

## **RESUMO:**

**Introdução:** Estudos prévios estabeleceram que até 12% dos doentes com enfarte agudo do miocárdio não demonstravam lesão coronária aparente ao exame angiográfico. Contudo, existe muito pouca informação disponível acerca deste fenómeno em enfartes agudos do miocárdio sem elevação do segmento ST. O objectivo deste estudo foi avaliar uma população de doentes com esse diagnóstico sujeitos a angiografia coronária, analisando e comparando as características clínicas e os prognósticos entre os que não revelaram lesão coronária aparente e os que apresentavam doença coronária epicárdica.

**Métodos:** O nosso estudo avaliou 270 doentes com enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST que foram sujeitos a angiografia coronária nas primeiras 72 horas de enfarte. Foram valorizadas as características demográficas, clínicas, parâmetros analíticos, achados electrocardiográficos, fracção de ejeção ventricular esquerda, duração do internamento e prognóstico.

**Resultados:** Entre 4 de Fevereiro de 2007 e 3 de Fevereiro de 2008, 48 doentes dos 270 com enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST apresentavam artérias coronárias normais, o que representa 18% dos casos. Não houve diferenças entre os dois grupos no referente a antecedentes de hipertensão e dislipidémia; muito embora a história de diabetes, tabagismo, angor ou doença coronária fosse menos frequente em doentes com coronárias normais, estes dados não mostraram significância estatística. Em termos electrocardiográficos, observou-se uma prevalência maior de fibrilhação auricular nos doentes com coronárias normais ( $p=0,033$ ). Este subgrupo necessitou de um internamento de duração inferior (5 dias) ao dos doentes com lesão coronária (7 dias,  $p=0,007$ ). A mortalidade durante o seguimento clínico não revelou diferenças entre os dois grupos de doentes; no entanto, a ocorrência de eventos cardíacos adversos *major* mostrou uma tendência não estatisticamente significativa para ser menor nos doentes sem lesão coronária (8,5% vs. 20,0%).

**Conclusões:** A ausência de lesões coronárias significativas em doentes com enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST não é incomum e correlacionou-se com ocorrência mais frequente de fibrilhação auricular no traçado electrocardiográfico. Um estudo prospectivo mais abrangente com um seguimento clínico mais prolongado é necessário de forma a melhor caracterizar o prognóstico neste grupo de doentes.

**Palavras-Chave:** Enfarte do miocárdio; Coronárias angiograficamente normais; Prognóstico.

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Previous studies established that up to 12% of patients with acute myocardial infarction did not present coronary atherosclerotic disease demonstrable with angiographic exam. However, little information is available about this phenomenon in acute non-ST-elevation myocardial infarction. We examined a population of patients with this diagnosis who had undergone coronary angiography, assessing and comparing the clinical characteristics and prognosis between the subset of patients with angiographically normal coronary arteries and the subset of patients with coronary disease.

**Methods:** We evaluated 270 patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction who had undergone coronary angiography within the first 72 hours of infarction. We examined demographic and clinical characteristics, analytical parameters, electrocardiogram findings, left ventricular ejection fraction, duration of hospitalization and prognosis.

**Results:** From February 4, 2007 to February 3, 2008, 48 patients out of 270 with acute non-ST-elevation myocardial infarction showed normal coronary arteries, which represent 18% of the total population. There were no differences between the two subsets with respect to previous hypertension and dyslipidemia; even though history of diabetes, smoking, chest pain or coronary disease was less frequent in patients with normal coronaries, these data was not statistically significant. In the electrocardiogram, we observed a higher prevalence of atrial fibrillation in patients with normal coronary arteries ( $p=0.033$ ). This subset needed a shorter hospitalization time (5 days) than the subset of patients with coronary lesions (7 days,  $p=0.007$ ). The mortality rate during the follow-up did not reveal any difference between the two subpopulations; however, the rate of major adverse cardiac events showed a non significant trend towards being lower in patients without coronary lesion (8.5% vs. 20.0%).

**Conclusions:** The absence of significant coronary artery disease in patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction is not unusual and correlates to a more frequent atrial

fibrillation pattern in electrocardiogram. A larger prospective study with a longer follow-up is needed to evaluate the prognosis in this subset of patients.

