconstrição significativa das artérias coronárias microvasculares de ratos através do aumento das ondas de cálcio do músculo liso vascular e também aumentou significativamente a resistência vascular coronariana e o tamanho do infarto em corações de Langendorff. Níveis elevados de NPY de CS imediatamente após a reperfusão se correlacionam com disfunção microvascular, maior lesão miocárdica e fração de ejeção reduzida 6 meses após STEMI. NPY restringe a microcirculação coronária através do receptor Y, e os antagonistas podem ser uma terapia auxiliar de PPCI útil.

No estudo de Cattaneo et al 2020, buscaram investigar potenciais diferenças na organização funcional do sistema

nervoso autônomo central, usando ressonância magnética funcional em estado de repouso cerebral. Entre fevereiro de 2016 e novembro de 2017, recrutamos prospectivamente pacientes encaminhados ou acompanhados no departamento cardiovascular do Hospital de San Giovanni (Bellinzona, Suíça) ou no Cardiocentro Ticino (Lugano, Suíça). Os indivíduos foram incluídos em três grupos que preencheram os seguintes critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de AMIU; pacientes com história de STT pelo menos 6 meses após o evento; e pacientes com IAM relacionado à isquemia miocárdica aguda (com ou sem IAM com supradesnivelamento do segmento ST persistente) pelo menos 6 meses após o evento. Os períodos de aprovação e inscrição do estudo precederam as publicações de documentos de consenso internacional recentes sobre critérios diagnósticos para AMIU e STT. Os critérios diagnósticos da AMIU foram: angina estável, predominantemente induzida por esforço; achados compatíveis com isquemia miocárdica de ECG e / ou exames funcionais de imagem; artérias coronárias normais (ou quase normais) na angiografia; sem doença cardíaca coronária ou estrutural (angina, cardiomiopatia, doença cardíaca valvular). Os critérios de diagnóstico TTS foram os seguintes: hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória dos segmentos do ventrículo esquerdo com ou sem envolvimento apical que se estende além de uma única distribuição vascular epicárdica; com ou sem um gatilho estressante reconhecível; ausência de doença coronariana obstrutiva ou evidência angiográfica de ruptura aguda da placa; novas anormalidades eletrocardiográficas ou elevação modesta da troponina cardíaca; ausência de feocromocitoma e miocardite. Foram avaliados 50 (46 mulheres) pacientes estáveis: 16 pacientes com AMIU, 17 pacientes com STT e 17 pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio. Em comparação com o IAM, os pacientes com AMI apresentaram um escore SF-36 de dor corporal mais baixo (maior comprometimento) ( $p=0,046$ ) e um escore de saúde mental SF-36 mais alto ( $p=0,039$ ). Pacientes com TTS mostraram a FC mais forte entre os dois núdulos da CAN (córtex mesencefálico simpático e área motora primária parassimpática) ( $F=6,25$ ,  $p=0,005$ ) usando RS-fMRI. Portanto, no estudo, foi implementado uma colaboração de pesquisa inovadora entre cardiologistas, neurocientistas e psiquiatras ('Equipe Neuro-psico-cardíaca'). A hipótese é que mecanismos complexos de somatização podem explicar a discrepância entre saúde mental autorreferida e o nível de dor corporal na AMIU. Além disso, o TTS exibe uma integração funcional mais forte entre duas regiões cerebrais específicas envolvidas na regulação da experiência da dor e no controle visceromotor. Esses dados são geradores de hipóteses e fornecem novas sugestões para estratégias de pesquisa nesta área, incluindo investigações fisiopatológicas e pesquisas sobre os efeitos potenciais da psicoterapia e técnicas de redução do estresse como estratégias terapêuticas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De importância, disfunção microvascular coronária pode ocorrer em conjunto com várias outros processos de doenças cardíacas. E mais investigações precisam ser realizadas para melhor entendimento da fisiopatologia e assim promover melhores formas de tratamento.

## REFERÊNCIAS

BEIJK, M. A. et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Netherlands Heart Journal*, v. 27, n. 5, p. 237–245, 2019.

BORGES, Leonardo Silva Roeber; RESENDE, Elmiro Santos. Disfunção coronariana microvascular. *Int. j. cardiovasc. sci. (Impr.)*, v. 28, n. 2, p. 152–159, 2015.

CAMICI, Paolo G.; RIMOLDI, Ornella E.; CREA, Filippo. Coronary Microvascular Dysfunction. *Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, p. 55–68, 2018.

CATTANEO, MM et al. The Role of the Central Autonomic Nervous System and Psychosocial Factors in Microvascular Angina and Takotsubo Syndrome. *European Cardiology Review*, v. 15, 2020.

CATTANEO, Magdalena Maria et al. Role of the central autonomic nervous system intrinsic functional organisation and psychosocial factors in primary microvascular angina and Takotsubo syndrome. *Open Heart*, v. 7, n. 2, p. e001315, jul. 2020.

CHEN, CHENG et al. "Coronary Microvascular Dysfunction - Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy." *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* vol. 81,1 (2016): 3-11.

HERRING, Neil et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*, v. 40, n. 24, p. 1920–1929, 2019.

HERRMANN, Joerg; KASKI, Juan Carlos; LERMAN, Amir. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: From mystery to reality. *European Heart Journal*, v. 33, n. 22, p. 2771–2781, 2012.

MARINESCU, Mark A et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies HHS Public Access. *JACC Cardiovasc Imaging*, v. 8, n. 2, p. 210–220, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384521/pdf/nihms675079.pdf>>.

RAMIRES, J.A.F.; VIANNA, C.B. Dor torácica em pacientes com cinecoronariografia normal (síndrome X): novos conceitos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 44, n. 3, p. 229–238, 1998.

SAFDAR, Basmah et al. HHS Public Access. p. 155–161, 2019.

SLAVICH, Massimo; PATEL, Riyaz Suleman. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties. *IJC Heart and Vasculature*, v. 10, p. 47–53, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.01.003>>.

WILLIAMS, Rupert P. et al. Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *American Journal of Cardiology*, v. 121, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2018.