

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	3
Introdução.....	3
Objectivos.....	4
População e Métodos.....	4
Resultados.....	4
Conclusões.....	5
Palavras chave.....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
Introduction.....	6
Objectives.....	6
Methods.....	7
Results.....	7
Conclusion.....	7
Key Words.....	7
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	8
Objectivos.....	10
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	12
Tipo de estudo e população.....	12
Critérios de exclusão.....	12
Estrutura do estudo.....	12
Definições.....	13

Análise estatística.....	14
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
Existem mais homens que mulheres com diagnósticos de SCA e EAM.....	21
Existem mais homens com AE.....	23
Os doentes com SCA são mais idosos sendo a diferença estatisticamente significativa quando se considera o EAM.....	24
Não existem diferenças em relação aos factores de risco.....	25
Os doentes com AE são mais medicados.....	25
Limitações do estudo.....	27
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>28</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>28</b>
<b>GLOSSÁRIO.....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>31</b>

## **RESUMO**

### **Introdução**

Dados recentes revelam que cerca de 20 a 30% de todos os doentes com dor torácica sugestiva de Doença Arterial Coronária apresentam uma angiografia coronária normal. Define-se como angiograficamente normal a ausência de doença coronária visível ou irregularidades luminiais que poderão condicionar estenoses menores que 50%.

Embora estes quadros sejam heterogêneos delineiam-se algumas características comuns: a maior prevalência nas mulheres (10-25%), a presença de uma dor severa e limitante e respostas à terapêutica anti-isquêmica não consistentes.

Os mecanismos patogénicos envolvidos incluem a ocorrência de vasoespasma coronário, placas vulneráveis não significativas, estados de hipercoagulabilidade, doença vascular do colagénico e embolismo arterial coronário. Contudo, em 66,2% dos casos não foi identificada uma causa ou foi realizado um novo diagnóstico (ex: Síndrome de Tako-tsubo e miocardite).

Apesar dos indivíduos com coronárias normais apresentarem um prognóstico mais favorável em comparação com aqueles que têm doença arterial coronária, esta não é uma condição totalmente benigna. Efectivamente, metade destes doentes apresenta recidiva e/ou intensificação dos sintomas, com importante compromisso da sua qualidade de vida. Consequentemente, o número de hospitalizações e o pedido de novos exames complementares aumentam.

## **Objectivo**

Este trabalho explora as diferenças e semelhanças entre doentes com angina estável, síndrome coronária aguda e enfarte agudo do miocárdio que apresentaram coronárias angiograficamente normais quanto ao sexo, idade, índice de massa corporal, reconhecidos factores de risco cardiovasculares, antecedentes e terapêutica médica prévia.

## **População e métodos**

Estudo retrospectivo e transversal dos doentes submetidos a angiografia coronária, entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008, no Laboratório de Hemodinâmica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e cuja anatomia coronária foi considerada normal. Obteve-se informação sobre a idade, sexo, factores de risco cardiovasculares, sintomas, antecedentes patológicos e medicação prévia.

## **Resultados**

Dos 607 doentes incluídos, 83,53% tinham o diagnóstico de angina estável e 16,47% de síndrome coronária aguda. Destes últimos 63% receberam o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio e os restantes de angina instável. Verificou-se que os doentes com síndrome coronária aguda eram maioritariamente mulheres (62%), não apresentando os dois grupos diferenças significativas quanto aos factores de risco. Os doentes com enfarte agudo do miocárdio eram mais idosos, com uma média de idade de  $65,4 \pm 11,1$  anos. Verificou-se também que os doentes com angina estável se encontram mais medicados comparativamente aos doentes com síndrome coronária aguda (89,3% vs. 81,0%,  $p \leq 0,05$ ).

## **Conclusões**

Este estudo mostrou que as diferenças entre os grupos avaliados são escassas. Concluiu-se contudo que os doentes com síndrome coronária aguda e coronárias normais são maioritariamente mulheres mais idosas. Concluiu-se também que não existiam diferenças entre os dois grupos no que respeita os factores de risco. Em relação á medicação prévia notou-se que os doentes com angina estável se encontravam mais medicados no momento de admissão.

**PALAVRAS CHAVE:** doença arterial coronária; síndrome coronária aguda; angina instável; enfarte agudo do miocárdio; angina estável; angiografia normal

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Recent data shows that about 20 to 30% of all patients with chest pain suggestive of coronary artery disease have a normal coronary angiogram. Normal coronary angiogram is defined as the absence of significant lesions.

Although this is a heterogeneous syndrome, patients are often women (10-25%) presenting with severe, invalidating chest pain and inconsistent response to anti-ischemic therapy. The pathogenic mechanisms involved include coronary vasospasm, concealed atherosclerosis, hypercoagulable state, collagen vascular disease and coronary artery embolism. However, 66.2% of cases were left with no recognized cause and some may have been misdiagnoses (eg, Tako-tsubo syndrome and myocarditis). Although people with normal coronary arteries show a more favorable prognosis than those with known coronary artery disease, this is not a totally benign condition. Recurrence or intensification of symptoms interfering with normal daily activities occur in about half of the patients, leading to increased hospitalization and repeated diagnostic procedures.

### **Objectives**

This study aims to explore the differences and similarities in patients with stable angina, acute coronary syndrome and acute myocardial infarction who had normal coronary angiogram. This study considered the patient's gender, age, body mass index, known cardiovascular risk factors, prior medical history and treatment.

## **Methods**

From January 2007 through December 2008, at the Coimbra University Hospital, we identified patients who undergone elective and urgent cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. We obtained information on age, sex, cardiovascular risk factors, symptoms, history of disease and prior medication.

## **Results**

From the 607 patients included in this study, 83.53% had stable angina and 16.47% acute coronary syndrome. Among the latter 63% were diagnosed with acute myocardial infarction and the others with unstable angina. It was found that patients with acute coronary syndrome were mostly women (62%). Both groups presented no significant differences regarding risk factors. Patients with acute myocardial infarction were older, the median age was  $65.4 \pm 11.1$  years. Patients with stable angina were more medicated than patients with acute coronary syndrome (89.3% vs. 81.0%,  $p \leq 0.05$ ).

