

# Índice

Resumo .....	2
Abstract .....	4
Introdução .....	6
Materiais e Métodos .....	9
Seleção dos Doentes .....	9
Obtenção de Dados e Seguimento dos Doentes.....	10
Caracterização dos grupos de estudo .....	12
Objectivos do estudo .....	12
Análise Estatística.....	13
Resultados .....	14
Características gerais da Amostra .....	14
Gravidade do EAM .....	15
Tipo de Enfarte .....	16
Risco de Mortalidade, Hemorragia e Acidente Vascular Cerebral.....	16
Função Sistólica Global do Ventrículo Esquerdo.....	18
Acidente Vascular Cerebral isquémico no seguimento .....	19
Mortalidade intra-hospitalar e no seguimento.....	19
Discussão.....	20
Limitações .....	24
Conclusão.....	25
Agradecimentos.....	26
Referências Bibliográficas .....	27

# Resumo

## Introdução

O enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (EAMST) pode apresentar uma angiografia coronária sem alterações significativas - *Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries* (MINCA). O objectivo deste trabalho foi estudar os casos de MINCA num hospital terciário, comparando-os com os casos de EAMST com doença coronária significativa quanto às suas características, tratamento e prognóstico.

## Métodos

Estudo de caso-controle que incluiu 406 doentes com EAMST (idade média de  $64,8 \pm 14,2$  anos, 68,2% do sexo masculino), caracterizados quanto a parâmetros clínicos, analíticos e imagiológicos. A amostra foi dividida em dois grupos, tendo em conta a presença ou ausência de DC significativa na angiografia coronária. O objetivo principal do trabalho foi a comparação dos grupos quanto à mortalidade hospitalar e mortalidade no seguimento clínico.

## Resultados

Na amostra verificaram-se 7,4% de casos MINCA, com predomínio do género feminino (53,3% vs. 30,1%,  $p=0,009$ ). Os grupos em estudo eram semelhantes quanto à idade (idade média:  $61,4 \pm 18,0$  anos vs.  $65,1 \pm 13,8$  anos;  $p=0,169$ ), aos factores de risco tradicionais, aos sinais vitais na admissão e aos *scores* de risco GRACE, CRUSADE e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Verificou-se um maior número de casos EAM tipo 2 no grupo MINCA (26,7% vs. 2,4%;  $p=0,064$ ), uma classe de Killip-Kimball mais favorável (classe 4 de

Killip – 3,3% vs. 12,3%,  $p=0,270$ ), associada a menores níveis de troponina I ( $23,4 \pm 44,2$  vs.  $91,3 \pm 122,7$ ;  $p=0,004$ ) e melhor função sistólica global do ventrículo esquerdo ( $p=0,061$ ), menor mortalidade intra-hospitalar (3,3% vs. 8,8%;  $p=0,300$ ) e mortalidade no seguimento nula (0,0% vs. 12,1%;  $p=0,047$ ).

### **Conclusão**

Neste estudo o MINCA mostrou ser um grupo de doentes isquémicos com melhor prognóstico a curto e longo prazo, apesar de apresentarem valores elevados de GRACE. Concluiu-se ainda, que a ausência de alterações significativas na angiografia e o tipo de EAM, podem ter um importante impacto na avaliação clínica e decisão terapêutica.

### **Palavras-Chave**

Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM); supradesnivelamento ST; Angiografia sem alterações significativas (MINCA); GRACE Score; doença coronária significativa; EAM do tipo 2.

## Abstract

**Aims** The myocardial infarction with ST elevation (STEMI), can manifest normal coronary arteries in coronary angiography (MINCA). Our aim was to study MINCA patients in a tertiary hospital and to perform a detailed comparison between them and the Significant Coronary Disease (SCD) cases, in terms of baseline characteristics, management and prognosis.

**Methods and results** Observational retrospective case-control study including 406 patients admitted for STEMI (mean age of  $64,8 \pm 14,2$  years, 68,2% are male), which were divided in two groups, in the presence or absence of SCD in coronary angiography – MINCA (7,4%) and Significant Coronary Disease (92,6%). MINCA patients were over 50 years old and presented the classic risk factors. The higher percentage of type 2 MI were MINCA patients (26,7% vs. 2,4%;  $p=0,064$ ). They had minor severity infarctions (Killip-Kimball: class 4 – 3,3% vs. 12,3%,  $p=0,270$ ) as so minor infarcted area (maximum troponin value:  $23,4 \pm 44,2$  vs.  $91,3 \pm 122,7$ ;  $p=0,004$ ). Additionally, MINCA patients showed better global systolic function ( $p=0,061$ ), lower inhospital mortality (3,3% vs. 8,8%;  $p=0,300$ ) and no mortality during follow up (0,0% vs. 12,1%;  $p=0,047$ ). Finally, identical values in traditional risk score were found in both study groups.

**Conclusions** Several important baseline differences were found between study groups. Although elevated GRACE risk scores, the prognosis at short and long term was significantly better in MINCA patients. The absence of significant changes in angiography and the type of MI seems to have important implications in clinical practice and treatment options.

**Keywords** myocardial infarction; ST elevation; normal angiography; MINCA; GRACE score; significant coronary disease; type 2 MI.

## Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países industrializados, apresentando uma taxa de mortalidade de 30% (1), nas quais se destaca a doença coronária (DC) com uma taxa de mortalidade de 12,8% (2). A DC significativa associa-se a um insuficiente aporte de sangue ao miocárdio, dando origem a várias apresentações clínicas como a isquémia miocárdica silenciosa, angina de peito estável, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca ou morte súbita (3).

