

Efeito Protetor da Estenose Aórtica nas Artérias Coronárias. Considerações Hipotéticas para um Antigo Enigma

Protective Effect of Aortic Stenosis on the Coronary Arteries. Hypothetic Considerations to an Old Enigma

Paulo Roberto Barbosa Evora, Livia Arcêncio, Alfredo José Rodrigues, André Schmidt

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Uma visão geral de estudos angiográficos na literatura mostrou que a prevalência da doença coronária significativa em pacientes com estenose aórtica (EA) varia de 20 a 60%. Os estudos iniciais de necropsia sugeriram que pacientes com EA tinham uma incidência abaixo do esperado de doença arterial coronariana (DAC), assim originando-se o conceito de um efeito protetor da EA nas artérias coronárias. O mito da proteção EA contra a DAC seria melhor explicado como uma interação endotélio-miocárdio (*crossstalk*) desencadeada pela sobrecarga do ventrículo esquerdo. Portanto, a via cGMP/NO, (guanossina monofosfato cíclico/Óxido nítrico) induzida pela pressão de sobrecarga da EA, explicaria a baixa incidência de DAC, o que é compatível com a surpreendente evolução natural em longo prazo dessa doença valvar cardíaca.

Introdução

Uma visão geral de estudos angiográficos na literatura mostrou que a prevalência da doença coronária significativa em pacientes com estenose aórtica (EA) varia de 20 a 60%. Estudos iniciais de necropsia sugeriram que pacientes com EA tinham uma incidência abaixo do esperado de doença arterial coronariana (DAC), e assim originou-se o conceito de um efeito protetor da EA nas artérias coronárias.^{1,2}

Algumas publicações ilustram esse conceito. Entre 88 pacientes com EA que necessitaram de substituição valvar no Hammersmith Hospital, vinte e dois (34%) apresentavam DAC significativa (diâmetro < 50%)³. Morrison et al.⁴ analisaram a arteriografia coronária de 239 pacientes investigados para doença cardíaca valvular durante um período de cinco anos. DAC significativa estava presente em 85% dos pacientes com doença valvar mitral, e em apenas 33% dos pacientes com doença valvar aórtica. Havia, no entanto, uma relação inversa significativa entre a gravidade da DAC e a gravidade da doença valvar em pacientes com doença valvar aórtica.⁴

Palavras-chave

Estenose Aórtica; Doença Arterial Coronariana; Angiografia Coronária.

Correspondência: Paulo Roberto Barbosa Evora •

Rua Rui Barbosa, 367, Ap.15, CEP 14015-120, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: prbevora@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 19/10/15; revisado em 17/11/15; aceito em 17/11/15.

Um total de 574 pacientes com EA grave (idade média de $65,9 \pm 9,6$ anos) foi incluído em um estudo coreano, que relatou a presença de DAC significativa em 61 pacientes (10,6%). Houve uma baixa incidência de DAC significativa em uma população de pacientes coreanos com EA grave. A angiografia coronária antes da substituição da válvula aórtica (SVA) foi considerada para pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular, ou em pacientes com mais de 69 anos de idade sem fatores de risco.⁵

Um estudo retrospectivo observacional na Mayo Clinic sugere que a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), associada à SVA tem mortalidade operacional semelhante, embora com melhora da sobrevida global no seguimento de longo prazo, comparado com pacientes submetidos à SVA sem CRM.⁶ No entanto, um grande estudo das bases de dados da *Society of Thoracic Surgeons* demonstrou que a adição da CRM à SVA aumentou a morbidade e mortalidade cirúrgica, levantando o pressuposto crítico de que a revascularização possa ter um impacto sobre a sobrevivência em longo prazo. Além disso, as diretrizes mais recentes da *American Heart Association* e *American College of Cardiology*⁷ minimizam a importância da CRM no momento da SVA cirúrgica, e a indicação de revascularização em pacientes com lesão coronariana superior a 70% foi rebaixada de uma indicação classe I para classe IIa, minimizando a importância de 50% a 70% das lesões estenóticas.⁸

Com base nesses dados da literatura, alguns pontos-chave são claramente estabelecidos:

1) Estudos de necropsia iniciais sugerem que os pacientes com EA tiveram menor incidência de DAC.^{1,2}

2) DAC significativa estava presente em 85% dos pacientes com doença valvar mitral e angina, mas em apenas 33% dos pacientes com doença valvar aórtica e angina³⁻⁶.