## **Conclusion**

This study demonstrated that differences among the groups are scarce. Therefore, patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries are mainly women and older. There were also no differences regarding risk factors and patients with stable angina were more medicated at the time of admission.

**KEY WORDS:** coronary artery disease, acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction, stable angina, normal angiography

## INTRODUÇÃO

A angiografia coronária (AC) é um exame de imagem invasivo usado para a avaliação da anatomia coronária. O seu principal objectivo é determinar a presença e/ou extensão de doença arterial coronária (DAC). Os sintomas, antecedentes pessoais e familiares, electrocardiograma em repouso, marcadores de necrose miocárdica e principalmente os testes de sobrecarga conseguem determinar a probabilidade de DAC com alguma certeza, no entanto, estes exames não invasivos não fornecem uma informação objectiva sobre as lesões coronárias, essencial à decisão terapêutica e ao estabelecimento do prognóstico. Pelo contrário, a AC permite uma estratificação de risco mais exacta (Amsterdam, 2010), assumindo indicações precisas, dependentes da forma de apresentação e probabilidade de DAC. Segundo o European Heart Survey (EHS), a síndrome coronária aguda (SCA) deveria constituir a principal indicação para AC, pois requer um diagnóstico urgente. Porém, os resultados publicados demonstram que a angina estável (AE) é a principal indicação para AC (53%), seguida da SCA sem supra-desnívelamento do segmento ST (30%) e por fim do enfarte agudo do miocárdio com supra-desnívelamento do segmento ST (16%) (Lenzen, 2005).

A verdade é que nem sempre a relação clínico patológica entre os sintomas dos doentes e a sua anatomia coronária é linear. Sabe-se que pode variar desde a SCA ou a angina típica com lesões coronárias evidentes, responsáveis por isquémia, até quadros atípicos com coronárias normais. Entre as manifestações extremas podem encontrar-se diversas relações clinicopatológicas mais ou menos próximas de cada um dos extremos. Estas estendem-se desde a angina típica com estenose coronária à angina típica com coronárias sem lesões angiograficamente detectáveis (Fox, 2006).



Segundo o EHS, de todos os doentes referenciados para AC no ano de 2002, 24% não tinham lesões coronárias significativas. Destes 48% foram doentes não referenciados por DAC, 16% foram-no por SCA e 36% por AE (Lenzen, 2005). Efectivamente, as alterações do segmento ST e a libertação de biomarcadores em doentes com dor torácica típica e artérias coronárias permeáveis sem lesões estenóticas significativas, pode dever-se a uma verdadeira necrose e não corresponderem a resultados falso-positivos (Bassand, 2007).

Este fenómeno poder-se-á explicar pelas limitações que a AC apresenta e pela complexa fisiopatologia das SCA e da AE. As primeiras prendem-se com o facto de a AC corresponder a uma “luminografia”, o que necessariamente subestima a espessura da parede dos vasos, a distribuição das placas, a sua composição e morfologia (Topol, 1995). Como tal, pode existir doença aterosclerótica importante, na ausência de estenoses significativas, em formas difusas da doença, onde o *remodeling* inverso leva a que o crescimento da placa não ocupe o lúmen arterial (Rioufol, 2002).

Por outro lado, podemos estar perante uma oclusão arterial aguda transitória e reversível, parcial ou total, provocada por vasospasmo ou êmbolo, cujo aspecto angiográfico é habitualmente normal (Bassand, 2007).

Nos doentes com coronárias angiograficamente normais, a causa dos eventos agudos não se encontra totalmente esclarecida. Contudo, várias hipóteses diagnósticas são potencialmente aceites, nomeadamente, a aterosclerose com obstruções inferiores a 50%, o vasospasmo coronário, a trombose coronária, a hipercoagulabilidade sanguínea, a embolização, a disfunção endotelial e a doença dos pequenos vasos. Apenas em um terço dos casos uma destas causas é identificada, o que cria algum cepticismo nesta

área. (Da Costa, 2001). Portanto, outros factores como interpretações erróneas dos achados angiográficos, o uso inadequado de critérios electrocardiográficos ou de outros testes não invasivos e a interpretação inadequada dos resultados dos marcadores de necrose miocárdica poderão também estar em causa (Klein, 2006).

Para além do referido, a interpretação da dor é altamente subjectiva. Cannon e colaboradores demonstraram que doentes com angina e coronárias normais apresentam, frequentemente, uma resposta aumentada à dor (Cannon, 1990). Contrariamente aos doentes com DAC significativa ou doença valvular, onde as respostas dolorosas aumentadas foram encontradas muito raramente. Pensa-se que os doentes com esta síndrome tenham um padrão de activação cortical alterado que contribui para uma percepção anormal da dor durante o stress cardíaco, mesmo na ausência de isquémia (Cannon, 2009).

Apesar dos indivíduos com coronárias normais apresentarem um prognóstico mais favorável que os com DAC, esta não é uma condição totalmente benigna (Monassier, 2008). Cerca de 50% destes doentes apresenta recidiva e/ou intensificação dos sintomas, com importante compromisso da sua qualidade de vida. Consequentemente, o número de hospitalizações e o pedido de novos exames complementares aumentam.

## **Objectivos**

Mais do que procurar uma etiologia, este trabalho pretende através do estudo das características (género, IMC, reconhecidos factores de risco cardiovasculares, antecedentes e terapêutica medica prévia) de uma população com coronárias angiograficamente normais explorar as diferenças e semelhanças nos doentes

referenciados para a AC por angina estável, SCA e enfarte agudo do miocárdio (EAM). Para tal, compararam-se duas populações em função do estabelecimento prévio do diagnóstico da SCA e outras duas em função da presença ou não de diagnóstico de EAM.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **1. Tipo de estudo e população**

Trata-se de um estudo retrospectivo e transversal que incluiu doentes submetidos a angiografia coronária, entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008, no Laboratório de Hemodinâmica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), e cuja anatomia coronária foi considerada normal (n=631), sem estreitamentos luminais visíveis. Obteve-se informação sobre a idade, sexo, factores de risco cardiovasculares, sintomas, antecedentes patológicos e medicação prévia.