**Key words:** Myocardial infarction; Angiographically normal coronaries; Prognosis.

## **INTRODUÇÃO:**

A síndrome coronária aguda compreende diferentes manifestações de doença arterial coronária, onde se incluem angina instável, enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (EAMSST) e enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMST). A sintomatologia clínica, achados electrocardiográficos e biomarcadores são essenciais para a diferenciação dos diagnósticos [1,2].

A patogénese do EAMSST é caracterizada por um desajuste do balanço entre o fornecimento de oxigénio e a demanda miocárdica. Em doentes com doença coronária, esse desajuste é na maioria das vezes condicionado pela ruptura de placas ateroscleróticas [3], pelo que a realização de uma coronariografia no decurso imediato (24 a 72 horas) do evento é motivada pela pesquisa de estenose(s) que justifiquem revascularização. Esta revascularização pode associar-se a uma melhoria do prognóstico, através da diminuição da mortalidade e das recidivas isquémicas [4].

Reconheceu-se, no entanto, que entre 1 a 12% dos doentes com enfarte agudo do miocárdio não apresentavam lesões coronárias mediante angiografia coronária [5-7], tendo-se concluído não ser a oclusão dos vasos epicárdicos a causa exclusiva de enfarte do miocárdio. A taxa de prevalência de enfartes agudos do miocárdio com coronárias angiograficamente normais (CAN) pode variar em função da idade e do sexo, com prevalência mais elevada em doentes jovens (idade inferior a 50 anos) e em mulheres [5-7]. A sintomatologia e achados electrocardiográficos são em tudo semelhantes aos dos doentes com lesões coronárias; no entanto, as dimensões da área de enfarte são habitualmente mais pequenas e a função residual ventricular esquerda apresenta-se, em regra, normal ou apenas ligeiramente deprimida, o que condiciona um prognóstico clínico melhor. Nestes doentes, antecedentes de angina e enfarte do miocárdio são praticamente ausentes [7,8].

A etiologia desta doença ainda é desconhecida, embora tenham sido propostos vários mecanismos explicativos: vasoespasma coronário [7,9], trombose com trombólise espontânea [7,10], embolizações com recanalização [7,11], condições tóxicas (nomeadamente o consumo de cocaína) [7,12], e inflamação *per se* ou combinada [7]. Estudos apontam que em apenas um terço dos doentes com CAN é encontrado o factor etiológico implicado no enfarte agudo do miocárdio, não obstante uma pesquisa sistemática e cuidadosa [13]. Pese embora os múltiplos mecanismos patogénicos que possam estar na origem do fenómeno, pensa-se que a disfunção endotelial, possivelmente sobreposta à aterosclerose não evidente à observação angiográfica, possa ser o acontecimento comum predisponente [7].

Dos estudos feitos em doentes com enfarte agudo do miocárdio nos quais se relatou a ausência de lesões epicárdicas à angiografia, a maioria foi realizada em doentes com EAMST. Há, na verdade, muito pouca informação na literatura médica acerca da ocorrência de coronárias angiograficamente normais em doentes com síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST. Dos poucos estudos que se dedicaram a esta população específica, estabeleceu-se uma prevalência em torno dos 5 a 10% [4,14,15].

Embora a maioria dos estudos enfatize o bom prognóstico desta condição, em geral muito melhor que a do enfarte agudo do miocárdio com lesões coronárias, o prognóstico é provavelmente variável em função do mecanismo patogénico subjacente [7].

Este estudo teve dois objectivos. Em primeiro lugar, avaliar um coorte de doentes com EAMSST submetidos a angiografia coronária subsequente de forma a determinar a proporção de doentes com artérias coronárias normais. Em segundo lugar, comparar as características clínicas e prognósticos dos doentes com EAMSST e coronárias angiograficamente normais com os doentes que apresentam lesões coronárias à angiografia.