A definição de enfarte agudo do miocárdio (EAM) aplica-se quando há isquémia miocárdica aguda e evidência de necrose miocárdica (4). Assim, para o diagnóstico de EAM é necessário, a elevação dos biomarcadores cardíacos (preferencialmente troponina) e a tradução clínica de isquémia miocárdica, tais como, sintomas, alterações dinâmicas de ST-T, bloqueio completo de ramo esquerdo *de novo* ou onda Q patológica no electrocardiograma (ECG), evidência imagiológica de perda de viabilidade ou alterações da contractilidade miocárdica (i.e. ecocardiograma), identificação de trombo intracoronário na angiografia ou autópsia (4).

A troponina é um componente do aparelho contráctil das células cardíacas, sendo praticamente exclusiva do coração (2, 4, 5). Apesar de serem biomarcadores de alta sensibilidade e especificidade para lesão isquémica (4), não indicam o tipo de mecanismo de morte dos miócitos (4).

O EAM é classificado em cinco tipos tendo em conta a etiologia da isquémia ou a apresentação clínica, sendo os EAM tipo 1 e 2 os mais prevalentes na prática clínica (4). O EAM tipo 1 é causado pela rotura de placa aterosclerótica, ou dissecação da artéria coronária (4). O EAM tipo 2 é causado pelo desequilíbrio entre o aporte e as necessidades de oxigénio nas células miocárdicas, ou seja, por um mecanismo secundário à doença

coronária aterosclerótica (i.e. disfunção endotelial, vasospasmo coronário, embolismo coronário, taqui/bradiarritmia, insuficiência respiratória) (4). O tipo 3 inclui morte súbita sugestiva de mecanismo isquémico que ocorreu antes da obtenção dos biomarcadores cardíacos (4). Finalmente, o tipo 4 e 5 são EAM associados a procedimentos de revascularização miocárdica, percutânea e cirúrgica, respetivamente (4).

O ECG permite dividir o EAM em casos com supradesnivelamento do segmento ST (EAMST) e sem supradesnivelamento do segmento ST. Esta divisão tem elevada utilidade na prática clínica por permitir antecipar os casos de EAM por oclusão total com trombo ou disseção da artéria coronária, com indicação para revascularização miocárdica urgente, habitualmente por angioplastia coronária percutânea (6).

Contudo, há que considerar a natureza multifactorial da elevação de biomarcadores cardíacos e do supradesnivelamento do segmento ST que pode surgir em diversas situações clínicas, não relacionadas com isquémia miocárdica (7, 8). Nos últimos anos a comunidade científica tem mostrado maior interesse com os casos de EAMST que não apresentam coronárias com lesões significativas na angiografia, denominados como *myocardial infarction with normal coronary arteries* (MINCA).

A definição de artéria coronária sem alterações significativas aplica-se a coronárias sem irregularidades no lúmen ou com estenose <30% do seu diâmetro e hemodinamicamente normais (6).

Segundo estudos já realizados, o MINCA manifesta-se principalmente em doentes com menos de 50 anos (6, 9), géneros igualmente afetados, e com uma prevalência de 2,8-4,0% (10, 11) nos EAM. Esta prevalência tem vindo a aumentar, provavelmente pela maior sensibilidade e especificidade dos testes complementares de diagnóstico, nomeadamente a troponina (10). Habitualmente, os doentes MINCA não referem história de angina prévia e não apresentam os factores de risco cardiovasculares (6, 9), com a

exceção dos hábitos tabágicos (6, 12). Apesar do ECG e dos sintomas mimetizarem a clínica do EAM por DC significativa, a área de enfarte do miocárdio é geralmente menor (6) e conseqüente apresentam melhor prognóstico (6, 9, 12, 13).

Atualmente, reconhecem-se vários mecanismos para o MINCA, tais como, vasospasmo coronário, cardioembolia, estados inflamatórios ou de hipercoagulabilidade, miocardite, síndrome de *Takotsubo*, entre outros (10, 14). Apesar de uma etiologia diferente as recomendações internacionais não diferenciam os MINCA dos restantes EAM, aconselhando a adoção do tratamento *standard* dos EAM, com antiagregação plaquetar, beta-bloqueante e antagonistas do sistema renina-angiotensina- aldosterona.

Este estudo pretende comparar os doentes MINCA com os doentes com EAM por DC significativa, estabelecendo as diferenças nas características clínicas, no tipo de EAM mais prevalente, na *performance* dos modelos de estratificação de risco isquémico e hemorrágico e no prognóstico a curto e longo prazo.

# Materiais e Métodos

## Seleção dos Doentes

Estudo de caso-controle retrospectivo e observacional que inclui todos os doentes admitidos no Serviço de Cardiologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) com o diagnóstico final de EAM, entre 1 de Dezembro de 2008 e 31 de Maio de 2013. Foi utilizada a definição de EAM da Sociedade Europeia de Cardiologia (4), excluindo desta forma os casos de angina instável (2, 3) ou de lesão miocárdica (i.e. elevação troponina) sem evidência de isquémia de miocárdio (4).

Este estudo considerou evidência de isquémia, a presença de sintomas de anginosos típicos (dor precordial, com duração mínima de 20 minutos, com irradiação para o ombro, braço ou mandíbula e com fraca resposta a nitratos sublinguais) (2, 4, 5), alterações dinâmicas de ST-T no ECG, alterações da contractilidade segmentar do ventrículo esquerdo por ecocardiograma ou demonstração de trombo ou lesão coronária primária (2, 4).

