



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Mariana Almeida Leite Gomes de Oliveira
Doença coronária não aterosclerótica

março, 2014

FMUP

Mariana Almeida Leite Gomes de Oliveira
Doença coronária não aterosclerótica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2014

FMUP

Eu, Flawiana Almeida Leite Gomes de Oliveira, abaixo assinado, nº mecanográfico 080801158, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Flawiana Almeida Leite Gomes de Oliveira

NOME

Mariana Almeida Leite Gomes de Oliveira

CARTÃO DE CIDADÃO

13811776

E-MAIL

mariana.alg.oliveira@gmail.com

TELEFONE OU TELEMÓVEL

916013618

NÚMERO DE ESTUDANTE

080801158

DATA DE CONCLUSÃO

2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cardiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Doença coronária não aterosclerótica

ORIENTADOR

Dr. Manuel Vaz da Silva

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Mariana Almeida Leite Gomes de Oliveira

Doença coronária não aterosclerótica

Non-atherosclerotic coronary disease

Mariana Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Endereço: Rua 8 de Setembro, nº185, 4520-719 Souto VFR

e-mail: mariana.alg.oliveira@gmail.com

Nº total de palavras do manuscrito: 4995

RESUMO

A doença coronária não aterosclerótica consiste no déficit de aporte de O₂ ao miocárdio por uma alteração física ou funcional das artérias coronárias sem um processo aterosclerótico significativo subjacente.

A doença coronária é uma das causas mais importantes de mortalidade e morbidade a nível mundial. Em 90 a 95% dos casos é devida a um processo aterosclerótico obstrutivo ou oclusivo. No entanto, em cerca de um terço dos casos de síndrome coronário agudo, a angiografia coronária não documenta lesão aterosclerótica significativa. Neste contexto surge a hipótese de diagnóstico de doença coronária não aterosclerótica, que inclui um vasto número de patologias que podem afetar a circulação coronária desde a sua origem na aorta até à microcirculação.

A presente revisão tem como objetivo fazer um levantamento de causas não ateroscleróticas de doença coronária, realçando os aspetos mais relevantes e atuais destas patologias.

PALAVRAS-CHAVE

Doença coronária, Anomalias das artérias coronárias, Vasoespasmo coronário, Disfunção microvascular

ABSTRACT

Non-atherosclerotic coronary artery disease consists in the deficient supply of oxygen to the myocardium due to an anatomic or functional anomaly of the coronary arteries, without an underlying atherosclerotic process.

Coronary artery disease is one of the most important causes of mortality or morbidity in the world. In 90 to 95% of cases it is due to an obstructive or occlusive atherosclerotic process. However, in about one third of the cases of acute coronary syndromes, coronary angiography fails in documenting significant atherosclerotic lesion. The hypothesis of non-atherosclerotic coronary disease emerges in this context. It includes a wide number of pathologies that can affect the coronary circulation from its origin in aorta to the microcirculation.

The main aim of this review is to present the non-atherosclerotic coronary artery disease's causes, enhancing the most relevant and recent aspects of this pathologies.

KEY WORDS

Coronary disease, Coronary artery anomalies, Coronary vasospasm, Microvascular dysfunction

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC – Anomalias das artérias coronárias	CAA – Coronary artery anomalies
ARAI – Antagonista do receptor da angiotensina II	ARB - Angiotensin receptor blocker
BCC – Bloqueador dos canais de cálcio	CCB – Calcium channel blocker
DAC – Doença arterial coronária	CAD – Coronary artery disease
DACE – Dissecção arterial coronária espontânea	SCAD – Spontaneous coronary artery dissection
DCNA – Doença coronária não aterosclerótica	NACAD – Non-atherosclerotic coronary artery disease
DCV – Doença cardiovascular	CVD – Cardiovascular disease
DFM – Displasia fibromuscular	FMD – Fibromuscular dysplasia
DM – Diabetes <i>Mellitus</i>	DM – Diabetes <i>Mellitus</i>
EAD – Exames auxiliares de diagnóstico	ADT – Auxiliary diagnostic tests
ECAM – Evento cardíaco adverso <i>major</i>	MACE – Major advent cardiac event
FAC – Fístula arterial coronária	CAF – Coronary artery fistula
FDHE – Fator hiperpolarizante derivado do endotélio	EDHF – Endothelium-derived hyperpolarizing factor
GEP – Granulomatose eosinofílica com poliangeíte	EGPA – Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
ICP – Intervenção coronária percutânea	PCI –Percutaneous coronary intervention
IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina	ACEI – Angiotensin-converting-enzyme inhibitor
OMS – Organização Mundial de Saúde	WHO – World health organization
PET – Tomografia por emissão de positrões	PET – Positron emission tomography
RLO – Radicais livres de oxigênio	ROS - Reactive oxygen species
RM – Ressonância magnética	MRI - Magnetic resonance imaging
SCA – Síndrome coronário agudo	ACS – Acute coronary syndrome
TC – Tomografia computadorizada	CT - Computed tomography

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) assumem-se como a principal causa de morte a nível mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2008, cerca de 17,3 milhões de pessoas morreram devido a DCV, representando 30% das mortes no mundo. Estima-se que 7,3 milhões destas mortes foram devido a doença arterial coronária (DAC)¹.