## **POPULAÇÃO E MÉTODOS:**

Este estudo envolveu uma população de 270 doentes que foram admitidos numa única unidade de cuidados intensivos (UCI) coronários, entre 4 de Fevereiro de 2007 e 3 de Fevereiro de 2008, com o diagnóstico de EAMSST e nos quais se realizou cateterismo cardíaco como procedimento de urgência. Esta população foi dividida em dois grupos consoante apresentassem lesões coronárias obstrutivas ou, pelo contrário, uma árvore epicárdica sem alterações significativas à angiografia.

O diagnóstico de EAMSST foi definido de acordo com a electrocardiografia (depressão do segmento ST de no mínimo 0,5mm, em 2 ou mais derivações contíguas, inversão da onda T de no mínimo 1mm), elevação dos biomarcadores de lesão miocárdica (cTnT, quantitativamente >0,06ng/mL e creatina cinase MB >3,5ng/mL) e sintomatologia clínica sugestiva (dor pré-cordial ao repouso, etc.).

Todos os doentes foram sujeitos a terapêutica anti-agregante pré-angiográfica com ácido acetilsalicílico e clopidogrel.

As angiografias coronárias foram realizadas por 4 hemodinamistas experientes, dentro das primeiras 72 horas após o evento.

A definição de coronárias normais foi definida como ausência de lesões coronárias com estenose superior a 50% do diâmetro endoluminal e com normal perfusão.

Foram analisados neste estudo os achados electrocardiográficos e laboratoriais pré-angiografia, as características demográficas e clínicas, os resultados da angiografia, os procedimentos terapêuticos instituídos durante o internamento (incluindo eventual revascularização por angioplastia ou cirurgia), a duração do internamento e o seguimento clínico dos doentes quer com lesões coronárias, quer com coronárias normais, no sentido de se estabelecer uma comparação entre as duas subpopulações. Durante o seguimento clínico, os doentes foram monitorizados por telefone e por revisão das bases de dados e registos

médicos do Hospital, durante um tempo médio de 1,7 anos ou até ser atingido um *endpoint* primário. Estabeleceu-se como *endpoint* primário mortalidade por qualquer causa.

Muito embora a realização deste estudo se tenha feito de modo retrospectivo, todos os dados clínicos e laboratoriais foram registados prospectivamente e documentados na base de dados informática de doentes admitidos na UCI da nossa instituição com SCA.

### **Análise estatística:**

Os dados de variáveis contínuas são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão, salvo indicação em contrário, e as variáveis categóricas sob a forma percentual. A análise entre grupos foi efectuada para variáveis contínuas com o teste U de Mann-Whitney ou com o teste de Levene, consoante apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste exacto de Fisher ou teste de  $\chi^2$ , conforme adequado. Os intervalos de confiança foram de 95% e considerou-se estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05. Foi ainda realizada análise de sobrevivência pelo teste de Log-rank *p* e modelo de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariada foi efectuada através de regressão logística binária.

## **RESULTADOS:**

De um total de 270 doentes com EAMSST sujeitos a coronariografia que ingressaram na nossa UCI entre 4 de Fevereiro de 2007 e 3 de Fevereiro de 2008, 222 apresentavam doença coronária visível, enquanto que a ausência de lesões das artérias coronárias na angiografia foi documentada em apenas 48 doentes, representando 17, 8% dos casos.



A idade média dos doentes com CAN, tal como a dos que apresentavam doença coronária (DC), foi de 62 anos. Na análise por sexo, o grupo com CAN era constituído por 37,5% de mulheres, e o grupo dos doentes com DC por 26,1% ( $p=ns$ ).

A comparação entre doentes com CAN e doentes com DC, atendendo às suas características clínicas, factores de risco, antecedentes patológicos cardiovasculares, achados electrocardiográficos e duração do internamento é apresentada na Tabela I.

Doentes com CAN apresentavam menos frequentemente antecedentes de tabagismo, diabetes, angor ou doença coronária. Em contrapartida, a taxa de prevalência de acidentes vasculares cerebrais/acidentes isquémicos transitórios (AVC/AIT) prévios revelou-se mais elevada nesta população. Importa acrescentar que história de hipertensão arterial, dislipidémia, hábitos sedentários/vida stressante e enfarte agudo do miocárdio prévio não mostraram diferenças percentuais significativas entre as duas populações. A função renal avaliada pela taxa de filtração glomerular e o índice de massa corporal foram similares entre os dois grupos.