### **2. Critérios de exclusão**

Todos os doentes referidos para angiografia coronária em que não foi possível completar a informação relativa ao motivo do estudo foram excluídos. Também aqueles com patologia valvular ou congénita, em que o motivo de realização exame fosse a exclusão de doença coronária associada, não foram considerados. Foram ainda excluídos os pacientes cujo diagnóstico inicial de SCA não foi posteriormente confirmado.

### **3. Estrutura do estudo**

Através da consulta dos processos clínicos cumpriam os critérios enunciados 607 (96.2%) de uma população inicial de 631 doentes referidos para angiografia por suspeita de doença cardíaca isquémica (AE ou SCA). Foram excluídos 24 indivíduos (3.8%).

A população foi caracterizada relativamente a: idade, género, índice de massa corporal (IMC), presença de factores de risco cardiovasculares, doença coronária prévia e/ou de doença vascular central e medicação aquando da realização da angiografia. Numa

primeira análise consideraram-se 2 grupos: **Grupo A**- referenciados para AC por SCA (n=100, 16.5%), **Grupo B** - referenciados para AC por AE (n=507, 83,5%) e num segundo tempo compararam-se outros dois grupos: **Grupo C** - doentes com EAM (n= 63, 10.4%) *versus* **Grupo D**- indivíduos sem EAM (n= 544, 89,6%).

#### 4. Definições

O Processo Único hospitalar foi a fonte de dados utilizada. Foram consultadas, especificamente, todas as requisições de Caterismo Cardíaco dirigidas ao Laboratório de Hemodinâmica dos HUC e registos de admissão no Serviço de Urgência relativos ao episódio em estudo.

Considerou-se como angiografia coronária normal a ausência total de lesões estenosantes visíveis.

Clinicamente consideraram-se vários grupos: doentes assintomáticos, com angina típica, angina atípica, dor de características não anginosas, cansaço e dispneia (Patel, 2009). A gravidade dos sintomas anginosos foi avaliada segundo o sistema de classificação da “Canadian Cardiovascular Society” (CCS) e a dispneia de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA). Considerou-se como SCA, o EAM (com e sem supra desnivelamento do segmento ST) e a Angina Instável (AI), atendendo às *guidelines* propostas pelo American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA) (Braunwald et al., 2000). Os factores de risco para doença coronária considerados foram a hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 1 e 2, dislipidémia, hábitos tabágicos e a história familiar de DAC. Registou-se também a ocorrência de SCA e acidente vascular cerebral (AVC) prévios. Quantificou-se a toma de: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, estatinas, bloqueadores beta, inibidores da enzima

de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA), nitratos e antagonistas dos canais de cálcio

## **5. Análise Estatística**

As variáveis quantitativas foram apresentadas sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão (M  $\pm$  DP). Na sua comparação foi utilizado o teste *ANOVA* ou o *teste-T de Student* não emparelhado. As variáveis qualitativas foram expressas em valores absolutos e/ou percentuais. A comparação de frequências foi realizada através da utilização do teste do *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) com correcção através do *teste exacto de Fisher*.

## RESULTADOS

Durante o período entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008 realizaram-se no Laboratório de hemodinâmica dos HUC um total de 4471 coronariografias por suspeita ou DAC conhecida. Destas 75,17% (n= 3361) foram electivas e 24,83% (n= 1110) urgentes. Destes 4471 doentes que realizaram AC neste período de tempo aproximadamente 14% (n=631) não apresentavam lesões estenosantes significativas.

Mediante os critérios aplicados foram incluídos no presente estudo 607 (96,2%) dos 631 doentes.

Dos 607 doentes incluídos, apenas 100 (16,47%) tinham o diagnóstico de SCA, com 63% destes a receberem o diagnóstico de EAM e os restantes de angina instável (AI). No âmbito das AC urgentes realizadas, neste período de tempo, por suspeita ou DAC conhecida, o EAM com coronárias angiograficamente normais verificou-se em 5,68% destes doentes. O Quadro I sumariza as características epidemiológicas, os factores de risco, antecedentes patológicos e a medicação prévia dos grupos A e B.

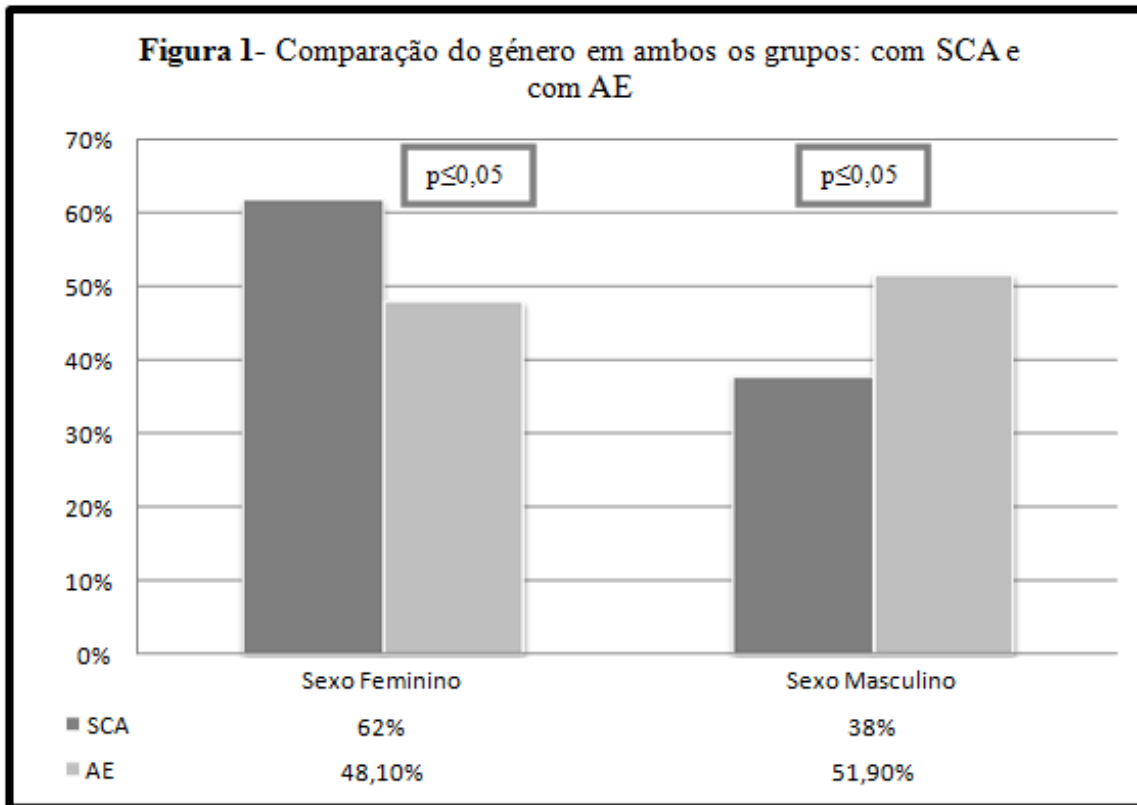
Da análise dos resultados obtidos verificamos que os grupos não diferiram significativamente em relação à idade. O grupo A incluiu mais mulheres (62% vs. 48,1% do grupo B) (Figura 1) e doentes mais magros (IMC grupo A=  $27,6 \pm 5,5$  vs. grupo B-  $28,7 \pm 4,2$ ). O grupo B é maioritariamente constituído por homens (51,9% vs. 38,0%).