A DAC pode ter cinco formas de apresentação clínica diferentes: angina estável; síndromes coronárias agudas (SCA) (angina instável, enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST e enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST); isquemia silenciosa ou equivalentes isquémicos – por exemplo dispneia; morte súbita, normalmente associada ao advento de uma arritmia ventricular; insuficiência cardíaca de etiologia isquémica ².

Em 90-95% dos casos a DAC é tipicamente o culminar de um processo aterosclerótico mais ou menos obstrutivo, ou por vezes oclusivo, do lúmen coronário. A estenose arterial epicárdica resultante restringe o fluxo coronário, criando um desequilíbrio entre o fornecimento e a procura de oxigénio ³. Contudo, em cerca de um terço dos doentes com sintomatologia sugestiva de SCA e níveis elevados de troponina e/ou alterações do segmento ST sugestivas de isquemia, a angiografia coronária não demonstra lesão aterosclerótica obstrutiva. Tal sugere que, nestes casos, alterações funcionais nas artérias epicárdicas e/ou disfunção da microcirculação coronária desempenham um papel patogénico importante ⁴. É pertinente referir que para além de constituírem causa direta de patologia coronária, estas alterações podem, muitas vezes, acelerar um processo aterosclerótico, possuindo assim também um papel indireto na etiologia da doença coronária ⁵.

A presente revisão tem, precisamente, como objetivo fazer um levantamento de causas não ateroscleróticas de doença coronária. A prevalência da doença coronária não aterosclerótica (DCNA) é desconhecida, contudo é considerada rara. Um estudo realizado recentemente demonstrou que a prevalência de DCNA em mulheres com idade inferior a 50 anos submetidas a angiografia coronária foi de 13%, aumentando para 30% quando considerados apenas os casos com elevação dos níveis de troponina ⁶. Como mostrado na Tabela 1, nesta categoria insere-se um vasto número de patologias/anomalias, pelo que será feita uma breve referência a cada uma delas. Esta abordagem terá por base a estrutura anatómica do sistema coronário, iniciando-se a revisão com as anomalias da origem das artérias coronárias e culminando nas patologias da microcirculação coronária (Figura 1). Será dado especial destaque àquelas com maior impacto epidemiológico: anomalias das artérias coronárias (AAC), vasoespasma coronário e disfunção

microvascular. As doenças que afetam a circulação de forma variável ou difusa terão lugar após aquelas com localização específica.

ANOMALIAS NA ORIGEM E TRAJETO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

As anomalias na origem e trajeto das artérias coronárias são alterações congênitas estruturais destes vasos ⁷.

Apesar de na maioria das vezes assintomáticas, as anomalias das artérias coronárias constituem a segunda causa de morte súbita em jovens atletas, aparentemente saudáveis. Estima-se que a sua incidência na população geral seja entre 0,3 e 1,6 % (números obtidos a partir de autópsia e cateterismo cardíaco, respetivamente). Todavia, com a crescente utilização da angioTC na investigação da doença cardíaca isquémica, é esperado que a taxa de deteção incidental destas anomalias aumente ^{5,7,8}.

São várias as classificações propostas para as anomalias das artérias coronárias (AAC), sendo uma das mais utilizadas a que tem em conta o significado hemodinâmico/relevância clínica, dividindo-as em graves/malignas/*major* e benignas/*minor*. As consequências funcionais dependem sobretudo do trajeto das artérias, que pode adotar essencialmente um de três cursos: interarterial (entre as raízes arteriais pulmonar e aórtica), retroaórtico ou pré-pulmonar. Pode-se considerar ainda o trajeto transeptal (em que a artéria coronária esquerda tem um trajeto intramiocárdico ao longo do septo junto ao trato de saída do ventrículo direito) que é uma variante de um trajeto intra-arterial (Figura 2) (Figura 2) ^{5,7,9}.

O trajeto com maior risco de isquemia é o interarterial, devido ao risco de compressão, particularmente durante o exercício físico. Outros mecanismos implicados no défice de perfusão miocárdica devido a AAC são o ângulo agudo estabelecido na origem do vaso anómalo e o curso oblíquo que este pode assumir, estreitando o seu lúmen ⁹.

