

Comentário a Artigo Científico

Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance

Imaging to Determine Underlying Causes of MINOCA in Women*

Women Heart Attack Research Program (HARP)

Harmony R. Reynolds, MD; Akiko Maehara, MD; Raymond Y. Kwong, MD; Tara Sedlak, MD; Jacqueline Saw, MD; Nathaniel R. Smilowitz, MD, MS; Ehtisham Mahmud, MD; Janet Wei, MD; Kevin Marzo, MD; Mitsuaki Matsumura, BS; Ayako Seno, MD; Anais Hausvater, MD; Caitlin Giesler, MD; Nisha Jhalani, MD; Catalin Toma, MD; Bryan Har, MD; Dwithiya Thomas, MD; Laxmi S. Mehta, MD; Jeffrey Trost, MD; Puja K. Mehta, MD; Bina Ahmed, MD; Kevin R. Bainey, MD; Yuhe Xia, MS; Binita Shah, MD; Michael Attubato, MD; Sripal Bangalore, MD; Louai Razzouk, MD; Ziad A. Ali, MD, DPhil; Noel Bairey Merz, MD; Ki Park, MD; Ellen Hada; Hua Zhong, PhD; Judith S. Hochman, MD

*Artigo publicado na sua forma aceite, ainda pendente de revisão pelos autores para versão definitiva.

Mensagens chave:

- A combinação da Tomografia de Coerência Ótica Intracoronária (OCT) e Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) identificou o potencial mecanismo etiológico em 85% das doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio com artérias coronárias não obstruídas (MINOCA), uma melhoria significativa face à utilização isolada de cada método de imagem;
- Não se verificou relação entre a severidade de lesões não significativas na angiografia ou o valor de troponina com os achados positivos na OCT, o que sugere que não deverão ser fatores no racional da utilização de imagem intracoronária;
- A utilização de vasodilatadores antes da OCT poderá mascarar achados compatíveis com vasospasmo coronário, pelo que deverá ser complementado com testes de provocação;
- Não se detetou o limiar inferior de valor de troponina para o qual a probabilidade de achados positivos na RMC fosse muito baixa, o que corrobora as recomendações atuais da realização da RMC a todos os doentes com MINOCA.

Nota Introdutória

Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) com artérias coronárias não obstruídas (MINOCA), foi documentado pela primeira vez em meados do século XX, em autopsias com necrose miocárdica na ausência de lesões obstrutivas nas artérias coronárias (1, 2). Contudo, o reconhecimento de MINOCA como entidade independente apenas surgiu na segunda década do século XXI, com as recomendações do grupo de estudos da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016 (3), e os critérios para o seu diagnóstico na quarta definição de EAM em 2018 (4).

MINOCA representa uma minoria expressiva de 6 a 15% da globalidade dos EAM, afetando na vasta maioria o sexo feminino, e tem implicações prognósticas significativas a médio-longo prazo, com uma taxa de 25% de MACE e 11% de mortalidade no seguimento a 5 anos (3).

Apesar dos esforços das comunidades científicas (4, 6), um dos principais obstáculos na abordagem de doentes com MINOCA é o esclarecimento do mecanismo fisiopatológico da lesão miocárdica, pedra basilar no estabelecimento de um diagnóstico definitivo e da adoção de estratégias de prevenção secundária adequadas.

Neste contexto, o Women's Heart Attack Research Program (HARP) é um estudo prospetivo, observacional, multicêntrico realizado em 16 centros norte americanos, que pretende avaliar a utilização por rotina de OCT e RMC na avaliação etiológica de doentes com MINOCA.

Notas metodológicas

Este estudo incluiu doentes do sexo feminino diagnosticadas com EAM pela quarta definição universal de enfarte. Foram submetidas a estudo de imagem com OCT e RMC doentes sem estenoses coronárias angiograficamente significativas (<50%).

Foram excluídas doentes com lesão miocárdica noutro contexto clínico, EAM tipo 2, doença coronária prévia estabelecida (incluindo angioplastia ou bypass), uso recente de agentes vasospásticos, taxa de filtração glomerular <45 ml/min ou contraindicação para o uso adicional de contraste, disseção coronária ou tortuosidade excessiva, grávidas e doentes submetidas a fibrinólise.