Para estabelecer a presença de lesão miocárdica foi utilizado como biomarcador cardíaco a troponina I, doseada por técnica quimioluminescente (chemiluminescent technique (*OrtoCLinical diagnostic Vitrus® Troponin I ES Assay, Johnson & Johnson*©)). Neste estudo, os valores acima do percentil 99 duma população de referência saudável (>0,034 ng/dL) foram considerados como positivos para isquémia miocárdica.

Posteriormente, excluíram-se todos os doentes com EAM confirmado que não apresentassem supradesnivelamento do segmento ST (EAMST) no ECG. Utilizaram-se os seguintes critérios eletrocardiográficos: supradesnivelamento de ST  $\geq 0,2$  mV (género masculino) ou  $\geq 0,15$  mV (género feminino) nas derivações precordiais V2 e V3 e/ou  $\geq 0,1$

mV noutras derivações do ECG (5) ou no caso de bloqueio completo de ramo esquerdo *de novo*.

Destes casos de EAMST, excluíram-se aqueles que não realizaram angiografia coronária nas 12 horas após o início dos sintomas isquémicos (2) e classificou-se a amostra em dois grupos tendo em conta o resultado da angiografia: a) EAMST sem DC significativa (MINCA) e b) EAMST com DC significativa.

Os doentes com EAMST, mas com provável etiologia não isquémica (i.e. miocardite, miopericardite, cardiomiopatia infiltrativa, síndrome de *Takotsubo* (15), padrão de repolarização precoce) e após confirmação por dados clínicos e imagiológicos (ventriculografia, ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca) (16), foram excluídos da amostra final (N=23).

A amostra final do estudo incluiu um total de 406 doentes com EAMST.

### Obtenção de Dados e Seguimento dos Doentes

Dados clínicos e demográficos foram recolhidos na admissão e durante o internamento. Os factores de risco foram estabelecidos na admissão (diabetes, hipertensão arterial [HTA], dislipidémia, tabagismo e história prévia de angina). O electrocardiograma e o estudo analítico dos doentes (hemoglobina A<sub>1c</sub>, troponina I) foi realizado de acordo com o protocolo vigente no Serviço de Cardiologia do Hospital Geral do CHUC. As medições da troponina I foram realizadas à admissão, entre as 12 e as 24 horas posteriores, e com uma frequência diária posteriormente. Essa medição foi realizada através da técnica de quimioluminescência. A classificação de Killip-Kimball (17, 18), estimada à admissão, baseia-se no exame físico dos doentes, dividindo-se em 4 classes (1: sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva, 2: fervores pulmonares, 3: edema pulmonar e 4: choque cardiogénico) (17, 18). O uso desta classificação é fundamental na estratificação do risco dos doentes com EAM (18). Por fim, a função

sistólica global (FSG) do ventrículo esquerdo (VE) foi estimada por ecocardiograma transtorácico pré-alta hospitalar; para este estudo estabeleceram-se 5 classes na avaliação qualitativa da FSG do VE, de acordo com as normas da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (2): boa FSG; FSG preservada; compromisso ligeiro na FSG; compromisso moderado na FSG; e compromisso severo na FSG).

Testou-se e comparou-se a *performance* dos modelos de estratificação de risco isquémico [GRACE (19)], hemorrágico [CRUSADE (20)] e cardioembólico [CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (21)] nos dois grupos em estudo (MINCA vs. DC significativa). O algoritmo de risco GRACE estabelece a gravidade do evento isquémico, prevendo o risco de mortalidade intra-hospitalar e durante o seguimento. O GRACE *score* é calculado a partir de oito variáveis: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, creatinina sérica, supradesnivelamento ST, presença de paragem cardíaca, elevação das troponinas e classificação de Killip-Kimball à admissão (2, 19). O CRUSADE *score* utiliza as variáveis: hematócrito, taxa de filtração glomerular, frequência cardíaca, género feminino, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, antecedentes de doença vascular, diabetes mellitus e pressão arterial sistólica (20) para estimar o risco hemorrágico dos doentes com EAM, com o intuito de orientar a agressividade do tratamento anti-isquémico implementado durante o internamento. O CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *score*, que utiliza as variáveis: insuficiência cardíaca, HTA, idade, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou acidente isquémico cerebral, doença vascular e género feminino (21), permite avaliar o risco de acidente vascular cerebral (AVC) em doentes com fibrilhação auricular e/ou com cardiopatia isquémica (21, 22).

Os doentes foram acompanhados após a alta hospitalar, através de registos clínicos, consultas de seguimento e/ou contacto telefónico até aos 2 anos após a alta do internamento.

## Caracterização dos grupos de estudo

A caracterização dos dois grupos em estudo (MINCA vs. DC significativa) foi realizada segundo os critérios presentes nas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para revascularização do miocárdio (23).

MINCA – coronárias sem irregularidades no lúmen ou coronárias com estenose <50% do seu diâmetro e hemodinamicamente normais (6, 23).

DC significativa – coronárias com trombo visível; coronárias com estenose >50% do diâmetro das artérias, ou com alteração de fluxo coronário confirmada (6, 23).

## Objectivos do estudo

Os objectivos principais do estudo foram, avaliar:

- a) a prevalência de casos MINCA numa população de EAM;
- b) prognóstico clínico, de acordo com a mortalidade intra-hospitalar e mortalidade durante o seguimento.