Segundo as *guidelines* da *American Heart Association*, a revascularização cirúrgica deve ser realizada caso se verifique origem anómala da coronária esquerda com trajeto entre a aorta e a artéria pulmonar, evidência de isquemia devido a compressão (quando trajeto entre os grandes vasos ou intramural) ou evidência de isquemia na origem anómala da coronária direita com trajeto entre a aorta e a artéria pulmonar (indicação classe I, nível de evidência B) ^{7,10}.

Uma das anomalias das artérias coronárias mais comum é a fistulização, embora esta seja rara na população geral (Figura 3). Uma fístula arterial coronária (FAC) é uma comunicação anormal entre uma artéria coronária e uma das quatro camaras cardíacas ou um grande vaso sem a interposição de um leito capilar ¹¹. Normalmente, este tipo de anomalias deve-se a uma alteração embriológica, contudo podem também ser fruto de

trauma (por ex. lesão de projétil) ou iatrogenia por procedimentos cardíacos invasivos (implantação de *pacemaker*, biópsia endomiocárdica ou angiografia coronária).

As repercussões fisiopatológicas dependerão das dimensões, origem e terminação da fístula. A maioria das FAC tem origem na artéria coronária direita (55%) e a terminação mais frequente ocorre no ventrículo direito (40%). Uma percentagem significativa (26%) culmina na aurícula direita ou artérias pulmonares (17%)¹².

Cerca de 75% das FAC são assintomáticas, todavia com o aumento da idade a sintomatologia torna-se mais frequente, assim como as complicações que destas advêm. Por vezes, na auscultação, é possível ouvir um som contínuo, alto e superficial, na metade inferior do bordo do esterno, dependendo da localização da fístula.

Se hemodinamicamente significativas e não tratadas, as FAC podem resultar em angina e isquemia miocárdica aguda ou crónica, hipertensão pulmonar, endocardite, anomalias do ritmo cardíaco e/ou trombose, aneurisma ou rutura da fístula. Verifica-se que tais sequelas ocorrem com maior frequência em doentes com idade superior a 20 anos (63 *versus* 19 %) ¹². O melhor método de diagnóstico é o cateterismo cardíaco e o tratamento pode ser efetuado transcáteter ou cirúrgico, apresentando muito bons resultados ¹³.

A anomalia coronária congénita mais prevalente é o *bridging* miocárdico, uma entidade anatómica na qual um segmento de uma artéria coronária é envolvido pelo miocárdio circundante. Ainda que considerada uma anomalia benigna e classicamente assintomática, esta pode ser responsável pelo efeito de “*milking*”, que consiste na constrição sistólica da porção da artéria envolvida ¹⁴. O *bridging* miocárdico parece promover a doença coronária por um lado pela constrição referida, por outro pela promoção da aterosclerose proximal à lesão (Figura 4) ¹⁵.

VASOESPASMO CORONÁRIO

A designação *vasoespasma coronário* refere-se à vasoconstrição intensa e súbita de uma artéria coronária epicárdica, que causa oclusão ou sub-occlusão do vaso. Embora também subjacente a outras manifestações de doença coronária, o vasoespasma coronário constitui normalmente o substrato etiológico da angina variante (também denominada angina de Prinzmetal) ¹⁶.

A chave para o diagnóstico de vasoespasma coronário consiste no aparecimento de angor, geralmente sem esforço físico, associada a alterações concomitantes no ECG, que revela elevação transitória do segmento ST, com depressão recíproca. Normalmente, a depressão do segmento ST é considerada quando é >0,1mV e pode ainda ocorrer o aparecimento de ondas U negativas ¹⁷. Os episódios ocorrem usualmente ao final da noite ou nas primeiras

horas da manhã, são transitórios (frequentemente duram apenas alguns segundos mas podem durar vários minutos), podendo ter ou não fatores precipitantes associados (Tabela 2) ¹⁸⁻¹⁹.

Para além das alterações eletrocardiográficas referidas, estes doentes parecem ter tendência a prolongamento do intervalo QT, o que pode contribuir para a sua propensão para arritmias ventriculares ²⁰.

Por vezes, o vasoespasma coronário não se limita a um vaso, podendo envolver duas ou mais artérias coronárias epicárdicas (espasmo multivascular), ou então mais do que um segmento de um mesmo vaso (espasmo multifocal). Apesar de poder afetar qualquer segmento da artéria, parece ocorrer sobretudo nas ramificações do vaso ou nos segmentos proximais, principalmente nas artérias descendente anterior e circunflexa ^{16,20}.