A OCT tinha o objetivo de avaliar pelo menos 60 mm das três principais artérias coronárias. As retiradas foram precedidas da administração de nitroglicerina intracoronária. Foram consideradas como lesões *culprit*: rutura, erosão ou cavidade na placa, *layered plaque* (associado a regeneração de placa), presença de trombo sem rutura de placa, *intimal bumping* (associado a vasospasmo) e disseção espontânea.

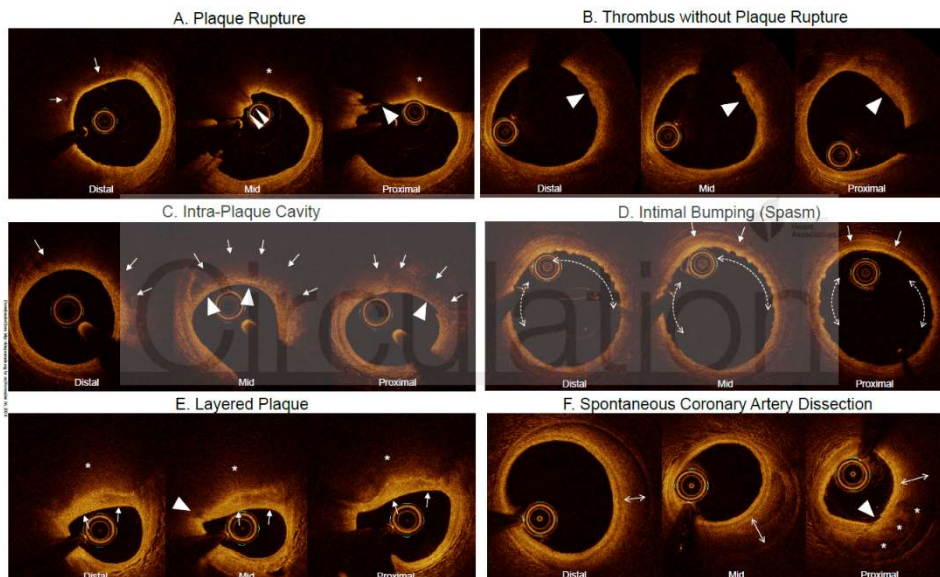


Figura 1 - Imagens de OCT interpretadas como *culprit*.

As imagens da OCT e RMC foram avaliadas por laboratórios independentes, cegos para as restantes variáveis clínicas ou resultados da outra técnicas de imagem.

Resultados Principais

O estudo incluiu um total de 170 doentes com o diagnóstico de MINOCA. A OCT foi realizada em 145 doentes e RMC em 116.

Em cerca de 60% dos casos a OCT foi realizada nas 3 principais artérias coronárias, e nos restantes 40% em apenas duas ou uma. Foi identificada uma lesão *culprit* em 46% dos casos, na maioria imagens de disrupção de placa. Apenas 3 doentes apresentaram irregularidades da íntima e 1 disseção coronária.

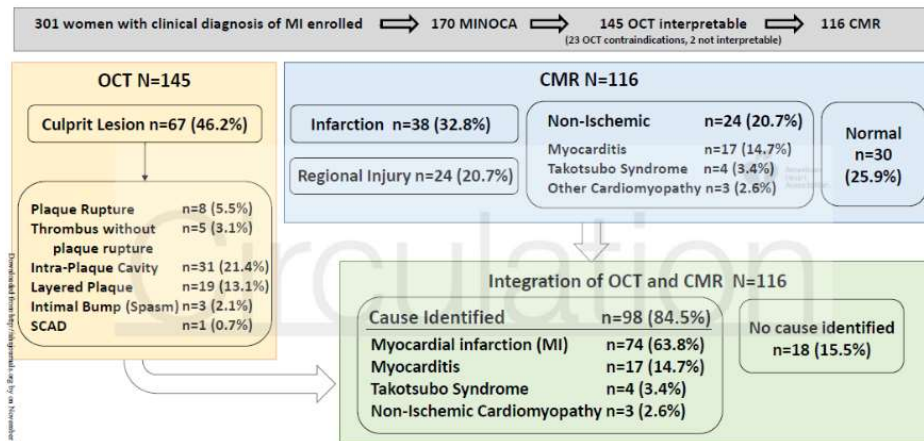


Figura 2 - Fluxograma dos resultados de OCT e RMC.