**Quadro I** – Características epidemiológicas, factores de risco para doença arterosclerótica, antecedentes patológicos e medicação prévia dos grupos A e B

	<b>Grupo A - SCA (n=100)</b>	<b>Grupo B - AE (n=507)</b>	<b>p-Valor</b>
Masculino	38 (38,0%)	263 (51,9%)	≤ 0,05
Feminino	62 (62,0%)	244 (48,1%)	≤0,05
Idade (anos)	63 ± 11,6	62,0 ± 11,0	Ns
IMC ( Kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 5,5	28,7 ± 4,2	≤0,05
<b>Factores de risco</b>			
HTA	68 (68,0%)	327 (64,5%)	Ns
Diabetes	19 (19,0%)	89 (17,6%)	Ns
Hábitos tabágicos	12 (12,0%)	72 (14,2%)	Ns
Dislipidémia	52 (52,0%)	301 (59,4%)	Ns
História familiar	6 (6,0%)	60 (11,8%)	Ns
<b>Antecedentes Patológicos</b>			
SCA	10 (10%)	24 (4,7%)	≤0,05
AVC	3 (3,0%)	8 (1,6%)	Ns
<b>Medicação Prévia</b>			
	<b>81 (81,0%)</b>	<b>453 (89,3%)</b>	<b>≤0,05</b>
AAS	44 (44,0%)	344 (67,9%)	≤0,05
Clopidogrel	16 (16,0%)	73 (14,4%)	Ns
Estatinas	39 (39,0%)	257 (50,7%)	≤0,05
IECA/ARA	43 (43,0%)	257 (50,7%)	Ns
BB	32 (32,0%)	210 (41,4%)	Ns (0,07)
Antagonistas do Cálcio	15 (15,0%)	75 (14,8%)	Ns
Nitratos	14 (14,0%)	112 (22,1%)	≤ 0,05

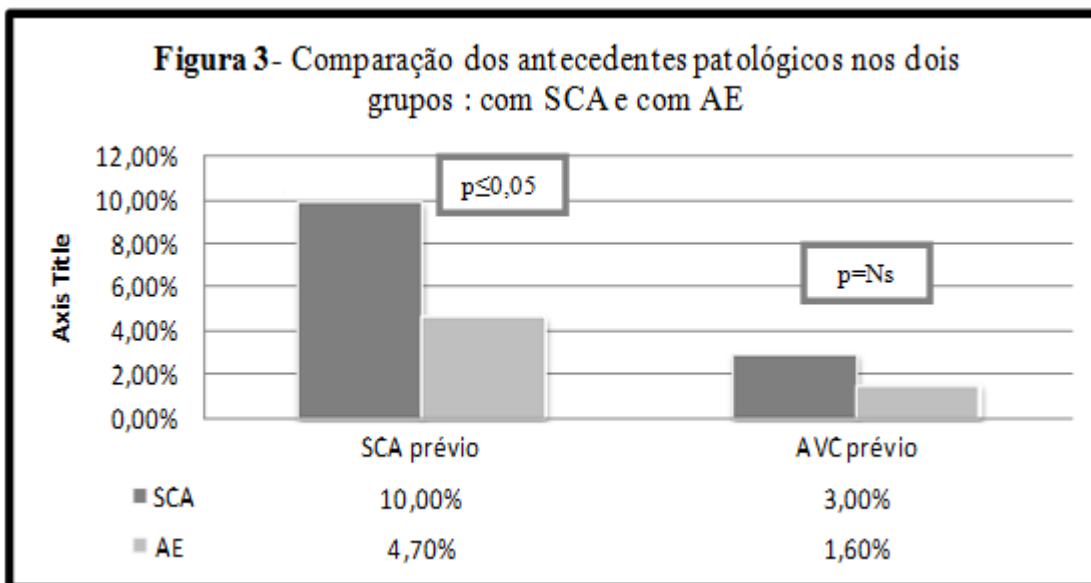
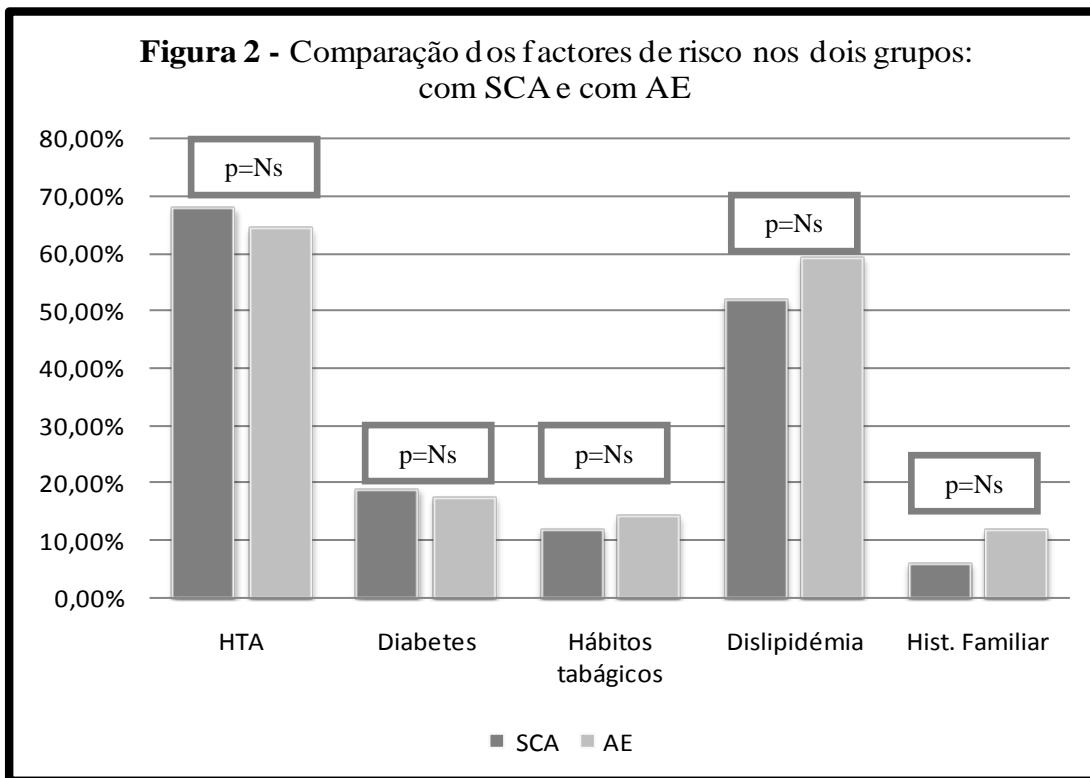
IMC- índice de massa corporal; HTA- hipertensão arterial; AAS- ácido acetilsalisílico; SCA- síndrome coronário agudo ; AVC- acidente vascular cerebral; BB.- Beta Bloqueantes