Embora a suspeita de vasoespasma coronário seja frequentemente clínica, o diagnóstico definitivo desta patologia implica muitas vezes técnicas invasivas, nomeadamente o cateterismo. Numa tentativa de evitar as complicações inerentes a este tipo de exames auxiliares de diagnóstico (EAD) é possível recorrer-se a técnicas que utilizem múltiplos estímulos que têm demonstrado produzir espasmo em doentes com angina de Prinzmetal, designadamente: hiperventilação, exercício, frio e determinados agentes farmacológicos. Na generalidade, estes procedimentos são menos sensíveis e impossibilitam a identificação de doentes com múltiplos espasmos, fato que aparentemente pode ser minimizado pela combinação de mais do que um estímulo. A pedra basilar das ferramentas diagnósticas neste tipo de investigação é o ECG (não só associado aos estímulos descritos, mas também em Holter 24-72h, se episódios frequentes). Todavia, a imagem de perfusão miocárdica, a RM cardíaca de *stress* com adenosina e a ecocardiografia de *stress* com ergonovina podem também ser utilizadas, esta última com altos valores de sensibilidade e especificidade (>90%) ^{16,20}.

Quando é impossível estabelecer o diagnóstico apenas com medidas não invasivas, apesar da forte suspeita, recorre-se a testes de provocação farmacológica, com o objetivo de confirmar a presença ou ausência de espasmo acoplado a sintomatologia e alterações eletrocardiográficas. Tais medidas serão necessárias em cerca de 10% dos casos. Os agentes farmacológicos mais usados na indução do espasmo aquando o cateterismo são a ergonovina e a acetilcolina. Considera-se que ocorre uma resposta positiva quando se verifica uma oclusão transitória (>90% de estenose) de uma artéria coronária concomitante a sinais e sintomas de isquemia miocárdica (angina, alterações do segmento ST) ²¹.

O estudo WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) realizou uma comparação entre a administração intracoronária de doses altas e baixas de adenosina (36 e 18 µg,

respetivamente) e acetilcolina (100 μ mol/L de infusão para um total de 36,4 μ g e 1 μ mol/L de infusão para um total de 0,364 μ g, respetivamente), na avaliação da reatividade destas artérias. Esta investigação revelou que no caso da utilização de acetilcolina são indicadas doses altas, ao contrário do que acontece quando é administrada adenosina, em que uma dose baixa é suficiente ²². A Tabela 3 sumaria alguns dos protocolos estabelecidos para diagnóstico invasivo de vasoespasmó coronário.

Aparentemente, a provocação com acetilcolina resulta num espasmo mais difuso e distal, enquanto a ergonovina induz um espasmo mais focal. As complicações são pouco comuns, sendo mais observadas com a acetilcolina do que com a ergonovina (1,4% vs. 0,2%). Na generalidade, quando ocorrem não são graves (como EAM ou morte) nem irreversíveis. ²¹ Na Figura 5 está representado um algoritmo para o diagnóstico de vasoespasmó coronário.

Para além da maior suscetibilidade a arritmias ventriculares e das alterações no fluxo coronário inerentes aos episódios de espasmo, este último parece ainda promover a trombose coronária por outros mecanismos. Durante os episódios de espasmo coronário os níveis de fibrinopeptídeo A (um marcador da génese de trombina) aumentam e após estes episódios ocorre ativação plaquetária, ao contrário do que acontece na angina estável. O próprio ritmo circadiano do inibidor do ativador do plasminogénio tem um curso paralelo ao do espasmo coronário. Sendo assim, o vasoespasmó coronário poderá ter um papel importante na patogénese do SCA ¹⁹.

O mecanismo por trás do vasoespasmó não está ainda totalmente esclarecido. Atribui-se um importante papel à disfunção endotelial, mediada, sobretudo, pela alteração da libertação de monóxido de azoto, mais conhecido como óxido nítrico na literatura científica nos últimos 30 anos (NO). Vários estímulos vasoativos (por exemplo acetilcolina, serotonina, histamina) causam vasodilatação dependente do endotélio pela indução da libertação de NO, mas ao mesmo tempo podem causar vasoconstrição pela estimulação direta das células de músculo liso vascular. Um dano endotelial significativo altera a resposta vasodilatadora, promovendo o vasoespasmó em resposta a um estímulo vasoconstritor ^{16,19,23}.

Considerando que o próprio vasoespasmó coronário é suscetível de causar lesão endotelial, é criado um ciclo vicioso, em que a sequência de eventos amplificada leva a hiperplasia da íntima das artérias e promoção da aterosclerose. De fato, estudos feitos com histologia virtual por doppler intravascular têm demonstrado espessamento da íntima das artérias coronárias envolvidas em vasoespasmó e relacionam este fenómeno a uma deficiente produção e/ou atividade do NO ²⁴.