Todos os doentes realizaram exame electrocardiográfico durante a admissão hospitalar, que revelou a presença mais frequente de fibrilhação auricular em doentes com CAN, sendo a diferença observada estatisticamente significativa. A fracção de ejeção ventricular esquerda calculada pela ecografia foi praticamente sobreponível entre os doentes com CAN e os doentes com DC.

No tocante à duração da estada hospitalar, os doentes com CAN apresentaram uma média de 5 dias de internamento, estabelecendo-se o valor médio dos doentes com DC nos 7 dias ( $p= 0,007$ ).

**TABELA I**

**Variáveis clínicas, antecedentes patológicos, função ventricular, traçado electrocardiográfico e duração do internamento**

	<b>EAMSST com CAN (n=48)</b>	<b>EAMSST com DC (n=222)</b>	<b>p-Valor</b>
<b>Estilo de vida (%)</b>			
Tabagismo	16,7	23,0	0,338
Stress/Sedentarismo	20,8	18,5	0,704
<b>Antecedentes Patológicos (%)</b>			
Dislipidemia	74,5	74,0	0,942
Diabetes mellitus conhecida	16,7	29,4	0,072
Hipertensão arterial	74,5	73,6	0,904
<b>Antecedentes Cardiovasculares (%)</b>			
Angor prévio	54,8	67,9	0,101
EAM prévio	14,3	17,2	0,649
Doença coronária prévia	56,3	68,3	0,109
AVC/AIT prévio	10,4	5,0	0,174
<b>Função Cardíaca</b>			
Frequência cardíaca (bpm)	79 (15)	75 (14)	0,095
FE – Ecografia (%)	55 (11)	53 (10)	0,050
FE – Cateterismo (%)	63 (17)	60 (17)	0,147
<b>Tensão Arterial (mmHg)</b>			
TA sistólica	144 (25)	144 (22)	0,879
TA diastólica	76 (14)	77 (13)	0,614
<b>Função Renal</b>			
TFG (mL/min)	71,9 (16,9)	71,7 (24,4)	0,077
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,9 (5,2)	27,7 (3,9)	0,056
<b>Traçado electrocardiográfico (%)</b>			
ECG – RS	81,3	94,1	<b>0,007</b>
ECG – FA	12,5	4,1	<b>0,033</b>
ECG – BCRE	4,2	1,8	0,291
<b>Dias de Internamento (dias)</b>	5 (3)	7 (3)	<b>0,007</b>

Os valores estão expressos em número de doentes (percentagem) ou como média (desvio padrão); p-valores<0,05 são considerados estatisticamente significantes. AVC/AIT: acidente vascular cerebral/acidentes isquémico transitório; BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo; EAM: enfarte agudo do miocárdio; EAMSST com CAN: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com coronárias angiograficamente normais; EAMSST com DC: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com doença coronária; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilhação auricular; FE: fracção de ejeção; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de massa corporal; TA: tensão arterial; TFG: taxa de filtração glomerular; RS: ritmo sinusal.

No que refere às variáveis analíticas analisadas, foi possível observar diferenças consideráveis no perfil lipídico entre as duas populações, apresentando os doentes com CAN índices inferiores de trigliceridémia e colesterolémia totais, concentrações de colesterol-HDL maiores e de colesterol-LDL menores. Estes doentes apresentavam também valores inferiores de glicémia em jejum, sem haver contudo diferenças significativas nos resultados da prova de tolerância à glicose oral. Também os marcadores cardíacos não revelaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela II).