3) O estudo dos dados da *Society of Thoracic Surgeons* demonstrou que a adição da CRM à SVA aumentou a morbidade e a mortalidade cirúrgica.^{7,8}

4) A diretriz mais recente da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology* minimiza a importância da CRM no momento da SVA cirúrgica, e a indicação de revascularização em pacientes com lesão coronariana superior a 70% foi rebaixada de uma indicação classe I para classe IIa, minimizando a importância de 50% a 70% das lesões estenóticas.^{7,8}

5) O implante transcater de valva aórtica (TAVI) alterou as diretrizes para a EA em pacientes com alta comorbidade,

sem qualquer regra consistente, no que se refere à CRM na presença de DAC moderada. Enquanto a CRM pode influenciar favoravelmente o resultado em longo prazo em pacientes submetidos ao implante cirúrgico de prótese aórtica, essa informação ainda não é aplicável ao TAVI porque não foi possível estabelecer o perfil de seu desfecho em longo prazo.⁶ Muitos pacientes que apresentam EA grave têm angina sem DAC, e ambos podem ficar livres da angina com a substituição da válvula. Essa informação é muito importante, considerando o advento das Válvulas Transcaterter.

O mito (Paradigma? Mistério? Enigma?) da proteção da EA contra a DAC permanece impossível de esquecer. Não há qualquer hipótese, ou mesmo qualquer especulação sobre a pequena incidência de DAC grave em associação com a EA. Para o presente texto, fizemos uma análise de nossos dados nacionais, confirmando dados encontrados em todo o mundo (Figura 1).

O primeiro dado relevante foi o fato bem documentado por Kimball et al.⁹ que em hipertrofia ventricular secundária à hipertensão sistêmica crônica ou doença da válvula aórtica, os diâmetros coronários estão aumentados. Em 32 pacientes com EA, os diâmetros luminais das artérias coronárias foram comparados com os de 24 indivíduos controle sem hipertrofia do VE usando um índice derivado. Os pacientes com EA apresentaram artérias coronárias significativamente maiores do que os indivíduos controle.^{9,10} Em pacientes com EA, a progressão da hipertrofia do VE está associada com o aumento das dimensões da artéria coronária circunflexa esquerda, enquanto as dimensões da artéria coronária direita permanecem inalteradas. É interessante mencionar que, apesar do aumento da artéria coronária esquerda, a sua área da seção transversal por 100 g de massa muscular do VE diminuiu. Assim, o aumento de tamanho da artéria coronária parece ser inadequado

quando a gravidade da hipertrofia do VE aumenta. Outra observação interessante é a diminuição do tamanho da artéria coronária esquerda após a substituição da válvula a uma taxa similar à regressão da massa muscular do VE. Além disso, o aumento das artérias coronárias tem sido relatado em pacientes com hipertrofia do VE na necropsia e em estudos clínicos de doença valvar aórtica, e que ainda não eram candidatos à cirurgia. Como o passar do tempo, a gravidade da estenose da valva aórtica é acompanhada por uma hipertrofia significativa, aumento contínuo nas dimensões da artéria coronária esquerda, e enquanto a artéria coronária direita permanece inalterada.¹¹

Neste ponto temos que acrescentar outros pontos-chave na tentativa de obter alguma pista para a determinação de algumas hipóteses:

1) Aumentos dos diâmetros coronários são sistematicamente observados em associação com hipertrofia ventricular secundária à hipertensão arterial sistêmica crônica ou doença valvar aórtica.