Todavia, as evidências sugerem que a etiologia do vasoespasma não se restringe à disfunção endotelial, tendo por base também um fenómeno de hipercontratibilidade do músculo liso vascular. O aumento da atividade contrátil estará relacionado com a elevação do Ca^{2+} intracelular, fato concordante com a eficácia dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) nestes doentes. Vários estudos têm demonstrado uma atividade aumentada da GTP_{ase} RhoA e dos seus efetores ROCK/Rho-cínase em doentes com angina variante, intensificando a inibição da fosfatase da cadeia leve de miosina, que leva à sustentação de níveis elevados de Ca^{2+} intracelular. A ativação da via RhoA/Rho-cínase parece estar relacionada com a inflamação crónica ligeira verificada nestes casos (com níveis elevados de proteína C reativa nos episódios de vasoespasma), que também promove a disfunção endotelial e redução da atividade do NO ^{16,19,25}.

É importante ter também em conta que radicais livres de oxigénio (RLO) possuem um papel na lesão endotelial, inativando o NO e promovendo vasoconstrição. De facto, demonstrou-se uma associação entre o tabaco (promotor da produção de RLO) e o vasoespasma coronário, assim como uma diminuição da concentração de antioxidantes (ex. vitamina E).

Recentemente têm sido descritos vários polimorfismos genéticos relacionados com o mecanismo do vasoespasma, podendo evidenciar um componente genético na sua etiologia (Tabela 4). Os genes mais frequentemente implicados correspondem à síntese do NO (NOS), todavia começam a ser descritos polimorfismos correspondentes a outras proteínas envolvidas na modulação do tónus vascular, citocinas inflamatórias ou enzimas antioxidantes ^{16,19,25}.

O tratamento *standard* de um episódio agudo de vasoespasma coronário consiste em nitroglicerina (sublingual, spray oral) ou dinitrato de isossorbido (via sublingual). Habitualmente, esta abordagem confere alívio imediato, podendo-se recorrer a administração intravenosa caso tal não se verifique. A eficácia dos nitratos nestes doentes está relacionada com o facto de a sua conversão em NO estar conservada, verificando-se até que as artérias envolvidas no fenómeno são hipersensíveis ao NO. Contudo, a curta semivida plasmática dos nitratos referidos impede a sua aplicação na prevenção a longo prazo nos episódios de vasoespasma coronário. Outro fator limitante à sua aplicação é o desenvolvimento de tolerância a nitratos de longa duração. Nesta sequência, o tratamento base desta condição baseia-se em BCC, que impedem o influxo de Ca^{2+} nas células musculares lisas. Na realidade, atribui-se a esta classe de fármacos a diminuição da frequência de angina variante na população, havendo estudos que indicam uma eficácia em 92,5% dos doentes ^{20,19,25}.

Um estudo comparando a eficácia entre a administração de 100mg 1x/dia de diltiazem (N=20) e 40mg 1x/dia de nifedipina (N=17), num total de 37 indivíduos com vasoespasm coronário, distribuídos aleatoriamente, não demonstrou diferenças significativas entre ambos os grupos.²⁶ Todavia, numa avaliação realizada a 1997 doentes com vasoespasm coronário, dos quais 1554 (77,8%) eram tratados com BCC (em terapêutica combinada ou em monoterapia), nomeadamente benidipina (N=320), amlodipina (N=308), nifedipina (N=183) e diltiazem (N=960), verificou-se uma menor taxa de episódios de angina nos doentes tratados com benidipina e nifedipina. Observou-se ainda, uma menor ocorrência evento cardíaco adverso *major* (ECAM), estatisticamente significativa, nos doentes tratados com benidipina face aos outros BCC avaliados ²⁷.

Existem ainda terapias complementares que podem ter efeitos benéficos no vasoespasm coronário, nomeadamente magnésio, estatinas, antioxidantes (vitaminas C e E), IECA, ARA, aspirina ou estrogénio em mulheres pós-menopausa. Em casos selecionados, existem relatos de eficácia comprovada de angioplastia coronária e implantação de cardiodesfibrilhador automático, no sentido de prevenir morte súbita ^{18,20,19}.

Takagi et al. publicou recentemente um estudo em que estratifica o prognóstico de doentes com angina vasospástica. Nesse estudo, a sobrevida livre de um evento cardíaco adverso *major* (ECAM) aos 5 anos foi de 91% (ECAM: morte de causa cardíaca, EAM não fatal, choques do CDI, insuficiência cardíaca e internamento hospitalar por angina instável; os três primeiros ECAM foram definidos como graves). Aqueles autores identificaram cinco preditores significativos de ECAM, incluídos num *score* que estratifica os indivíduos em três grupos de risco e que evidenciou valor prognóstico (Figura 6) ¹⁷.