**TABELA II**  
**Variáveis Analíticas**

	<b>EAMSST com CAN</b> <b>(n=48)</b>	<b>EAMSST com DC</b> <b>(n=222)</b>	<b>p-Valor</b>
<b>Hemoglobina inicial (mg/dL)</b>	13,8 (1,5)	14,0 (1,6)	0,419
<b>Hemoglobina mínima (mg/dL)</b>	12,4 (1,5)	12,2 (1,7)	0,953
<b>Plaquetas inicial</b>	235 (49)	234 (61)	0,591
<b>Plaquetas mínima</b>	197 (44)	194 (53)	0,457
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	193 (47)	201 (52)	0,470
<b>cLDL (mg/dL)</b>	131 (38)	137 (39)	0,470
<b>cHDL (mg/dL)</b>	45 (11)	42 (10)	0,096
<b>Triglicérideos (md/dL)</b>	139 (55)	188 (119)	<b>0,044</b>
<b>Glicemia em jejum (mg/dL)</b>	139,7 (72,0)	150,8 (65,4)	0,114
<b>HbA1c (mg/dL)</b>	6,2 (0,8)	6,4 (1,3)	0,937
<b>PTGO 0 (mg/dL)</b>	96 (29)	96 (37)	0,721
<b>PTGO 120 (mg/dL)</b>	193 (52)	186 (77)	0,333
<b>CK-MB Massa Max. (ng/dL)</b>	59,15 (94,78)	65,40 (96,60)	0,887
<b>Troponina I Max. (ng/dL)</b>	18,16 (42,20)	16,78 (23,89)	0,486

Os valores estão expressos como média (desvio padrão); p-valores < 0,05 são considerados estatisticamente significantes. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidade; CK-MB: fracção MB da creatina-cinase; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baixa densidade; EAMSST com CAN: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com coronárias angiograficamente normais; EAMSST com DC: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com doença coronária; PTGO: prova de tolerância à glicose oral.

### **ANGIOGRAFIA CORONÁRIA:**

Do grupo de 222 doentes que se apresentaram com doença arterial coronária, 47,3% (n=105) tinham lesão em um vaso, 20,7% (n=46) apresentavam lesão de dois vasos e 31,5% (n=70) lesão de 3 vasos. Artérias coronárias normais foram observadas em 48 doentes. Este estudo não contempla as etiologias deste grupo.

Doentes com CAN apresentam mais frequentemente um *score* de risco TIMI 0 (14,6%) do que os doentes com DC (3,2%). Sessenta e cinco por cento dos doentes com CAN neste estudo enquadravam-se num *score* de risco TIMI entre 0 e 2, enquanto apenas 43,2% dos doentes com DC respeitavam esta característica (Tabela III).

**TABELA III**  
**Score de Risco TIMI**

<b>Score de Risco TIMI</b>	<b>EAMSST com CAN</b>		<b>EAMSST com DC</b>		<b>p-Valor</b>
<b>0</b>	(7/48)	14,6%	(7/222)	3,2%	<b>0,005</b>
<b>1</b>	(11/48)	22,9%	(28/222)	12,6%	0,066
<b>2</b>	(13/48)	27,1%	(59/222)	26,6%	0,943
<b>0-2</b>	(31/48)	64,6%	(94/222)	42,3%	
<b>3</b>	(8/48)	16,7%	(60/222)	27,0%	0,134
<b>4</b>	(6/48)	12,5%	(39/222)	17,6%	0,393
<b>5</b>	(1/48)	2,1%	(20/222)	9,0%	0,139
<b>6</b>	(2/48)	4,2%	(6/222)	2,7%	0,635
<b>7</b>	(0/48)	0,0%	(3/222)	1,4%	1,000

Os valores estão expressos em número de doentes (percentagem); p-valores<0,05 são considerados estatisticamente significantes. EAMSST com CAN: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com coronárias angiograficamente normais; EAMSST com DC: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com doença coronária.

### **TRATAMENTO E FOLLOW-UP:**

No grupo de doentes com lesão coronária, 45,9% (n=102) fizeram revascularização completa por angioplastia coronária transluminal percutânea, 18,9% (n=42) revascularização parcial e 35,1% (n=78) não foram submetidos a qualquer procedimento de revascularização. Nenhum dos casos fez revascularização cirúrgica; 7 dos doentes acabaram por falecer durante a fase hospitalar (mortalidade intra-hospitalar de 3,2%).

Naturalmente, nenhum procedimento de revascularização foi realizado em qualquer dos casos com CAN; 1 dos doentes morreu durante a fase hospitalar (mortalidade intra-hospitalar de 2,1%).