Os objectivos secundários do estudo foram, avaliar:

- a) a prevalência do tipo de EAM (1 ou 2) em ambos os grupos e respetiva relação com o prognóstico;
- b) as diferenças nas características da amostra (i.e. género, idade, factores de risco cardiovascular);
- c) as diferenças nos parâmetros analíticas dos dois grupos na admissão;
- d) a gravidade clínica da lesão isquémica utilizando a classificação de Killip-Kimball e os algoritmos de risco (GRACE, CRUSADE e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scores*);
- e) a presença de hemorragia intra-hospitalar;

- f) a gravidade da lesão isquémica utilizando a FSG do VE por ecocardiografia pré-alta hospitalar.

### Análise Estatística

Para tratamento dos dados recorreu-se ao *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 21). Foram utilizados testes paramétricos (teste de diferença de médias t de *Student* para grupos independentes) e não paramétricos (teste de independência do qui-quadrado), com o objectivo de comparar as variáveis de ambos os grupos.

Nas variáveis com nível de medição intervalar (e.g. idade, parâmetros analíticos, GRACE *score*, CRUSADE *score*, dias de internamento), utilizaram-se testes paramétricos e não paramétricos, de acordo com a verificação da normalidade das variáveis e/ou da homogeneidade das variâncias verificada pelo teste de Levene.

Para as variáveis com nível de medição categorial (i.e. classes de Killip-Kimball, FSG do VE pré-alta) recorreu-se ao teste de independência do qui-quadrado para verificar a relevância estatística.

Os valores com um nível de significância  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

# Resultados

## Características gerais da Amostra

<b>Tabela 1</b>	<b>EAMST (N=406)</b>	<b>DC significativa (N=376)</b>	<b>MINCA (N=30)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Demográficos</b>				
Idade (anos)	64,8±14,2	65,1±13,8	61,4±18,0	0,169
Sexo Masculino	277 (68,2%)	263 (69,9%)	14 (46,7%)	0,009
Dias de Internamento	5,25±3,40	5,32±3,42	4,34±3,37	0,140
<b>Clínicos</b>				
HTA	294 (72,4%)	274 (72,9%)	20 (66,7%)	0,464
Diabetes Mellitus	122 (30,0%)	115 (30,6%)	7 (23,3%)	0,400
Dislipidemia	234 (57,6%)	218 (60,0%)	16 (53,3%)	0,620
Tabagismo	135 (33,3%)	130 (34,6%)	5 (16,7%)	0,045
História de angina prévia	73 (18,0%)	71 (18,9%)	2 (6,7%)	0,940
Frequência cardíaca (bpm)	76,1±17,0	76,2±16,9	74,7±18,6	0,663
Pressão arterial sistólica (mmHg)	129,6±27,0	129,4±27,0	133,0±26,5	0,482
Classe de Killip-Kimball máximo	1,6±1,0	1,6±1,1	1,2±0,7	0,056
GRACE score (Intra-hospitalar)	157,9±42,0	158,6±42,8	149,5±30,3	0,263
(6 Meses)	125,2±26,9	125,8±35,8	117,6±29,1	0,231
CRUSADE score	31,1±14,9	31,3±15,2	28,4±10,8	0,386
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	2,20±1,50	2,21±1,50	1,95±1,51	0,435
Mortalidade intra-hospitalar	34 (8,4%)	33 (8,8%)	1 (3,3%)	0,300
Mortalidade no seguimento	38 (11,0%)	38 (12,1%)	0 (0,0%)	0,047
Hemorragia intra-hospitalar	23 (5,7%)	21 (5,6%)	2 (6,7%)	0,737
AVC isquémico no seguimento	12 (3,9%)	12 (4,1%)	0 (0,0%)	0,812
Tipo de EAM (tipo 1)	389 (95,8%)	367 (97,6%)	22 (73,3%)	0,341
(tipo 2)	17 (4,2%)	9 (2,4%)	8 (26,7%)	0,064
<b>Testes Analíticos</b>				
Hemoglobina A <sub>1c</sub> (%)	6,47±1,64	8,92±5,14	6,31±1,66	0,021
Troponina I máxima (ng/mL)	86,5±120,1	91,3±122,7	23,4±44,2	0,004

O estudo incluiu um total de 406 doentes, com idade média de  $64,8 \pm 14,2$  anos, 277 (68,2%) do sexo masculino. Em relação aos EAMST, a prevalência de MINCAS é de 7,4% (N=30).

As características clínicas, analíticas e imagiológicas dos doentes, assim como a prevalência do tipo de EAM na nossa amostra, apresentam-se na tabela 1. Os doentes com MINCA eram ligeiramente mais novos ( $61,4 \pm 18,0$  anos vs.  $65,1 \pm 13,8$  anos;  $p=0,169$ ) e mais frequentemente do sexo feminino (53,3%;  $p=0,009$ ), apresentavam menor tempo de internamento ( $4,34 \pm 3,37$  dias vs.  $5,32 \pm 3,42$  dias;  $p=0,140$ ), menor prevalência de tabagismo (16,7% vs. 34,6%;  $p=0,045$ ) e de história de angina prévia (6,7% vs. 18,9%;  $p=0,940$ ). Adicionalmente, apresentavam valores mais baixos de Hemoglobina A<sub>1c</sub> ( $6,31 \pm 1,66$  vs.  $8,92 \pm 5,14$ ;  $p=0,021$ ) e de troponina I máxima ( $23,4 \pm 44,2$  vs.  $91,3 \pm 122,7$ ;  $p=0,004$ ).