2) Em pacientes com estenose da válvula aórtica, a progressão da hipertrofia do VE está associada com um aumento das dimensões da artéria coronária esquerda, permanecendo a artéria coronária direita com as dimensões inalteradas.⁹⁻¹¹

3) O aumento da artéria coronária parece ser insuficiente quando a gravidade da hipertrofia do VE aumenta.⁹⁻¹¹

4) O tamanho aumentado da artéria coronária esquerda no pré-operatório diminuiu após a substituição da válvula a uma taxa similar à regressão da massa muscular do VE.¹¹

5) Com o passar do tempo, a gravidade da estenose da válvula aórtica aumenta em associação com o aumento significativo de massa do VE, um aumento adicional nas dimensões da artéria coronária esquerda, ao mesmo

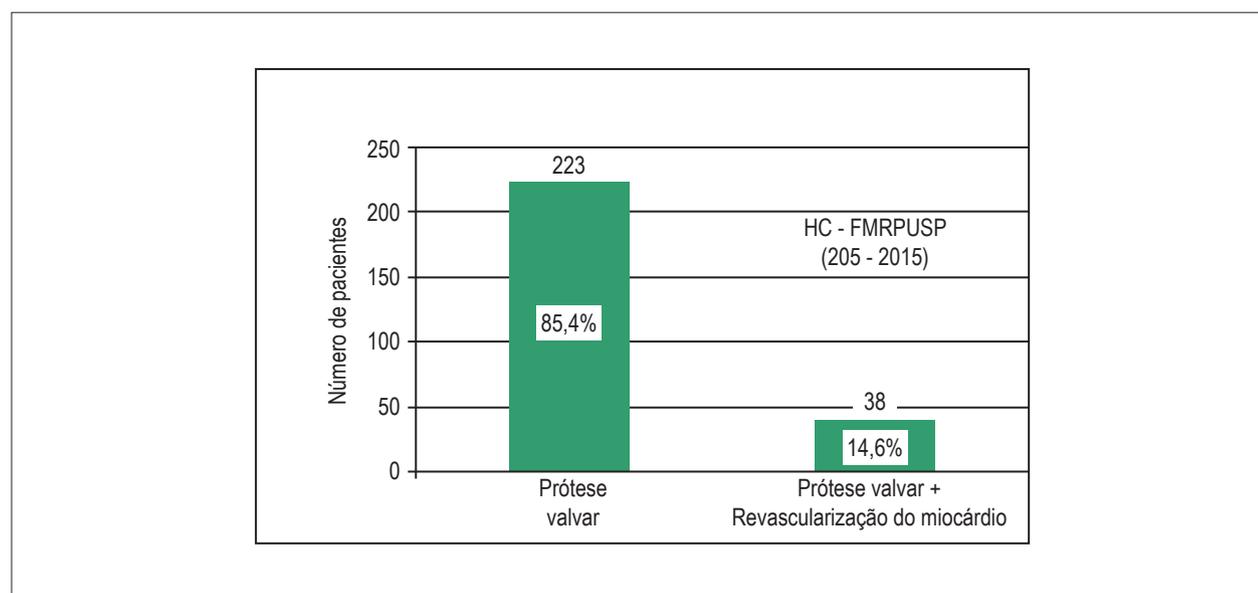


Figura 1 – Prótese valvar aórtica associada ou não à revascularização miocárdica na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP, Brasil (2005 - 2015) (estenose da válvula aórtica isolada, excluídas a estenose aórtica congênita e a válvula aórtica bicúspide).

tempo em que as dimensões da artéria coronária direita permanecem inalteradas.¹¹

Estes dados foram apresentados de forma concisa por Kauffman et al.¹²: 1) O tamanho da artéria coronária aumenta à medida que aumenta a massa do VE tanto na hipertrofia primária quanto na secundária. 2) O aumento da área da secção transversal da artéria coronária esquerda é independente da causa do aumento de massa do VE. 3) As dimensões das artérias coronárias são inadequadas em relação à hipertrofia do VE. Assim, o estímulo para o crescimento das artérias coronárias não é influenciado pela doença subjacente, mas parece depender do grau de hipertrofia do VE.¹²

“Estes dados permitem uma conclusão fundamental: A associação de aumento coronário é claro, enfatizando o fenômeno que está presente apenas no ventrículo esquerdo hipertrófico e resultando em sobrecarga de pressão, já que o tamanho da artéria coronária continua diminuído após o implante da prótese valvar aórtica”.