No estudo retrospectivo do curso pós-enfarte de 45 doentes com CAN e 205 doentes com DC verificou-se que, após um tempo médio de seguimento de 1,7 anos, 4 pessoas morreram no grupo CAN, enquanto no grupo DC morreram 17. O acompanhamento de doentes com DC revelou uma maior incidência de eventos cardíacos adversos *major* (MACE), nos quais se incluem morte, enfarte agudo do miocárdio no *follow-up* e revascularização não-programada. Em contrapartida, doentes CAN apresentaram uma prevalência mais elevada de AVC e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) durante este acompanhamento clínico (Tabela IV).

**TABELA IV**  
**Follow-up Clínico**

	EAMSST com CAN		EAMSST com DC		P-valor
<b>Mortalidade aos 365 dias</b>	2/45	4,4%	9/204	4,4%	1
<b>Mortalidade no <i>follow-up</i></b>	4/45	8,9%	17/205	8,3%	1
<b>MACE aos 365 dias</b>	2/45	4,4	26/203	12,8%	0,109
<b>MACE no <i>follow-up</i></b>	4/47	8,5%	43/215	20,0%	0,063
<b>AVC no <i>follow-up</i></b>	3/45	6,7%	9/206	4,4%	0,455
<b>ICC no <i>follow-up</i></b>	5/45	11,1%	12/206	5,8%	0,199

Os valores estão expressos em número de doentes (percentagem); p-valores<0,05 são considerados estatisticamente significantes. AVC: acidente vascular cerebral; EAMSST com CAN: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com coronárias angiograficamente normais; EAMSST com DC: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST com doença coronária; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; MACE: eventos cardíacos adversos *major*.

## **DISCUSSÃO:**

Entre uma larga população de doentes que se submeteu a angiografia coronária de urgência com o diagnóstico de EAMSST, lesões coronárias significativas foram documentadas na sua grande maioria. Num pequeno grupo de doentes (17,8%), as coronárias eram angiograficamente normais. Contudo, este valor é superior aos resultados dos estudos previamente publicados em doentes com enfarte agudo do miocárdio, que o situam entre 1 e

12% [5-7]. Tal poderá ser eventualmente explicado pelo facto de esses estudos avaliarem indistintamente doentes com e sem elevação do segmento ST. Dos poucos estudos realizados em doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST e coronárias angiograficamente normais [4,14,15], novamente o nosso estudo revelou uma percentagem ligeiramente superior. A explicação mais plausível para este facto prende-se com a ambiguidade da definição de normalidade coronária e a severidade variável de critérios na identificação de síndrome coronária aguda entre estudos, para além de que, na população avaliada neste estudo, não foram incluídos os doentes com diagnóstico de angina instável.

A idade média dos nossos doentes com CAN na altura do enfarte do miocárdio situou-se francamente acima da idade média da maioria dos estudos (43 anos), contrariando achados de avaliações mais abrangentes, que referem a sua ocorrência pouco usual em doentes com idade superior a 50 anos [8]. Na nossa população, observava-se uma elevada percentagem de mulheres (37,5%), valor sobreponível aos resultados encontrados na literatura médica que indica uma percentagem de 43%. Da mesma forma, os doentes com CAN no nosso estudo apresentaram também menos frequentemente sintomatologia anginosa prévia ao enfarte do miocárdio.

A maioria dos estudos com doentes com CAN revelou que o seu perfil de risco é inferior relativamente aos doentes com DC. No nosso estudo, embora sem valores estatisticamente significantes, revelou uma incidência mais baixa de *diabetes mellitus* e antecedentes menos frequentes de tabagismo nos doentes com CAN. Por outro lado, antecedentes de hipertensão arterial e dislipidémia (variáveis tidas como factores de risco para EAMSST) não se associaram de modo expressivo com a presença de lesões coronárias. Contudo, os doentes com CAN apresentavam na avaliação hospitalar um melhor perfil lipídico, nomeadamente do nível de triglicédeos.