Relativamente aos factores de risco cardiovasculares no grupo A, a HTA ( 68,0%) foi o factor de risco mais prevalente, seguindo-se a dislipidémia (52,0%), diabetes (19,0%), tabagismo (12,0%) e por fim a história familiar (6,0%) (Figura 2). Embora sem diferença significativa, a prevalência de HTA (68,0% vs. 64,5%) e diabetes (19,0% vs. 17,6%) foi maior para o grupo A, enquanto que o grupo B inclui mais fumadores (12,0% vs. 14,2%), doentes com dislipidémia (52,0% vs. 59,4%) e história familiar de DAC (6,0% vs. 11,8%).

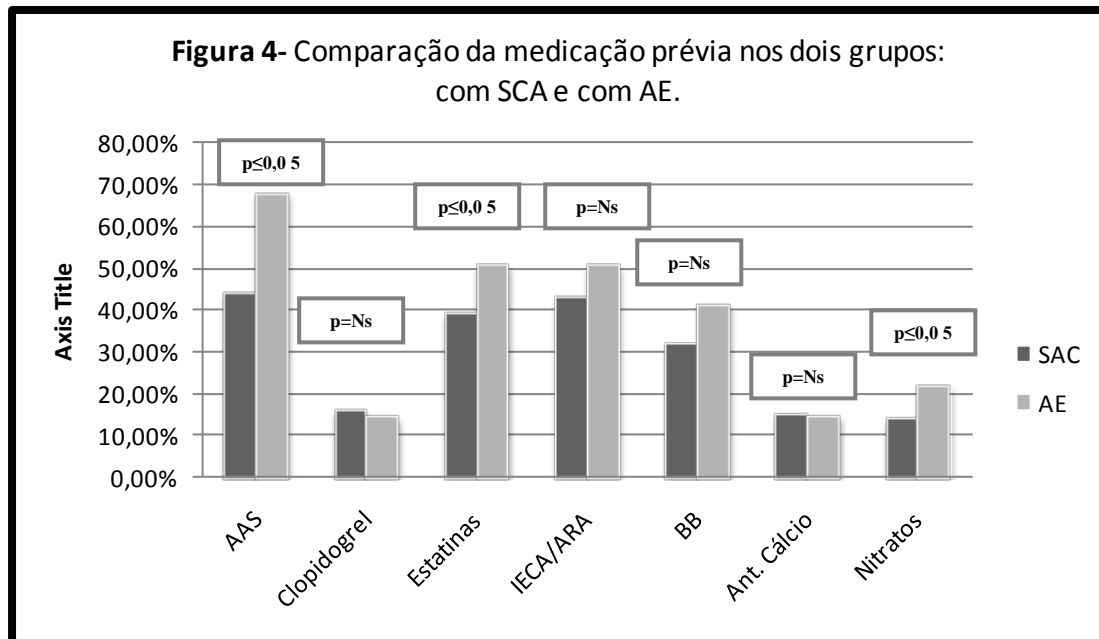
O grupo A inclui maior número de doentes com SCA e AVC prévios (Figura 3). Os doentes do grupo B encontravam-se mais frequentemente medicados ( grupo A 81,0% vs. 89,3% grupo B). A diferenças são significativas na medicação com aspirina (44,0% vs. 67,9%), estatinas (39,0% vs. 50,7%) e nitratos (14,0% vs. 22,1%), não se verificando diferenças em relação aos outros grupos de fármacos. (Figura 4).



No quadro II estão registados os dados epidemiológicos, factores de risco cardiovasculares, antecedentes patológicos e medicação prévia do grupos C e D.

O grupo C apresenta uma idade média de 65,4 anos, com um predomínio de doentes do sexo feminino (68,3%). Este grupo é significativamente mais velho em relação ao grupo D onde a média de idades é de 61,9 anos.

O factor de risco mais prevalente nos dois grupos é a HTA, seguida da dislipidemia, da diabetes e do tabagismo e da história familiar. Não existem contudo diferenças significativas entre os dois grupos quanto aos factores de risco, com excepção da história familiar que é significativamente mais prevalente no grupo D ( grupo C 6,0% vs. 11,8% grupo D).



O grupo C tem maior incidência de doentes com antecedentes de SCA e AVC prévio mas a diferença entre os dois grupos não é estatisticamente significativa. Os doentes do grupo C encontram-se mais medicados que os do grupo D (81,0% vs. 88,8%), sendo as diferenças estatisticamente relevantes no que respeita á toma de aspirina e nitratos.