Pelo contrário, os restantes factores de risco estavam presentes de uma forma semelhante em ambos os grupos (diabetes,  $p=0,400$ ; HTA,  $p=0,464$ ; dislipidémia,  $p=0,620$ ), assim como os restantes parâmetros analíticos na admissão – frequência cardíaca ( $74,7 \pm 18,6$  vs.  $76,2 \pm 16,9$ ;  $p=0,663$ ) e pressão arterial sistólica ( $133,0 \pm 26,5$  vs.  $129,4 \pm 27,0$ ;  $p=0,482$ ) – e os *scores*: GRACE (GRACE<sub>IH</sub>:  $149,5 \pm 30,3$  vs.  $158,6 \pm 42,8$ ;  $p=0,263$  e GRACE<sub>6M</sub>:  $117,6 \pm 29,1$  vs.  $125,8 \pm 35,8$ ;  $p=0,231$ ) e CRUSADE ( $28,4 \pm 10,8$  vs.  $31,3 \pm 15,2$ ;  $p=0,386$ ).

### Gravidade do EAM

A classificação de Killip-Kimball dividida nas suas 4 classes é apresentada no quadro 1, onde se verifica um quadro clínico menos grave nos doentes MINCA (classe 1 – 86,7% vs. 70,1%; classe 2 – 6,7% vs. 11,2%; classe 3 – 3,3% vs. 6,4%; classe 4 – 3,3% vs. 12,3%,  $p=0,270$ ).

Quadro 1		MINCAs	DC significativa	EAMST
Classe de Killip-Kimball na Admissão Hospitalar	1	26 (86,7%)	263 (70,1%)	289 (71,3%)
	2	2 (6,7%)	42 (11,2%)	44 (10,9%)
	3	1 (3,3%)	24 (6,4%)	25 (6,2%)
	4	1 (3,3%)	46 (12,3%)	47 (11,6%)
TOTAL		30 (100,0%)	375 (100,0%)	405 (100,0%)

Teste de independência do Qui-Quadrado			
Classificação de Killip-Kimball dos grupos em estudo			
	Valor	g.l.	p
Qui-Quadrado	2,486	3	0,270

### Tipo de Enfarte

O EAM do tipo 1 é o mais prevalente em ambos os grupos (MINCA: 73,3% [N=22] vs. DC significativa: 97,6% [N=367],  $p=0,341$ ), contudo, verificou-se uma maior frequência de EAM do tipo 2 no grupo MINCA (26,7% [N=8] vs. 2,4% [N=9],  $p=0,064$ ), sugerindo maior frequência de mecanismos secundários da lesão isquêmica, não relacionados com instabilização da placa aterosclerótica coronária nos MINCA (tabela 1).

### Risco de Mortalidade, Hemorragia e Acidente Vascular Cerebral

O *score* GRACE para mortalidade intra-hospitalar ou aos 6 meses (tabela 1) foi semelhante nos dois grupos em estudo ( $p=0,263$  e  $p=0,231$ ). A divisão do *score* GRACE para mortalidade intra-hospitalar (quadro 2) em dois subgrupos, “severo” e “não severo”, mostrou uma prevalência semelhante em ambos os grupos de estudo (“severo”: MINCA – 65,5% vs. DC significativa – 65,0%,  $p=0,950$ ). Quanto ao *score* GRACE para mortalidade aos 6 meses (quadro 3), o subgrupo “não severo” foi mais frequente nos

doentes MINCA (82,8%) em comparação com os doentes com DC significativa (68,7%),  $p=0,114$ ).

**Quadro 2:** Associação entre os dois intervalos de risco de Mortalidade intra-hospitalar e os grupos em estudo

			MINCAs	DC significativa	EAMST
GRACE <sub>IH</sub> Score	Não Severo	N	10	129	139
		%	34,5%	35,0%	35,0%
	Severo	N	19	239	258
		%	65,5%	65,0%	65,0%
TOTAL		N	29	368	397
		%	100,0%	100,0%	100,0%

**Quadro 2a) Teste de independência do Qui-Quadrado:**  
GRACE<sub>IH</sub> score dos grupos de estudo

	Valor	g.l.	$p$
Qui-Quadrado	,004	1	0,950

**Quadro 3:** Associação entre os dois intervalos de risco de Mortalidade aos 6 meses de seguimento e os grupos em estudo

			MINCAs	DC significativa	EAMST
GRACE <sub>6M</sub> Score	Não Severo	N	24	253	277
		%	82,8%	68,7%	69,8%
	Severo	N	5	115	120
		%	17,2%	31,3%	30,2%
TOTAL		N	29	368	397
		%	100,0%	100,0%	100,0%

**Quadro 3a) Teste de independência do Qui-Quadrado:**  
GRACE<sub>6M</sub> score dos grupos em estudo

	Valor	g.l.	$p$
Qui-Quadrado	2,501	1	0,114

Em relação ao *score* de risco hemorrágico (CRUSADE, tabela 1) os valores foram semelhantes entre os dois grupos ( $p=0,386$ ). Quanto ao *score* de risco cardioembólico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, tabela 1) também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p=0,435$ ).

Durante o internamento ocorreram eventos hemorrágicos em ambos os grupos (tabela 1), no entanto, sem diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,737$ ) entre o grupo MINCA e o grupo DC significativa.