Um achado interessante deste estudo prende-se com a incidência significativamente superior de fibrilhação auricular em doentes com CAN à entrada do Serviço de Urgência. A fibrilhação auricular constitui a arritmia cardíaca mais frequentemente diagnosticada, estando a sua correlação com fenómenos embólicos arteriais bastante bem estabelecida. A sua associação a doentes com CAN poderá de algum modo relacionar-se com o facto de a história de eventos vasculares cerebrais (AVC/AIT) se ter mostrado mais frequente nessa população. Para além do mais, a ocorrência de AVC no seguimento pós-enfarte foi também superior nos doentes com CAN. Por outro lado, a natureza embolígena da fibrilhação auricular pode responder como causa do enfarte agudo do miocárdio nos quais não se observou doença coronária aterosclerótica na angiografia, muito embora a embolia de artéria coronária seja uma situação extremamente rara na prática clínica. Tal achado poderá ter importância na melhor compreensão da fisiopatologia da doença, pelo que um estudo mais abrangente seria útil. É possível também relacionar este achado com o facto de a ocorrência de fibrilhação auricular proporcionar um traçado electrocardiográfico duvidoso da presença de uma síndrome coronária aguda. Neste sentido, poderão ter sido rotulados erroneamente doentes com esse diagnóstico, cujo estudo angiográfico naturalmente evidenciou coronárias sem lesão aterosclerótica.

Os doentes com enfarte agudo do miocárdio e angiografia coronária normal apresentam um melhor prognóstico a longo termo por comparação aos indivíduos com lesões coronárias. Contudo, tal prognóstico em doentes com CAN é menos benigno que o perfil anatómico nos poderia levar a crer, apresentando uma morbidade e mortalidade combinadas não negligenciáveis [4,13,15].

No estudo retrospectivo do seguimento pós-enfarte, os doentes com arteriografias coronárias normais estavam associados a uma mortalidade ao fim de um ano de 4,4%, valor

semelhante ao estudo APPROACH [5]. Contrariamente à maioria das revisões e ao que esperaríamos, não houve diferenças significativas na taxa de mortalidade entre ambas as populações, possivelmente por falta de poder estatístico na valorização desta variável. Observa-se, contudo, neste estudo, uma incidência superior de eventos cardíacos *major* no *follow-up* de doentes com lesões coronárias.

Muitos dos resultados díspares aqui apresentados poderão ter uma explicação metodológica e técnica, mais do que fisiopatológica ou demográfica. A verdade é que a definição de normalidade coronária é ampla, podendo ser estabelecida enquanto ausência de qualquer irregularidade endoluminal, ou por presença de estenose coronária não significativa.

Por outro lado, estudos comparativos entre os achados angiográficos e a avaliação *post-mortem* documentam que a angiografia subestima significativamente a presença e extensão da aterosclerose, particularmente nos estágios precoces [16,17]. Nesse sentido, lesões epicárdicas responsáveis por isquémia miocárdica poderão nem sempre mostrar alterações angiográficas.

Este ponto levanta a questão de se a angiografia coronária deverá ser complementada por um estudo funcional da vasomotricidade e uma melhor caracterização endoluminal de forma a aumentar o valor diagnóstico em determinados casos e, por conseguinte, melhor individualizar a terapêutica. A generalização da ecografia intracoronária ou da tomografia de coerência óptica (esta última expondo as erosões endoteliais) poderá ter um papel crucial nesse campo [18]. A avaliação dos parâmetros hemodinâmicos coronários como a pressão intracoronária poderá ser igualmente útil ao revelar estenose arterial funcional, nos casos em que a angiografia não mostra lesão coronária [19]. Por outro lado, a evolução da imagiologia em cortes e, nomeadamente da ressonância magnética nuclear, actualmente em desenvolvimento, poderá contribuir para a detecção precoce das placas vulneráveis [20].



No entanto, não desvalorizando o interesse científico da identificação rigorosa dos casos sem lesão coronária, o tratamento agudo do EAMSST com coronárias normais ou ateroscleróticas é essencialmente o mesmo. A terapia anti-trombótica deve ser prontamente administrada, representando o tratamento padrão, uma vez que os doentes com eventos agudos são especialmente predispostos a rápida extensão do enfarte derivada à falta de circulação coronária colateral. Os nitratos revertem o espasmo coronário e devem ser parte essencial do tratamento. Quando as artérias coronárias normais são identificadas numa angiografia subsequente, os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser instituídos porque o vasoespasmo coronário arterial tem um papel importante na fisiopatologia do EAMSST com CAN. O tratamento com ácido acetilsalicílico, nitratos de longa duração e bloqueadores dos canais de cálcio fazem parte da terapêutica a longo termo, muito embora não haja orientações unanimemente estabelecidas para o tratamento prolongado destes doentes.