**Quadro II -** Dados epidemiológicos, factores de risco para doença aterosclerótica, antecedentes patológicos e medicação prévia em dois grupos de doentes C e D

	<b>Grupo C - EAM (n=63)</b>	<b>Grupo D - Sem EAM (n=544)</b>	<b>p-Valor</b>
Masculino	20 (31,7%)	281 (51,7%)	≤ 0,05
Feminino	43 (68,3%)	263 (48,3%)	≤0,05
Idade (anos)	65,4 ± 11,1	61,9 ± 10,7	≤0,05
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,7	28,6 ± 4,5	Ns
<b>Factores de risco</b>			
HTA	42 (68,0%)	353 (64,9%)	Ns
Diabetes	12 (19,0%)	96 (17,6%)	Ns
Hábitos tabágicos	5 (12,0%)	79 (14,5%)	Ns
Dislipidémia	35 (52,0%)	318 (58,5%)	Ns
História familiar	2 (6,0%)	64 (11,8%)	≤0,05
<b>Antecedentes Patológicos</b>			
SCA	6 (9,5%)	28 (5,1%)	Ns
AVC	2 (3,2%)	9 (1,7%)	Ns
<b>Medicação Prévia</b>			
	<b>51 (81,0%)</b>	<b>483 (88,8%)</b>	<b>≤0,05</b>
AAS	29 (46,0%)	359 (66,0%)	≤0,05
Clopidogrel	11 (17,5%)	78 (14,3%)	Ns
Estatinas	25 (39,7%)	271 (49,8%)	Ns
IECA/ARA	27 (42,9%)	280 (51,5%)	Ns
BB	20 (31,7%)	222 (40,8%)	Ns
Antagonistas do Cálcio	9 (14,3%)	81 (14,9%)	Ns
Nitratos	5 (7,9%)	121 (22,2%)	≤ 0,05

## **DISCUSSÃO**

No presente estudo avaliaram-se 607 doentes referenciados para AC por suspeita de DAC e que apresentaram uma anatomia epicárdica normal. No nosso estudo verificou-se que: (a) Existem mais mulheres que homens com diagnóstico de SCA e EAM; (b) Existem mais homens com AE; (c) Os doentes com SCA são mais idosos sendo a diferença estatisticamente significativa quando se considera o EAM; (d) Não existem diferenças em relação aos factores de risco; (e) Os doentes com AE são mais medicados.

No que se segue discutem-se com mais detalhe os aspectos sublinhados.

### **(a) Existem mais mulheres que homens com diagnóstico de SCA e EAM**

No presente estudo o número de mulheres com SCA e coronárias angiograficamente normais é praticamente o dobro do número de homens, sendo superior quando se considera o EAM. A maior prevalência de coronárias angiograficamente normais e SCA nas mulheres neste estudo é concordante com o inferido noutros estudos (Humphries, 2008; Patel, 2006; Cannon, 2009). O mesmo não se verifica em relação ao EAM onde outros estudos indicam que homens e mulheres assumem prevalências idênticas (Da Costa, 2001; Larsen, 2005; Kardasz, 2007).

A diferença de prevalência entre os géneros relaciona-se possivelmente com diferenças observadas em termos de fisiopatologia da SCA. O uso da AC na investigação da DAC pressupõe a existência de obstrução dos vasos epicárdicos na origem da isquémia miocárdica. Contudo, o estudo WISE (Reis, 2001) sugere que nos doentes com

coronárias angiograficamente normais a causa seja fundamentalmente funcional, o que é reforçado pela elevada incidência de doença microvascular no sexo feminino.

A doença microvascular da circulação coronária não é passível de ser detectada por angiografia, daí a apresentação de uma anatomia epicárdica normal. Ao longo do tempo, várias etiologias têm sido propostas para esta patologia, nomeadamente, o compromisso da vasodilatação arterial endoteliodependente, uma reduzida produção de óxido nítrico vascular, a resistência à insulina, uma sensibilidade aumentada à estimulação simpática, aumento da produção de endotelina-1 e a deficiência de estrogénio (Cannon, 2009). A disfunção endotelial induzida por múltiplos factores resulta numa resposta inadequada da microcirculação face às necessidades de oxigénio do miocárdio, pelo que suscita o aparecimento das várias manifestações de isquémia.

A hipercoagulabilidade sanguínea foi também já referida por vários estudos como uma das causas para este fenómeno (Kardasz, 2007; DeLoughery, 1999). Na sua origem estão: doenças hematológicas (factor V de Leiden, deficiência da proteína C, mutações da protrombina, hiperhomocistinémia, excesso de inibidor do activador do plasminogénio), prescrição de contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição com estrogénios e o tabagismo (Kardasz, 2007).

Por último, além das explicações fisiopatológicas, vários estudos sugeriram que as mulheres têm uma maior tendência a somatizar os seus problemas sendo o seu estado de saúde mais afectado por problemas psicossociais ou doenças pouco relevantes (Gijsbers van Wijk, 1999; van Wijk, 1997). Ou seja, existe uma procura superior por parte do sexo feminino dos cuidados de saúde por serem mais conscientes dos sintomas físicos

(Humphries, 2008). Esta poderia constituir uma outra explicação para o número mais elevado de mulheres com SCA e coronárias normais.

**(b) Existem mais homens com AE**

Relativamente aos doentes referidos por AE para AC, verificou-se que o número de homens foi superior, representando 51,9% da população com AE versus 38,0% na população com SCA. Estes resultados são contrários aos estudos existentes onde estes doentes são maioritariamente do sexo feminino (Humphries, 2008; Monti, 2005; Patel, 2010).

Efectivamente, os dados publicados demonstram que as mulheres reúnem um número significativamente superior de falsos positivos na prova de esforço face à população geral (Alexander, 1998). Este resultado é provavelmente devido à presença de alterações de base no ECG, menor capacidade de suportar exercício físico e à presença de tecido mamário, o qual pode produzir artefactos durante o registo electrocardiográfico. Podendo os seus resultados indicar erroneamente as doentes para uma AC diagnóstica ou terapêutica. No entanto existem outros testes, nomeadamente de imagem, com maior acuidade diagnóstica. No presente estudo, salientou-se a cintigrafia de perfusão do miocárdio - CPM (Metz, 2007) e ecocardiografia de stress (Biagini, 2005), que apresentam valores preditivos negativos no EAM próximos dos 100%.