O passo seguinte foi dirigir a nossa atenção para a microcirculação, a função endotelial e o óxido nítrico. Alterações na microvasculatura poderiam levar a uma diminuição da reserva de fluxo coronário e, assim, estarem associadas com um crescimento insuficiente das artérias coronárias do epicárdio. No entanto, tem sido demonstrado em pacientes com doença valvar aórtica que a reserva de fluxo coronário tende a se normalizar após a substituição com sucesso da válvula, sugerindo que a microvasculatura não é alterada pela hipertrofia e não está

associada com um aumento da área da seção transversal do leito microvascular.¹¹ Portanto, usando o raciocínio lógico, a hipertrofia miocárdica estaria envolvida na sobrecarga de pressão.

A regulação endotelial da atividade vascular através de fatores de relaxamento e contração está bem estabelecida. A evidência experimental sugere uma modulação semelhante do desempenho contráctil do miocárdio pelo endotélio vascular coronário e endocárdico.¹³ O coração humano tem uma pluralidade de tipos de células, sendo as mais abundantes os fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo. A massa de células remanescente consiste em cardiomiócitos (CM), células endoteliais (CE), células musculares lisas, mastócitos, células relacionadas à imunidade. Os CM estão rodeados pela densa rede capilar, o que é fundamental para a manutenção do fluxo sanguíneo constante.¹⁴ Os vários estudos dentro dessa linha de pesquisa permitem que consideremos o conceito de CE-CM *crosstalk*. Diversos estudos clínicos malsucedidos que tiveram o foco nas interações célula-célula, enfatizam a necessidade de compreender as interações moleculares entre várias células *in situ*.

Concluindo, o mito da proteção da EA contra a DAC seria melhor apresentado como a interação endotélio-miocárdica (*crosstalk*) desencadeada pela sobrecarga ventricular esquerda. Portanto, a via cGM /NO induzida pela pressão de sobrecarga da EA explicaria a baixa incidência de DAC, o que é compatível com a surpreendente evolução natural a longo prazo dessa doença valvar cardíaca (Figura 2).