### **CONCLUSÃO:**

A ausência de lesões coronárias significativas em doentes com EAMSST não é incomum e correlacionou-se com ocorrência mais frequente de fibrilhação auricular no traçado electrocardiográfico. Nesse sentido, justifica-se a realização de um estudo mais aprofundado com o objectivo de melhor esclarecer a importância da fibrilhação auricular enquanto eventual agente etiológico em alguns casos de EAMSST cuja angiografia subsequente não revela lesão coronária. Um estudo prospectivo mais abrangente com um seguimento clínico mais prolongado é também necessário de forma a melhor caracterizar o prognóstico neste grupo de doentes.

## **REFERÊNCIAS:**

- [1] Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. (2001) American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical measurements and outcome patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol* 38:2114-2130.
- [2] Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, Grewe P, Bojara W, Lawo T, von Dryander S, Jäger D, Machraoui A, Mügge A, Lemke B. (2005) Normal angiogram in acute coronary syndrome- preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol* 99:19-23.
- [3] Fuster V, Stein B, Ambrose JA, et al. (1990) Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation* 82:47-59.
- [4] Monassier JP, Jacquemin L, Roth O, LeBouar R, Kénizou D, Calatan A, Wiedemann JY, Moussaoui M, Diene L, Lévy J. (2008) Non ST elevation acute coronary syndromes and normal coronary angiography: is it truly good news? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 57:275-283.
- [5] Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. (2005) Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 95:261-263.

- [6] Ammann P, Marschall S, Kraus M, Schmid L, Angehrn W, Krapf R, Rickli H (2000) Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest* 117:333-338.
- [7] Kardasz I, De Caterina R. (2007) Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med* 261:330-348.
- [8] Tun A, Khan IA. (2000) Acute myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Heart Lung* 29:348-350.
- [9] Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. (1983) Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. *New Engl J Med* 309:220-223.
- [10] Raymond R, Lynch J, Underwood D, et al. (1988) Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 11:471-477.
- [11] Gonzalez M, Hernandez E, Aranda JM, Lindres E, Cortes F, Cintron G. (1981) Acute myocardial infarction due to intracoronary occlusion after elective cardioversion for atrial fibrillation in a patient with angiographic nearly normal coronary arteries. *Am Heart J* 102:932-934.
- [12] Isner JM, Estes NAM, Thompson PD et al. (1986) Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *New Engl J Med* 315:1438-1443.

- [13] Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. (2001) Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 22:1459-1465.
- [14] Carunchio A, Ricci R, Mazzarotto P, Danesi A, Caferra G, Ferraioroni A, et al. (2005) Non-ST-elevation myocardial infarction with normal coronary arteries, clinical features and coronary artery flow. *Ital Heart J Suppl* 6:205-213.
- [15] Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. (2006) Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 166:1391-1395.
- [16] Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lespérance J. (1974) Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 49: 703-708
- [17] Vlodaver Z, Frech R, Van Tassel RA, Edwards JE. (1973) Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 47:162-169
- [18] Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, Houser SL, Nadkarni SK, MacNeill BD, Jang IK, Fujiwara H, Tearney GJ. (2006) Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 48:81-88.

[19] Bech GJ, Droste H, Pijls NH, de Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, et al. (2001) Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 86:547-552

[20] Korosoglou G, Weiss RG, Kedziorek DA, Walczak P, Gilson WD, Schär M, Sosnovik DE, Kraitchman DL, Boston RC, Bulte JW, Weissleder R, Stuber M. (2008) Noninvasive detection of macrophage-rich atherosclerotic plaque in hyperlipidemic rabbits using "positive contrast" magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 52:483-491.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Lino Gonçalves, ao Professor Doutor Pedro Monteiro e ao Dr. Rui Baptista pela gentil colaboração e pelo valor imprescindível das suas sugestões e críticas.