### Função Sistólica Global do Ventrículo Esquerdo

A FSG do VE em avaliação ecocardiográfica pré-alta hospitalar está representada no quadro 4. Os doentes MINCA apresentaram melhor FSG do VE (boa FSG – 57,7% vs. 30,2%; FSG preservada – 23,1% vs. 32,5%; compromisso ligeiro na FSG – 7,7% vs. 15,1%; compromisso moderado na FSG – 11,5% vs. 15,5%; e compromisso severo na FSG – 0,0% vs. 6,7%,  $p=0,061$ ), em comparação com o grupo DC significativa, permitindo estimar uma correspondente menor área de enfarte ou lesão isquémica no grupo MINCA.

Quadro 4		MINCAs	DC significativa	EAMST
Função Sistólica Global do Ventrículo Esquerdo pré-alta	Boa FSG	15 (57,7%)	76 (30,2%)	91 (32,7%)
	FSG Preservada	6 (23,1%)	82 (32,5%)	88 (31,7%)
	Compromisso ligeiro na FSG	2 (7,7%)	38 (15,1%)	40 (14,4%)
	Compromisso moderado na FSG	3 (11,5%)	39 (15,5%)	42 (15,1%)
	Compromisso severo na FSG	0 (0,0%)	17 (6,7%)	17 (6,1%)
TOTAL		26 (100,0%)	252 (100,0%)	278 (100,0%)

Quadro 4a) Teste de independência do Qui-Quadrado			
FSG do VE pré-alta dos grupos em estudo			
	Valor	g.l.	<i>p</i>
Qui-Quadrado	9,015	4	0,061

## Acidente Vascular Cerebral isquémico no seguimento

Durante os 2 anos de seguimento, 4,2% (N=12) do total de doentes com EAMST, tiveram, pelo menos, um episódio de AVC isquémico (tabela 1). Destes, nenhum doente era do grupo MINCA (0,0%),  $p=0,812$ .

## Mortalidade intra-hospitalar e no seguimento

A mortalidade intra-hospitalar e no seguimento clínico (tabela 1) foi diferente nos dois grupos em estudo, apesar dos valores semelhantes de *GRACE score* na admissão.

A mortalidade intra-hospitalar nos doentes MINCA foi de 3,3% (N=1) em comparação com 8,8% (N=33) verificada no grupo DC significativa,  $p=0,300$ . Destas 34 mortes intra-hospitalares, 94,1% (N=32) eram EAM do tipo 1, enquanto apenas 5,9% (N=2) eram EAM do tipo 2. Adicionalmente, o doente MINCA que faleceu tinha o diagnóstico de EAM do tipo 1.

Em relação à mortalidade no seguimento, esta não ocorreu nos doentes MINCA (0%) e foi de 12,1% (N=38) nos doentes com DC significativa,  $p=0,047$ . Destas 38 mortes no seguimento, 92,1% (N=35) eram EAM do tipo 1, enquanto apenas 7,9% (N=3) eram EAM do tipo 2.

## Discussão

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos e, em Portugal, cerca de 34,9% são atribuídas à doença isquémica miocárdica (24). O EAMST é um tipo particular de síndrome coronária agudo, que surge habitualmente por oclusão total da artéria coronária após rotura de placa aterosclerótica, e que associa elevada mortalidade e morbilidade (2). A definição de EAMST obriga à demonstração de destruição celular miocárdica, através da elevação dos níveis sanguíneos de troponina, e à evidência de isquémia sugerida por sintomas ou alterações típicas no ECG e/ou ecocardiograma. Apesar de a maioria dos EAMST mostrar DC obstrutiva/significativa na angiografia coronária, têm sido frequentemente descritos casos de EAMST com coronárias angiograficamente normais (MINCA). Atualmente, as recomendações nacionais e internacionais (2, 4) não distinguem estes dois tipos de EAMST (MINCA vs. DC significativa) quanto à abordagem diagnóstica, terapêutica e prognóstico. Este estudo mostrou importantes diferenças entre os doentes MINCA e os doentes com DC significativa, mais especificamente, quanto às características clínicas, mecanismo e gravidade do EAM e prognóstico a curto e a longo prazo.

A distinção entre os dois grupos em estudo (MINCA vs. DC significativa) é realizada pela angiografia coronária. A gênese dos MINCA não está estabelecida (6, 10), podendo compreender vários mecanismos de lesão isquémica: vasospasmo coronário, cardioembolia, estado de hipercoagulabilidade ou de inflamação crónica, síndrome de *Takotsubo*, dissecação coronária espontânea ou pontes miocárdicas (10), podendo observar-se mais do que um destes mecanismos em simultâneo. Contudo, na maioria dos casos MINCA não é possível estabelecer a causa da lesão isquémica.

Neste estudo, verificou-se uma prevalência de 7.4% (N=30) de MINCA em relação ao total de EAMST. Esta mostrou-se ligeiramente superior à prevalência já

documentada – 2.8-4% (10, 11), possivelmente explicada pela utilização generalizada de biomarcadores de alta sensibilidade, como a troponina (10).

Nos EAMST, os doentes MINCA apresentaram maior predomínio do género feminino em relação ao grupo de DC significativa, mas sem diferenças na idade, o que poderia ser um importante viés na avaliação entre grupos, uma vez que a idade é um importante factor de presença de doença aterosclerótica. O facto de as características basais dos dois grupos serem semelhantes, permite afirmar que todas as diferenças encontradas se devem às suas etiologias/mecanismos diferentes.