DISFUNÇÃO MICROVASCULAR

Nas últimas décadas têm surgido vários estudos relativos às alterações estruturais e funcionais da microcirculação coronária. Esta parece ter um papel importante na patogenia de doentes com dor tipicamente anginosa e angiograma normal e também naqueles com outras condições cardíacas. Nestes casos, designamos a angina de *microvascular* ^{28,29,30}.

Considera-se que a resistência coronária é primariamente regulada pelas arteríolas com diâmetro de 50-200µm, sensíveis a estímulos metabólicos, miogénicos e humorais. Quando ocorre um aumento da demanda metabólica, o fluxo coronário pode aumentar 5 vezes, resultado da vasodilatação arteriolar eficaz em resposta a metabolitos libertados pelo miocárdio. Esta reserva vasodilatadora tem também um papel na manutenção do fluxo quando ocorrem alterações da pressão de perfusão ³¹.

A dilatação arteriolar resulta num aumento do *shear stress*, que desencadeia vasodilatação dependente do fluxo vascular, abrangendo também as pré-arteríolas e artérias de condutância²⁹. O *shear stress* é o mecanismo vasodilatador endotélio-dependente mais importante. Em doentes sem DAC, o agente primário da dilatação mediada pelo fluxo é o NO. Contudo, na presença de DAC, constatou-se que cerca de 100% desta resposta é mediada por um fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Atualmente presume-se que o H₂O₂ produzido nas mitocôndrias seja o EDHF com papel predominante³¹.

A disfunção microvascular pode ser dividida em quatro tipos, tendo por base o contexto clínico em que ocorre: na ausência de DAC e doenças miocárdicas; na presença de doenças miocárdicas; na presença de DAC por obstrução epicárdica; e disfunção iatrogénica. O primeiro tipo está intimamente relacionado com as repercussões funcionais dos fatores de risco cardiovasculares (FRCV), nomeadamente tabaco, dislipidemia, diabetes *mellitus* (DM) e resistência à insulina, o que permite uma reversão parcial se devidamente controlados. Já quando a disfunção ocorre no contexto de uma miocardiopatia subjacente (seja primária ou secundária) a reversão, mesmo com tratamento médico, não está ainda esclarecida. A sua origem parece estar relacionada com uma remodelação anómala das arteríolas coronárias intramurais²⁹. Quando existe um SCA por obstrução coronária, a presença de disfunção microvascular agrava o prognóstico. São várias as razões para tal efeito. Uma delas é o fato de o *shear stress* provocado pelo fluxo nos vasos epicárdicos controlar a libertação de fatores como o NO, regulando a função endotelial e, conseqüentemente, interferindo no processo aterosclerótico (o NO inibe a adesão do monócito, célula primordial no início e desenvolvimento da aterosclerose e inibe a adesão e agregação plaquetária). Considerando que a integridade deste fluxo é mantida por uma microcirculação funcional, irregularidades neste campo poderão promover a exacerbação de uma doença coronária aterosclerótica e a formação de fenómenos trombóticos. Outra razão é o fenómeno de *no reflow*, que se caracteriza por uma perfusão miocárdica inadequada apesar de uma “recanalização” bem-sucedida, como por exemplo a documentada durante uma angioplastia efetuada num SCA. Este fenómeno é criado por um défice na patência e/ou integridade microvascular, que se iniciará aquando da isquemia tecidual e se agrava com a reperfusão. Finalmente, a disfunção iatrogénica pode advir no seguimento de uma intervenção coronária percutânea (ICP) devido a vasoconstricção ou embolização para a microcirculação. É importante ter em conta que alterações da microcirculação pré-existentes podem também contribuir para a persistência de angina após um procedimento de revascularização. Casos semelhantes foram também demonstrados após cirurgia de revascularização percutânea^{29,32,33}.

As variações na atividade metabólica dos indivíduos têm repercussões no tónus das pequenas arteríolas (vasos com diâmetro $<40\mu\text{m}$), pois os vasos deste calibre são modulados pela atividade metabólica. Por exemplo, um aumento desta atividade leva a vasodilatação das pequenas arteríolas, com conseqüente redução da pressão nos vasos de médio calibre e dilatação (por relaxamento do musculo liso), que por sua vez eleva o fluxo a montante, resultando em vasodilatação dependente do endotélio. Este mecanismo permite a regulação da perfusão miocárdica pela microcirculação, quer em repouso quer a diferentes níveis de demanda metabólica ³⁰.

