



ARTIGO RECOMENDADO DO MÊS

Comentário a «Mecanismos do enfarte agudo do miocárdio em mulheres sem doença angiograficamente significativa»

Mechanism of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. Harmony R. Reynolds, Monvadi B. Srichai, Sohah N. Iqbal, James N. Slater, G. B. John Mancini, Frederik Feit, Ivan Pena-Sing, Leon Axel, Michael J. Attubato, Leonid Yatskar, Rebecca T. Kalhorn, David A. Wood, Iryna V. Lobach, Judith S. Hochman. *Circulation*. 2011;124:1414–25.

Abstract

Background: There is no angiographically demonstrable obstructive coronary artery disease (CAD) in a significant minority of patients with myocardial infarction, particularly women. We sought to determine the mechanism(s) of myocardial infarction in this setting using multiple imaging techniques.

Methods and results: Women with myocardial infarction were enrolled prospectively, before angiography, if possible. Women with $\geq 50\%$ angiographic stenosis or use of vasopastic agents were excluded. Intravascular ultrasound was performed during angiography; cardiac magnetic resonance imaging was performed within 1 week. Fifty women (age, 57 ± 13 years) had median peak troponin of 1.60 ng/mL; 11 had ST-segment elevation. Median diameter stenosis of the worst lesion was 20% by angiography; 15 patients (30%) had normal angiograms. Plaque disruption was observed in 16 of 42 patients (38%) undergoing intravascular ultrasound. There were abnormal myocardial cardiac magnetic resonance imaging findings in 26 of 44 patients (59%) undergoing cardiac magnetic resonance imaging, late gadolinium enhancement (LGE) in 17 patients, and T2 signal hyperintensity indicating edema in 9 additional patients. The most common LGE pattern was ischemic (transmural/subendocardial). Nonischemic LGE patterns (midmyocardial/subepicardial) were also observed. Although LGE was infrequent with plaque disruption, T2 signal hyperintensity was common with plaque disruption.

Conclusions: Plaque rupture and ulceration are common in women with myocardial infarction without angiographically demonstrable obstructive coronary artery disease. In addition, LGE is common in this cohort of women, with an ischemic pattern of injury most evident. Vasospasm and embolism are possible mechanisms of ischemic LGE without plaque disruption. Intravascular ultrasound and cardiac magnetic resonance imaging provide complementary mechanistic insights into female myocardial infarction patients without obstructive coronary artery disease and may be useful in identifying potential causes and therapies. Clinical Trial Registration- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00798122.

Comentário

Este artigo vem esclarecer algumas questões com as quais, certamente, já nos deparámos na nossa atividade clínica, sobre o mecanismo etiopatogénico das síndromes coronárias agudas sem doença coronária significativa, bastante mais frequente em mulheres, com ou sem evidência de balonização apical (síndrome de Takotsubo). De entre as muitas questões que este polémico tema sempre suscita, surgem-me as seguintes: 1) Serão as coronárias mesmo normais? Ou serão apenas angiograficamente sem doença coronária significativa? 2) Porquê a maior frequência em mulheres? Terá a doença arteriosclerótica uma expressão diferente ligada ao sexo? Será que existem alterações neuro-hormonais relacionadas com o sexo feminino e que estão na génese da ocorrência de alterações pró-trombóticas? 3) Será a síndrome de Takotsubo, com os seus aspetos angiográficos e ecocardiográficos tão particulares, uma entidade à parte?

As síndromes coronárias agudas sem evidência de doença coronária angiograficamente significativa (estenoses $< 50\%$) constituem 7 a 32% das síndromes coronárias agudas em mulheres e cerca de 6 a 12% das síndromes coronárias agudas na população masculina. Apesar da ausência de doença coronária significativa, e consequentemente melhor prognóstico, a taxa de eventos por morte ou reenfarte é de 2% no 1.º ano, e a readmissão hospitalar de cerca de 15%^{1,2}.

Muitos têm sido os mecanismos etiopatogénicos propostos, como seja a instabilidade de placa aterosclerótica em doença não angiograficamente significativa, disfunção endotelial com incapacidade de aumento de fluxo coronário em resposta a situações de *stress* e vasoespasmo marcado³. Apesar de todas estas hipóteses, apenas se encontram na

literatura pequenos estudos que sugerem um ou outro mecanismo.

Quanto a ser mais frequente em mulheres, existem artigos que evidenciam alterações da microcirculação relacionados com o sexo, que implicam diferenças no *remodelling* e maior frequência de embolização microvascular em situações de erosão de placa. Estes mecanismos têm sido apontados, entre outros, como uma das causas para o prognóstico adverso das síndromes coronárias agudas nas mulheres, quando comparados com uma população do sexo masculino com o mesmo grau de gravidade de doença coronária⁴. Presumiu-se ainda que o espasmo coronário contribuiria para 50-70% das síndromes coronárias agudas sem doença significativa e que seria mais frequente em mulheres, mas esta relação do espasmo coronário com o sexo feminino não foi encontrada em trabalhos recentes⁵.