**(c) Os doentes com SCA são mais idosos sendo a diferença estatisticamente significativa quando se considera o EAM**

Os diferentes estudos relatam que a SCA com coronárias normais ocorre geralmente entre os 35 e 50 anos de idade (Klein, 2006). Contudo, a média de idades da população do presente estudo com SCA é de 63 anos e nos doentes com EAM de 65,4 anos.

Um estudo recente relativo à presença de EAM em doentes com coronárias angiograficamente normais encontrou uma variação bimodal em relação ao sexo e idade (Meierhenrich, 2000). Esse estudo concluiu que existem dois grupos onde este fenómeno é mais frequente, um grupo mais jovem (idade média 35,9 anos) e um outro grupo mais velho (idade média 56,4) essencialmente composto por mulheres e não associado a história de tabagismo.

Apesar de serem predominantemente do sexo feminino e não fumadores, a nossa população incluiu doentes mais velhos (idade média 65,4).

O facto de nos diferentes estudos, relativos a SCA e EAM, a idade jovem ser um factor preditor de coronárias angiograficamente normais leva necessariamente à exploração de outras etiologias que não a aterosclerose como causas para este fenómeno (Patel, 2006). De todas as hipóteses já sugeridas por diferentes estudos o vasoespasma coronário é o que mais se associa às idades jovens, especialmente quando em fumadores ou dependentes de cocaína. (Klein, 2006).



#### **(d) Não existem diferenças em relação aos factores de risco**

Todos os doentes apresentavam pelo menos um factor de risco cardiovascular. Tal poderá estar associado à idade média elevada da nossa população.

Os estudos publicados sugerem que os indivíduos com SCA e coronárias angiograficamente normais apresentam menor prevalência de factores de risco, com excepção do tabagismo. Na população do presente estudo, o factor de risco mais prevalente foi a hipertensão arterial (HTA).

A HTA associa-se a disfunção endotelial, conduzindo a longo prazo a hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e diminuição da reserva coronária (Fox, 2006), o que compromete o aporte de oxigénio tecidual, favorecendo o aparecimento de isquémia.

Outro factor de risco determinante é a diabetes mellitus. A resistência periférica à insulina que se observa em diabéticos tipo 2 é uma das causas de doença microvascular (Monti, 2005; Cannon, 2009). Apesar da baixa incidência de doentes diabéticos (19%) neste estudo, é provável a existência de alguma relação especialmente nos doentes com EAM onde os doentes diabéticos são ligeiramente mais prevalentes (19% vs. 17,6%).

#### **(e) Os doentes com AE são mais medicados**

Apesar de parecer contraditório, efectivamente os doentes com SCA recebiam menos frequentemente medicação, o que pode dever-se a uma colheita de informação deficiente, no contexto de urgência. Contudo, essa não será a principal razão desta

diferença, uma vez que no nosso estudo foram excluídos os doentes com informação incompleta.

Como tal devemos debruçar-nos sobre a intervenção farmacológica feita nestes doentes antes deste episódio. O valor da intervenção farmacológica em doentes com doença coronária estável está estabelecido, quer na melhoria da qualidade de vida, com redução da frequência e da intensidade da angina, quer na melhoria do prognóstico, com redução de novos eventos cardiovasculares (Fox, 2006). Dos grupos de fármacos estudados os nitratos são usados para o alívio sintomático e os restantes como modificadores da doença (AAS, clopidogrel, estatinas, IECA/ARA, Beta-Bloqueante e Antagonistas dos canais de cálcio) .

Entre os doentes com SCA e AE verificaram-se diferenças significativas relativamente á medicação com AAS, estatinas e nitratos.

Esta diferença deve-se possivelmente ao facto de os doentes com AE serem, na maioria das vezes, referenciados electivamente para AC. Como tal, têm normalmente já um seguimento médico prévio por sintomas de isquémia. Deste modo, é natural que se encontrem já medicados tanto para o alívio sintomático (nitratos) como com fármacos modificadores da doença (AAS e estatinas). Contrariamente, os doentes com SCA são referenciados no contexto de urgência. No EAM, na maioria das vezes, a AC faz-se após admissão na urgência. Na população do presente estudo, os doentes com SCA estão menos medicados, como tal supõe-se a ausência de seguimento médico prévio por ausência de sintomatologia prévia. A SCA terá representado, na maioria das vezes, um evento inaugural da sintomatologia isquémica. Dos doentes com SCA 63% tinham EAM o que pode reforçar esta hipótese.

## **Limitações do estudo**

Para a consideração da validade do estudo importa equacionar possíveis limitações.

Em primeiro lugar é importante referir que ao tratar-se de um estudo retrospectivo apenas tivemos acesso às informações constantes nos processos e nas requisições de angiografia coronária. Deste modo os doentes poderiam ter patologias importantes não descritas, que os excluiria do estudo assim como informação relatada pelos doentes. Os factores de risco foram também várias vezes presumidos com base na medicação prescrita.

Por outro lado, neste estudo não foram incluídos os doentes que apresentavam lesões coronárias não significativas (estenoses inferiores a 50%). Tal facto condiciona o conceito de coronárias normais podendo afectar os resultados.

## **CONCLUSÕES**

Da análise dos resultados conclui-se que as diferenças entre os grupos avaliados são escassas. Ainda assim, pudemos constatar que os doentes com SCA e coronárias normais são maioritariamente mulheres e mais idosos. Concluiu-se também que não existiam diferenças entre os dois grupos no que respeita os factores de risco, sendo estes muito prevalentes em ambos os grupos. Por último, notou-se também que os doentes com AE se encontravam mais medicados no momento de admissão. Tal pode dever-se ao facto de apresentarem uma situação mais crónica, já sob investigação médica, que como tal se encontra mais controlada tanto a nível sintomático como de progressão da doença. Contrariamente, a SCA pode apresentar-se frequentemente como evento agudo não medicado anteriormente.