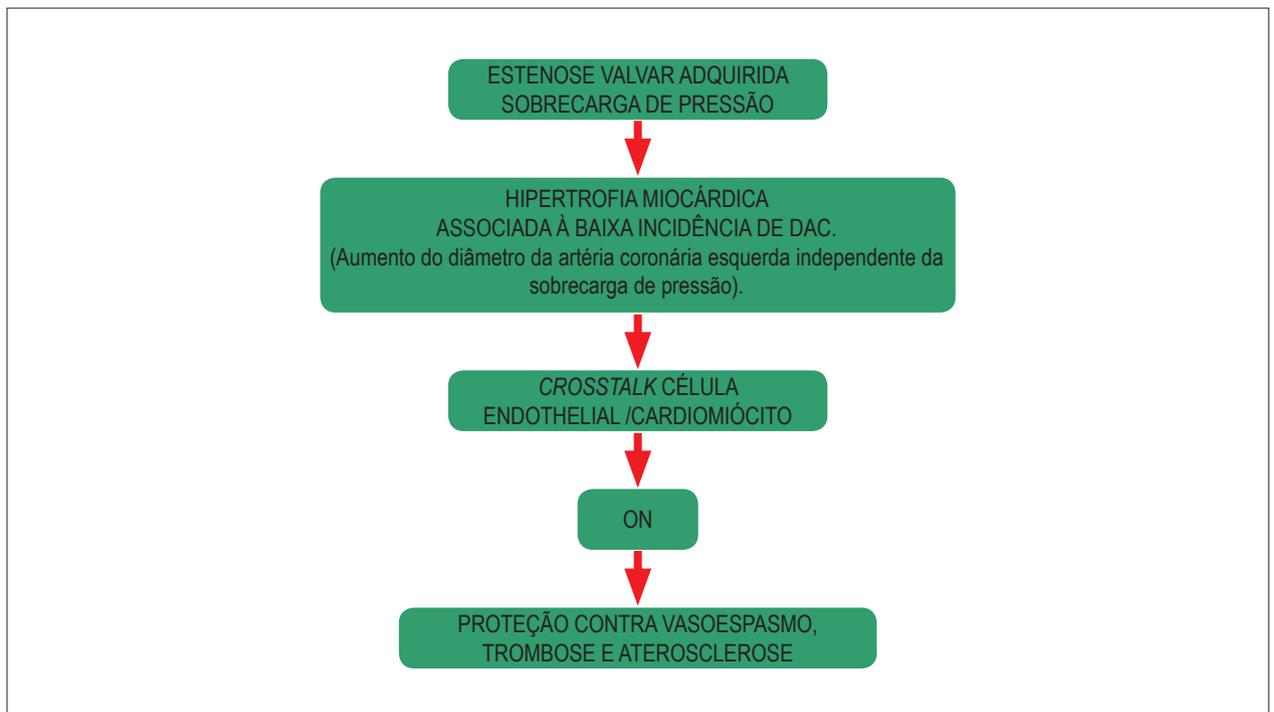


Figura 2 – Sugestão fisiopatológica para a pequena incidência de doença arterial coronariana e história natural (> 50 anos sem sintomas), em pacientes com estenose da válvula aórtica adquirida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Evora PRB; Análise e interpretação dos dados: Evora PRB, Arcêncio L, Rodrigues AJ, Schmidt A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Evora PRB, Arcêncio L, Rodrigues AJ, Schmidt A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Horan MJ Jr, Barnes AR. Calcereous aortic stenosis and coronary artery disease. *Am J Med Sci.* 1948; 215(4):451-5.
2. Nakib A, Lillihel CW, Edwards JE. The degree of coronary atherosclerosis in aortic valvular disease. *Arch Pathol.* 1965;80(5):517-20.
3. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J.* 1984;51(2):121-4.
4. Morrison GW, Thomas RD, Grimmer SF, Silverton PN, Smith DR. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Br Heart J.* 1980;44(6):630-7.
5. Cho EJ, Park SJ, Chang SA, Jeong DS, Lee SC, Park SW, et al. Incidence of coronary artery disease before valvular surgery in isolated severe aortic stenosis. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(22):3963-9.
6. Thalji NM, Suri RM, Daly RC, Greason KL, Dearani JA, Stulak JM, et al. The prognostic impact of concomitant coronary artery bypass grafting during aortic valve surgery: implications for revascularization in the transcatheter era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):451-60.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al; American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association; American Heart Association. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):e1-e132.
8. Salerno TA. Coronary revascularization in the setting of surgical aortic valve replacement: do we need extra icing on the cake? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):460-1.
9. Kimball BP, LiPreti V, Bui S, Wigle ED. Comparison of proximal left anterior descending and circumflex coronary artery dimensions in aortic valve stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1990;65(11):767-71.
10. Abdulali SA, Baliga BC, Clayden AD, Smith DR. Coronary artery luminal diameter in aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1985;55(4):450-3.
11. Villari B, Hess OM, Meier C, Pucillo A, Gaglione A, Turina M, et al. Regression of coronary artery dimensions after successful aortic valve replacement. *Circulation.* 1992;85(3):972-8.
12. Kaufmann P, Vassalli G, Lupi-Wagner S, Jenni R, Hess OM. Coronary artery dimensions in primary and secondary left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):745-50.
13. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation.* 1995;92(8):2119-26.
14. Brutsaert DL, Fransen P, Andries LJ, De Keulenaer GW, Sys SU. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res.* 1998;38(2):281-90.