A escassa exploração nesta área até há poucas décadas está relacionada com a dificuldade na avaliação da função microvascular. Uma técnica que pode permitir uma aproximação à visualização da microcirculação é o cateterismo cardíaco, pela observação do *blush* miocárdico. Um auxílio indireto e com baixa resolução pode ainda ser conseguido com a RM com gadolínio, que deteta hipertrofia e áreas com déficit de perfusão, necrose e fibrose em doentes com cateterismo normal.³⁴ Atualmente existem técnicas que possibilitam a medição do fluxo coronário, propriedade importante na dinâmica da disfunção microvascular. Entre estas técnicas encontra-se a termodiluição coronária e o doppler intravascular (métodos invasivos), a ecocardiografia com Doppler transtorácico (não invasiva) e a tomografia com emissão de positrões (PET) ^{29,30}.

É importante ter em conta que a disfunção microvascular reflete sobretudo alterações funcionais (não apenas anomalias estruturais). Nesse sentido, mesmo a técnica que nos permita ver com mais detalhe a anatomia da microcirculação pode não demonstrar dano vascular em indivíduos com a sua clara disfunção. Os métodos que permitem avaliação funcional microvascular são essencialmente as técnicas invasivas, que nos permitem estimar o fluxo arterial ³⁰. A Tabela 5 faz um resumo dos principais métodos invasivos e não invasivos de avaliação da microcirculação.

Na avaliação do doente os exames auxiliares de diagnóstico devem ainda permitir ter uma noção da área de miocárdio afetada, dado que a doença microvascular coronária apresenta frequentemente uma maior extensão de área isquémica do que aquela produzida pela oclusão de uma artéria coronária epicárdica, que normalmente se confine ao seu território de irrigação.

Entre as várias patologias que têm na disfunção microvascular uma explicação fisiopatológica importante figuram a síndrome X cardíaca (também designada como angina microvascular ou síndrome da dor torácica com artérias coronárias normais) e a síndrome de Takotsubo.

Síndrome X cardíaca

A angina estável crónica recorrente em doentes sem alterações angiográficas visíveis e com prova de esforço positiva tem sido designada como “Síndrome X cardíaca” ³².

A patogénese desta síndrome não está ainda esclarecida, tendo sido propostos dois mecanismos etiológicos. O primeiro relaciona-se com a disfunção microvascular coronária (por uma resposta vasodilatadora ou vasoconstritora anormais) que provocará isquemia com conseqüente angina. Os estudos de perfusão nestes doentes nem sempre são coerentes, o que leva alguns autores a defender que a isquemia se limita ao subendocárdio. No entanto, a observação de diminuição da perfusão tecidual (pelo grau de *blush* miocárdico na angiografia; de defeitos de perfusão transitórios em imagem de *stress* com dipiridamol ou adenosina; de diminuição da resposta vasodilatadora ou resposta vasoconstritora paradoxal à infusão de acetilcolina ou de níveis elevados de dimetilarginina assimétrica) corrobora a hipótese de isquemia por disfunção microvascular ³⁵. O segundo mecanismo consiste na hipersensibilidade à dor (hiperalgesia). Este mecanismo é proposto sobretudo para doentes sem evidência de isquemia após exame de *stress* (com exercício, dobutamina, dipiridamol) ou défice da função ventricular esquerda.

O diagnóstico apenas pode ser estabelecido após exclusão de angina variante, podendo-se recorrer a testes de provocação com acetilcolina ou ergonovina. Outras causas conhecidas de angina microvascular devem também ser excluídas.

Quando estabelecido o diagnóstico, o tratamento passa pela terapêutica médica com nitratos, bloqueadores β , e BCC em monoterapia ou em combinação (classe I, nível de evidência B) ³⁶.

Estudos defendem que os bloqueadores β são a primeira escolha, por exemplo atenolol 100mg/dia, como demonstrou um ensaio randomizado que comparou este fármaco com a amlodipina (10mg/dia) ³⁷. A prevenção dos fatores de risco cardiovasculares pode também ter um papel na gestão desta patologia (classe I, nível de evidência C) ³⁶.

Síndrome de Takotsubo

Há casos em que a afetação isquémica do miocárdio, devido a disfunção microvascular, parece ser responsável por uma patologia que se caracteriza por acinesia apical ventricular e hipercontratilidade basal (compensatória), a Cardiomiopatia de *Takotsubo* (Figura 7) ^{30,38}.

Esta recebeu a designação de Takotsubo, pelos autores, devido à forma peculiar que o ventrículo esquerdo adquire, no ventriculograma, no final da sístole comparando-a ao típico vaso (termo em japonês “Tsubo”) usado na pesca do polvo (termo em japonês “Tako”).