A prevalência de coronárias normais em doentes referenciados para AC é significativa e varia entre 9% e 36%, dependendo da população estudada, da definição de “normal” proposta por diferentes sistemas radiográficos e dos diferentes critérios de inclusão propostos pelos diversos estudos. Assim sendo, futuramente, dever-se-iam definir métodos de análise comuns para as diferentes populações, de modo a obter-se uma melhor caracterização dos preditores de DAC com coronárias normais.

## **AGRADECIMENTOS**

Não posso deixar de expressar o meu mais sincero e profundo agradecimento a todos aqueles que contribuíram para tornar exequível a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, pela disponibilização da base de dados que nos permitiu realizar este estudo.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria João Ferreira, pela disponibilidade, incansável apoio e competência técnica e científica.

À minha co-orientadora, Dra. Fátima Saraiva, pelo incentivo, disponibilidade e apoio em todas as fases de realização deste trabalho.

À minha colega, Ana Miranda, pela colaboração na realização da base de dados que tornou possível este estudo.

Aos funcionários do arquivo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pelo apoio constante na consulta dos processos dos doentes durante a construção da base de dados do presente estudo.

Ao meu pai e à minha mãe pela amizade, preocupação, paciência e apoio incansável durante toda a minha formação, são exemplos que orgulhosamente sigo e admiro.

Finalmente, gostava de reforçar o agradecimento ao meu pai pelo apoio durante esta fase através do seu rigor e conhecimentos científico.

## GLOSSÁRIO

- **AAS** (ácido acetilsalicílico)
- **AC** (Angiografia coronária)
- **ACC** (American College of Cardiology)
- **AE** (Angina estável)
- **AHA** (American Heart Association)
- **ARA** (Antagonistas dos receptores da angiotensina)
- **AVC** (Acidente vascular cerebral)
- **BB** (Bloqueadores beta)
- **CCS** (Canadian cardiovascular society)
- **DAC** (Doença arterial coronária)
- **EAM** (Enfarte agudo do miocárdio)
- **EHS** (European Heart Survey)
- **HTA** (Hipertensão arterial)
- **HUC** (Hospitais da Universidade de Coimbra)
- **IECA** (Inibidores da enzima de conversão da angiotensina)
- **IMC** (Índice de massa corporal)
- **NYHA** (New York Heart Association)
- **SCA** (Síndrome coronária aguda)

## BIBLIOGRAFIA

Alexander, K. P., L. J. Shaw, et al. (1998). "Value of exercise treadmill testing in women." J Am Coll Cardiol 32(6): 1657-1664.

Amsterdam, E. A., J. D. Kirk, et al. (2010). "Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation 122(17): 1756-1776.

Bassand, J. P., C. W. Hamm, et al. (2007). "Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes." Eur Heart J 28(13): 1598-1660.

Biagini, E., A. Elhendy, et al. (2005). "Seven-year follow-up after dobutamine stress echocardiography: impact of gender on prognosis." J Am Coll Cardiol 45(1): 93-97.

Cannon, R. O., 3rd (2009). "Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms." J Am Coll Cardiol 54(10): 877-885.

Cannon, R. O., 3rd, A. A. Quyyumi, et al. (1990). "Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries." J Am Coll Cardiol 16(6): 1359-1366.

Da Costa, A., K. Isaaz, et al. (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(16): 1459-1465.

DeLoughery, T. G. (1999). "Coagulation abnormalities and cardiovascular disease." Curr Opin Lipidol 10(5): 443-448.

Fox, K., M. A. Garcia, et al. (2006). "Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology." Eur Heart J 27(11): 1341-1381.

Gijsbers van Wijk, C. M., H. Huisman, et al. (1999). "Gender differences in physical symptoms and illness behavior. A health diary study." Soc Sci Med 49(8): 1061-1074.

Humphries, K. H., A. Pu, et al. (2008). "Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes." Am Heart J 155(2): 375-381.

Kardasz, I. and R. De Caterina (2007). "Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update." J Intern Med 261(4): 330-348.

Klein, L. W. (2006). "Acute coronary syndromes in young patients with angiographically normal coronary arteries." Am Heart J 152(4): 607-610.



Larsen, A. I., P. D. Galbraith, et al. (2005). "Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries." Am J Cardiol 95(2): 261-263.

Lenzen, M. J., E. Boersma, et al. (2005). "Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization." Eur Heart J 26(12): 1169-1179.

Meierhenrich, R., J. Carlsson, et al. (2000). "[Acute myocardial infarction in patients with angiographically normal coronary arteries: clinical features and medium term follow-up]." Z Kardiol 89(1): 36-42.

Metz, L. D., M. Beattie, et al. (2007). "The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis." J Am Coll Cardiol 49(2): 227-237.

Monassier, J. P., L. Jacquemin, et al. (2008). "[Non ST elevation acute coronary syndromes and normal coronary angiography: is it truly good news?]." Ann Cardiol Angeiol (Paris) 57(5): 275-283.

Monti, L. D. and P. M. Piatti (2005). "Role of endothelial dysfunction and insulin resistance in angina pectoris and normal coronary angiogram." Herz 30(1): 48-54.

Patel, M. R., A. Y. Chen, et al. (2006). "Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant

coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative." Am Heart J 152(4): 641-647.

Patel, M. R., G. J. Dehmer, et al. (2009). "ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography." J Am Coll Cardiol 53(6): 530-553.

Patel, M. R., E. D. Peterson, et al. (2010). "Low diagnostic yield of elective coronary angiography." N Engl J Med 362(10): 886-895.

Reis-Santos, K., J. Ferreira, et al. (2002). "Influence of prior medication on mode of presentation and prognosis of acute coronary syndromes." Rev Port Cardiol 21(3): 317-326.

Reis, S. E., R. Holubkov, et al. (2001). "Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study." Am Heart J 141(5): 735-741.

Rioufol, G., G. Finet, et al. (2002). "Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study." Circulation 106(7): 804-808.

Topol, E. J. and S. E. Nissen (1995). "Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease." Circulation 92(8): 2333-2342.

van Wijk, C. M. and A. M. Kolk (1997). "Sex differences in physical symptoms: the contribution of symptom perception theory." Soc Sci Med 45(2): 231-246.