A presença de lesão *culprit* na OCT foi associada a fatores de risco cardiovascular como idade avançada, diabetes e dislipidemia, mas não se associou ao valor de troponina, nem à gravidade de estenoses não significativas do mesmo vaso. Contudo, a análise completa dos 3 vasos por OCT e a presença de uma coronariografia não normal associou-se a uma maior deteção de lesão *culprit*.

A RMC apresentou achados positivos em 74% das doentes. Observou-se um padrão de realce tardio sugestivo de lesão isquémica em 32.8% das doentes, lesão regional em 20.7%, miocardite em 14.7% das doentes, Takotsubo em 3.4% e cardiomiopatia não isquémica em 2.6%. Não se detetou um limiar inferior de troponina para o qual a probabilidade de obter achados positivos na RMC fosse inferior a 15%.

Das 116 doentes que realizaram os dois métodos de imagem, 84.5% tinham alterações em pelo menos um dos estudos, significativamente superior a cada técnica isolada. Chegou-se a um diagnóstico final de EAM em 63.8% das doentes, miocardite em 14.7%, Takotsubo em 3.4% e cardiomiopatia não isquémica em 2.6%. Não se identificou mecanismo nas restantes 15.5% das doentes.

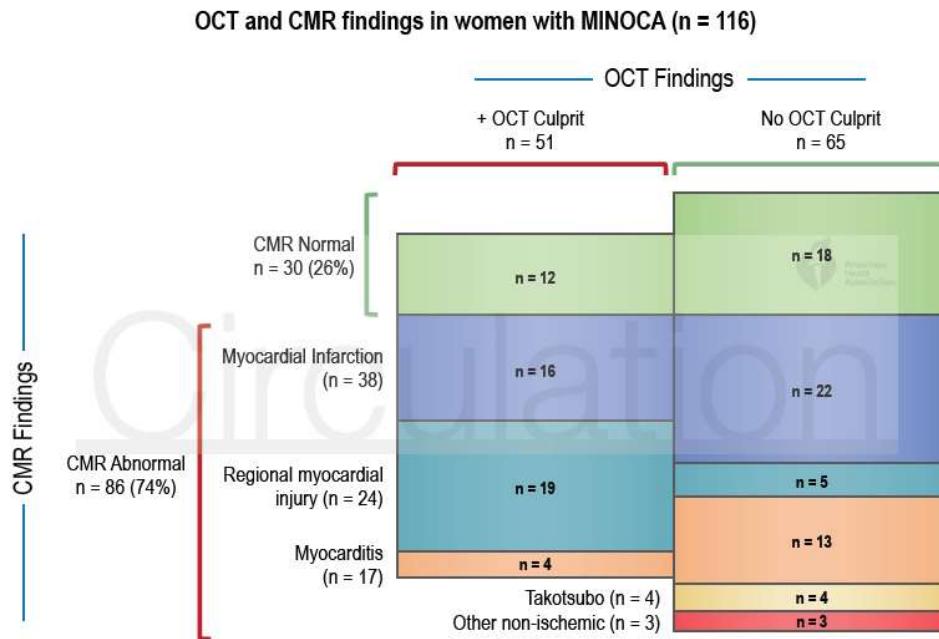


Figura 3 - Distribuição de achados entre OCT e RMC.

Limitações:

- Estudo observacional, sem grupo de controlo;
- População de dimensões limitadas, com fraca representação de alguns subgrupos relevantes, como doentes com supra desnivelamento do segmento ST;
- Inclui apenas mulheres, não podendo ser extrapolados os resultados para a população masculina, que representa uma minoria dos MINOCA;
- Não dimensionado para endpoints clínicos;
- A avaliação total dos 3 vasos por OCT não foi realizada em 40% dos doentes, o que poderá subestimar a prevalência de lesões identificadas;
- A não utilização de testes de provocação de vasospasmo e a utilização de nitroglicerina antes de OCT poderá ter subestimado a prevalência de vasospasmo como mecanismo subjacente.;
- Apenas 68% das doentes com MINOCA foram submetidas às duas técnicas de imagem, o que poderá espelhar uma limitação da aplicação desta estratégia no mundo real;
- Os autores detalham ainda algumas limitações no âmbito da ressonância, em que o protocolo realizado não foi completo numa minoria de doentes.