Outro achado que mostra a semelhança dos dois grupos é a prevalência idêntica dos principais factores de risco cardiovascular (HTA, diabetes e dislipidémia). Adicionalmente, os sinais vitais obtidos na admissão (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Quanto à classificação de Killip-Kimball, que traduz o estado de insuficiência cardíaca no EAM, apenas 3,3% dos doentes MINCA se apresentam em classe 4, a de maior gravidade, enquanto 12,3% dos doentes com DC significativa se encontram nesta classe, sugerindo um quadro inicial e uma evolução clínica mais favorável nestes doentes. Complementarmente, o tempo de hospitalização foi estatisticamente mais baixa nos MINCA, o que corrobora a menor gravidade do enfarte na admissão.

Acrescentando, quanto aos parâmetros analíticos, os MINCA mostraram níveis sanguíneos mais baixos de hemoglobina A<sub>1</sub>C e troponina I máxima, que são marcadores de mau prognóstico, e no caso da troponina I, associa-se a menor área de enfarte do miocárdio. Também, a avaliação da FSG do VE por ecocardiograma pré-alta hospitalar mostrou melhor função cardíaca nos doentes MINCA em comparação com os doentes com DC significativa (p=0,061).

O MINCA parece ser um grupo de doentes com lesão isquémica miocárdica com quadro clínico menos pernicioso do que aquele encontrado na DC significativa, com um menor impacto nos custos sociais e na utilização de recursos médicos.

Os *scores* dos algoritmos de risco hemorrágico e de acidente vascular cerebral (CRUSADE e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, respetivamente) não diferiram entre os grupos, estando em concordância com os eventos hemorrágicos e embólicos observados em igual distribuição entre os dois grupos no seguimento.

O GRACE *score* é um algoritmo de risco de utilização obrigatória no contexto de EAM (2), com elevada sensibilidade e especificidade para estimar a mortalidade hospitalar e no seguimento. É um modelo de risco que auxilia o clínico a avaliar quais os doentes que poderão beneficiar de uma estratégia terapêutica mais agressiva e quais os que se deve manter uma abordagem mais conservadora. No estudo, os dois grupos apresentaram valores de GRACE *score* idênticos. Contudo, a mortalidade hospitalar e no seguimento foi significativamente mais baixa nos doentes MINCA (mortalidade hospitalar – 3,3% e sem mortalidade no seguimento), em relação aos doentes com DC significativa (mortalidade intra-hospitalar – 8.8% e mortalidade no seguimento – 12.1%). Estes resultados sugerem que o GRACE *score* possa não ter uma performance adequada, traduzindo-se numa menor acurácia, tanto para determinar o verdadeiro risco de mortalidade neste tipo de EAM, como para auxiliar na escolha da melhor abordagem terapêutica do doente, uma vez que os doentes MINCA aparentemente têm um melhor prognóstico a curto e longo prazo, sem necessidade de terapêuticas mais agressivas que possam aumentar o risco de complicações hemorrágicas durante o internamento.

Nos doentes MINCA, identificou-se uma maior prevalência do EAM do tipo 2 (26,7% vs. 2,4%; p=0,064), o que reforça a ideia de que este grupo de doentes tem

mecanismos isquémicos mais heterogêneos, comparados com os mecanismos dos doentes com DC significativa.

Recomendações sobre o EAM (2) aconselham a utilização dos *scores* de estratificação de risco GRACE e CRUSADE para quantificar o risco isquémico e hemorrágico. Contudo, os nossos resultados mostram que, a ausência de lesão significativa na angiografia e até mesmo o tipo de enfarte, são dados a ter em consideração na avaliação inicial do doente, uma vez que permitem uma decisão terapêutica mais racional e acertada. Assim, o uso de determinados fármacos anti-agregantes em todos os doentes com EAM poderá não ser pertinente, uma vez que, apenas os doentes com elevado risco trombótico beneficiariam dessa terapêutica (25). Julgando que os MINCAs surgem por lesão diferente da placa aterosclerótica, uma abordagem mais conservativa nestes casos seria mais indicada e com maior benefício para o doente. Tomando como exemplo a etiologia cardioembólica do MINCA, a terapêutica anticoagulante seria a melhor opção terapêutica.

Este trabalho mostrou que os grupos MINCA e DC significativa eram semelhantes nas características basais e clínicas, permitindo uma comparação mais adequada em relação a variáveis prognósticas e a *hard endpoints* como a mortalidade intra-hospitalar e no seguimento aos 2 anos.

Os resultados deste trabalho sugerem que a categorização destes doentes, em MINCA ou DC significativa, após a realização da angiografia coronária, pode ter importante impacto na avaliação clínica e decisão terapêutica. A abordagem do EAM deve ter em conta as diferenças clínicas, e sobretudo etiológicas da lesão isquémica, individualizando a abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes. Os doentes MINCA apesar de traduzirem um EAMST, não apresentam lesão coronária angiográfica seja por resolução espontânea do trombo coronário, seja por outros mecanismos que mimetizam

a lesão típica do EAMST. A evolução clínica mais favorável no caso de MINCA poderá ser explicada pela ausência de doença coronária significativa e fluxo coronário não comprometido no momento da angiografia, com menor extensão da lesão isquémica miocárdica e subsequente menor impacto na função contráctil cardíaca, um reconhecido forte marcador de sobrevida.