Este trabalho de Reynolds⁶ tem vários aspetos interessantes: primeiro, tenta demonstrar o mecanismo etiopatogénico das síndromes coronárias agudas em mulheres e doença não angiograficamente significativa através de ecografia intravascular (IVUS); segundo, tenta avaliar, através da ressonância magnética (RMN) e estudo de realce tardio, a presença e o padrão da lesão miocárdica. Além disso, constitui o primeiro trabalho prospetivo em que os doentes foram aleatorizados após a angiografia em fase aguda ter evidenciado a inexistência de doença coronária significativa⁶.

Dos 50 doentes aleatorizados, dos quais 42 efetuaram IVUS e 36 efetuaram IVUS e ressonância magnética; em apenas 30% dos casos a angiografia foi considerada absolutamente normal, sem irregularidades parietais. Em 40% dos doentes submetidos a IVUS o resultado foi disrupção de placa (29% ruptura e 10% ulceração de placa). Este achado foi predominante nos doentes com doença coronária não obstrutiva identificada pela angiografia, embora também possa ocorrer em segmentos ditos sem irregularidades, mas não em doentes com coronárias totalmente normais. Apenas 4 doentes foram considerados como síndrome de Takotsubo, e destes apenas 2 tinham doença coronária angiográfica não significativa. Não houve correlação entre a presença de disrupção de placa e o pico de troponina.

Dos doentes que efetuaram ressonância, 39% tinham pelo menos uma área de realce tardio, sendo o padrão mais típico o de necrose transmural e de lesão subendocárdica (padrão isquémico) típico das síndromes coronárias, embora também tenha sido identificado padrão subepicárdico e padrão misto intramiocárdico (padrão não isquémico) em 18% dos casos. O padrão isquémico foi comum aos doentes com ECG com supradesnivelamento de ST (11 doentes). A presença de realce tardio esteve associada a valores mais elevados de troponina. Em 53% dos casos, e mediante sequência de RMN apropriada, foi identificado edema miocárdico. Nos 4 casos considerados como síndrome de Takotsubo em nenhum se encontrou realce tardio, mas sim edema nos segmentos medianos e apicais.

Não houve correlação entre o ECG inicial e a ocorrência de disrupção de placa, nem entre a existência de disrupção de placa e o padrão da ressonância. Dos doentes sem disrupção de placa, em nenhum foi encontrado um padrão na ressonância que pudesse sugerir miocardite. Dos doentes com padrão isquémico na RMN, cerca de um terço tinha coronárias consideradas normais, o mecanismo etiopatogénico

proposto nestes casos foi de embolismo, vasoespasmos ou oclusão transitória *flush-occlusion* de um pequeno ramo.

Este trabalho tem algumas limitações designadamente: pequeno número de doentes, inexistência de grupo de controlo com angiografia e IVUS para avaliação da ocorrência de disrupção de placa em doentes com doença coronária estável; não haver uma comparação com a população masculina com síndrome coronária aguda e doença coronária não significativa; não ter sido efetuado teste de provocação de espasmo coronário e a avaliação de disrupção de placa ter sido efetuada com IVUS, método com algumas limitações pois subvaloriza as características morfológicas da placa. Estudos recentes de necropsia de doentes falecidos subitamente por enfarte agudo do miocárdio já haviam demonstrado que a rutura de placa era frequente em homens e em mulheres com mais de 50 anos, enquanto em mulheres mais jovens o aspeto histológico mais encontrado foi a erosão de placa com possível formação de trombo⁷.

O fato de este trabalho ter demonstrado que, numa grande percentagem dos casos de síndrome coronária aguda com coronárias angiograficamente sem doença significativa, a causa é a disrupção de uma placa, tem implicações terapêuticas importantes, sobretudo de correção agressiva e criteriosa dos fatores de risco.

Certamente que, num futuro próximo, surgirão mais trabalhos nesta área, empregando técnicas com maior precisão de análise da placa aterosclerótica como seja o *optical coherence tomography* (OCT), o IVUS de radiofrequência e o IVUS combinado com espectroscopia de infravermelhos.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302:874–82.
- Patel MR, Chen AY, Petersen ED, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the CRUSADE initiative. *Am Heart J*. 2006;152:641–7.
- Nageh T, Sherwood RA, Wainwright RJ, et al. The clinical relevance of raised cardiac troponin I in the absence of significant angiographic coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2005;100:325–30.
- Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, et al. Role of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1546–51.
- Pepine CJ. Provoked coronary spasm and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:528–30.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–25.
- Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1282–92.

Ana Galrinho

Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de
Cardiologia

Correio eletrónico: anagalrinho@spc.pt