Reflexão

Apesar de se tratar de um estudo observacional de pequenas dimensões, e com limitações evidentes previamente descritas, segundo os autores este estudo representa até à data a maior série de casos de MINOCA com um protocolo de imagem intracoronária e miocárdica combinada. Sobretudo, representa a aplicação de uma estratégia imagiológica sistemática e (até certo ponto) exequível na avaliação destes doentes.

A combinação da OCT e RMC resultou na identificação do potencial mecanismo etiológico em 85% dos doentes, o que possibilitou uma redução de 97 para 63% a proporção de doentes com diagnóstico de EAM. Adicionalmente, identificou um mecanismo não isquémico em 20% dos casos, o que terá implicações terapêuticas imediatas e, possivelmente, no prognóstico a longo prazo. O resultado da combinação das duas técnicas representa um aumento significativo de achados comparativamente à RMC (74%) e OCT (46%) isoladamente. Estudos prévios com IVUS já demonstraram uma proporção significativa de achados positivos (38%), reforçando o valor aditivo da imagem intracoronária na avaliação destes doentes (7).

Na aplicação de OCT, há três fatores principais a destacar: o tipo de lesões encontradas, a correlação entre OCT e a angiografia, e entre a OCT e RMC:

Em primeiro lugar, a maioria das lesões detetadas na OCT refletem efetiva disrupção da placa aterosclerótica. Os autores destacam que a correlação entre os achados da OCT e as lesões territoriais da RMC, interpretadas por dois laboratórios independentes e cegos, são sugestivas de causalidade, o que reforça o conceito de que placas ateroscleróticas não obstrutivas não são inocentes e poderão romper e desenvolver um EAM. Imagens de OCT sugestivas de mecanismos não ateroscleróticos (disseção ou espasmo), foram observadas numa franca minoria de doentes. Enquanto a disseção coronária espontânea é um cenário infrequente e contabilizado como critério de exclusão, o espasmo coronário poderá ter sido mascarado pela utilização de vasodilatadores previamente à OCT. O complemento com teste de provocação de vasospasmo poderá reduzir a percentagem de doentes sem diagnóstico conclusivo.

Em segundo lugar, apesar de haver uma correlação entre presença de achados no OCT e uma coronariografia anormal, não se verificou relação entre a severidade das lesões não obstrutivas e a presença de lesões *culprit* de OCT. Do ponto de vista prático, isto sugere que “guiar” a realização de OCT pela severidade de lesões não significativas poderá ser

falacioso. Da mesma forma, não se verificou correlação entre o valor de troponina e achados positivos na OCT, pelo que não se deverá abster da sua realização em doentes com pequenas elevações enzimáticas.

Por fim, importa destacar que cerca de 40% dos doentes com RMC normal tinham lesões *culprit* no OCT. A presença de disrupção de placa visível por OCT em doentes com MINOCA está associado à ocorrência de eventos cardiovasculares major no follow-up (8), pelo que este grupo de doentes poderá beneficiar de estratégias agressivas de prevenção secundária e objetivos idênticos a um EAM clássico.

Assim sendo, apesar das relevantes limitações, este estudo reforça o papel da imagem intracoronária em conjunto com a RMC na avaliação etiológica de MINOCA, algo a ter em conta durante a realização da coronariografia destes doentes. Será relevante replicar este protocolo de imagem num estudo randomizado de maiores dimensões, para avaliar o impacto terapêutico e prognóstico desta estratégia.

Referências

- 1 – Miller RD, Burchell HB et al. Myocardial Infarction with and without acute coronary occlusion: a pathological study. *AMA Arch Intern Med.* 1951. 88: 597-604
- 2 – Gross H, Steinberg WH. Myocardial Infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med.* 1939. 64: 249-267
- 3 – Reynolds HR, Maehara A et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of MINOCA in Women. *Circulation.* 2020. Epub PMID: 33191769
- 4 – Agewall S, Beltrame JF et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017. 38, 143–153
- 5 – Thygesen K, Alpert JS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018. 00, 1–33
- 6 – Tamis-Holland JE, Jneid H et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2019. 139: e891–e908.
- 7 – Reynolds HR, Srichai MB et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011; 124:1414–1425.
- 8 – Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36: 475–481.