### Limitações

Este é um estudo de caso-controlo dum hospital terciário que incluiu doentes com EAM admitidos no serviço de cardiologia, não considerando outros doentes com EAM internados noutras enfermarias ou serviços hospitalares. A principal limitação deste estudo foi o baixo número de doentes MINCA (N=30), que se mantém pouco frequente no total de EAMST.

Adicionalmente, existe uma variedade de mecanismos capazes de provocar EAMST e outras entidades nosológicas mimetizam o EAMST mas não correspondem a EAM típicos, o que dificulta, na maioria dos casos, o estabelecimento do diagnóstico correto.

Apesar de este estudo traduzir uma tentativa honesta de descrever os doentes MINCA, os resultados deste trabalho carecem de futura validação, através de estudos com uma amostra maior e representativa dos EAMST.

## Conclusão

Os casos de MINCA apresentaram uma prevalência de 7,4% no total de EAMST, mostrando importantes diferenças clínicas, analíticas, ecocardiográfica e prognóstico, em comparação com o grupo com DC significativa.

## Agradecimentos

A todos aqueles que manifestaram disponibilidade, rigor e dedicação, que contribuíram para o êxito deste projeto, manifesto os meus sinceros agradecimentos.

Agradeço ao Prof. Doutor Lino Gonçalves pelo incentivo e disponibilidade manifestados.

Ao senhor Alberto Pinto, aqui deixo o meu agradecimento, por toda a disponibilidade e ajuda prestada.

Gostaria de mostrar o meu particular apreço ao Dr. Luís Paiva, que se prontificou a orientar este trabalho, mostrando-se incansável na sua elaboração, com todo o conhecimento transmitido.

Não podia deixar de agradecer igualmente ao Serviço de Cardiologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra e à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, por autorizarem e permitirem a realização deste trabalho.

## Referências Bibliográficas

1. WorldHealthOrganization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. WHO Press. 2007.
2. Task Force on the management of ST-segment elevation, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619. PubMed PMID: 22922416.
3. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, 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 Oct;34(38):2949-3003. PubMed PMID: 23996286.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67. PubMed PMID: 22922414.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force on the Universal Definition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2173-95. PubMed PMID: 18036459.
6. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med*. 2007 Apr;261(4):330-48. PubMed PMID: 17391108.
7. Fiol M, Carrillo A, Rodriguez A, Pascual M, Bethencourt A, Bayes de Luna A. Electrocardiographic changes of ST-elevation myocardial infarction in patients with complete occlusion of the left main trunk without collateral circulation: differential diagnosis and clinical considerations. *J Electrocardiol*. 2012 Sep;45(5):487-90. PubMed PMID: 22672790.
8. Susanne Korff HAK, Evangelos Giannitsis. Differential Diagnosis of Elevated Troponins. *Heart*. 2006;92:987-993. doi: 10.1136/hrt.2005.071282.
9. B Chandrasekaran B, MRCP; A S Kurbaan, MD, MRCP. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *J R Soc Med*. 2002;95:398-400.
10. Agewall S, Eurenus L, Hofman-Bang C, Malmqvist K, Frick M, Jernberg T, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):10-4. PubMed PMID: 21601856.
11. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 15;95:261-3. PubMed PMID: 15642564.

12. Sharifi M, Frohlich TG, Silverman IM. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Chest*. 1995 Jan;107(1):36-40. PubMed PMID: 7813306.
13. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol*. 2011 Jan 21;146(2):207-12. PubMed PMID: 19664828.
14. P Widimsky MD DrSc FESC BSM, L Groch MD, M Aschermann MD DrSc FESC, M Branny MD,, M Zelizko MD CSc JSMP, P Formanek MD. Prevalence of normal coronary angiography in the acute phase of suspected ST-elevation myocardial infarction: Experience from the PRAGUE studies. *Can J Cardiol*. 2006;22.
15. Ahmar W, Lefkovits J. Acute ST elevation myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries: causes and outcomes. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 1;128(1):131-3. PubMed PMID: 17689751.
16. Collste O, Sorensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013 Feb;273(2):189-96. PubMed PMID: 22742529.
17. Mello BHGd, Oliveira GBF, Ramos RF, Lopes BBC, Barros CBS, Carvalho EdO, et al. Validation of the Killip-Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(2):107-117.
18. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012 Jan;30(1):97-103. PubMed PMID: 21159479.
19. Krishna G. Aragam. UUT, Eva Kline-Rogers, Jin Li, Keith A. A. Fox, Shaun G., Goodman KAE, Hitinder S. Gurm. Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores. *PLoS ONE* 4(11): e7947. doi:10.1371/journal.pone.0007947
20. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1873-82. PubMed PMID: 19332461. Pubmed Central PMCID: 3767035.
21. Su-Kiat Chua H-ML, Chiung-Zuan Chiu, Kou-Gi Shyu. Use of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores to Predict Subsequent Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Patients with Acute Coronary Syndrome: Data from Taiwan Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Registry. *PLoS ONE* 9(10): e111167. doi:10.1371/journal.pone.0111167.

22. Cristina Santos TP, Jorge Conde. CHADS2 Score in Predicting Cerebrovascular Events – A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):294-301.
23. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541-619. PubMed PMID: 25173339.
24. Rui Cruz Ferreira RCdN, Vanessa Rodrigues. Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números – 2013. DGS 2013 Set.
25. Maiwald S, Oey RC, Sivapalaratnam S, Bakhtiari K, Hovingh GK, Basart DC, et al. Abnormal hemostatic parameters in patients with myocardial infarction but angiographically normal coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):734-5. PubMed PMID: 24780546.