Esta síndrome pode mimetizar uma SCA, é caracterizada por disfunção sistólica reversível do ventrículo esquerdo. A acompanhar a dor torácica aguda e dispneia ocorrem alterações eletrocardiográficas, nomeadamente elevação do segmento ST e inversão de ondas T, e pequeno aumento dos níveis dos marcadores de necrose miocárdica, na ausência de obstrução coronária substancial. Outras alterações eletrocardiográficas incluem prolongamento do intervalo QT e distúrbios da condução. A Tabela 6 resume os critérios de diagnóstico desta síndrome propostos por vários autores ³⁹.

A designação de “Cardiomiopatia de *stress*” relaciona-se com fato de o *stress* físico (trauma, trabalho exaustivo, exacerbação de uma doença sistémica, etc.) ou emocional (morte de um familiar, crise financeira, etc.) serem fatores desencadeantes em cerca de 65% dos doentes. As alterações da função ventricular esquerda são transitórias sendo restabelecida, habitualmente dentro de 2 meses, após a apresentação inicial ⁴⁰.

Apesar da demonstração de uma diminuição do fluxo coronário e da sua velocidade nestes doentes, a verdadeira etiologia desta síndrome ainda não está esclarecida, dado que é necessário clarificar se as alterações hemodinâmicas referidas constituem causa ou consequência.²⁹ Atualmente, vários estudos sugerem que mais do que a disfunção microvascular é o aumento na libertação local de catecolaminas que está por detrás desta síndrome. Foram demonstrados níveis elevados de catecolaminas e dos seus metabolitos em alguns doentes, na altura da apresentação, que permaneciam elevados por 7 a 9 dias. Todavia, esta é uma teoria ainda bastante controversa ^{38,41}.

Embora não esteja estabelecido um protocolo para o tratamento da cardiomiopatia de Takotsubo, inicialmente estes doentes devem ser tratados de acordo com as *guidelines* para diagnóstico e tratamento de SCA. Uma vez determinado o diagnóstico, o tratamento de suporte normalmente leva a recuperação espontânea. Este tratamento, após a fase aguda, inclui bloqueadores β (para tratamento inicial) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAI), pela disfunção ventricular esquerda transitória ⁴⁰.

A disfunção vasomotora microvascular pode ainda ocorrer em doentes recetores de transplante cardíaco, independentemente de doença epicárdica, o que sugere vasculopatia imunomediada, possivelmente devido à alogenicidade ³².

OUTRAS PATOLOGIAS

Como indicado na Tabela 1, o número de patologias associadas a doença coronária não aterosclerótica é vasto e, até então, na generalidade pouco explorado.

Recentemente foi encontrada uma associação, de cerca de 90%, entre a disseção arterial coronária espontânea (DACE) e a displasia fibromuscular (DFM). A DACE é uma condição pouco frequente, que afeta sobretudo mulheres jovens, sem FRCV significativos. Esta consiste numa separação das camadas da parede vascular coronária (entre íntima e média ou média e íntima), não traumática e não iatrogénica, por uma hemorragia intramural. O hematoma resultante comprime o lúmen arterial, podendo resultar em isquemia miocárdica ou enfarte ⁴².

Uma percentagem crescente de doentes jovens com SCA tem sido associada ao uso de cocaína. A cocaína é responsável por 25% dos casos de EAM em doentes entre os 18 e os 45 anos. Cerca de metade destes não apresentam evidência de doença aterosclerótica na angiografia coronária. De fato, a prevalência de estenose coronária não é significativamente diferente entre doentes com e sem uso de cocaína. Todavia, estes doentes parecem ter uma maior predisposição ao desenvolvimento de aterosclerose ^{43,44}.

Também com incidência crescente na prática clínica, a Síndrome de Kounis é uma entidade que consiste na ocorrência de SCA como resultado de reações alérgicas ou de hipersensibilidade e anafiláticas. Estão descritas 3 variantes desta síndrome: angina vasoespástica alérgica, EAM de causa alérgica e trombose de *stent* por trombo oclusivo com infiltrado de eosinófilos e/ou mastócitos. Os eventos coronários agudos e cerebrovasculares parecem ser prevenidos pela inibição da desgranulação dos mastócitos ⁴⁵.

Quase todas as vasculites primárias podem atingir o coração. Apenas 10% dos doentes com vasculite apresentam compromisso cardíaco, embora 60% dos doentes com arterite de Takayasu ou granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEP) apresentem complicações cardíacas ⁴⁶. A GEP é uma vasculite de artérias de pequeno-médio calibre, caracterizada por sinusite, asma e eosinofilia proeminente no sangue periférico. O órgão mais comumente envolvido é o pulmão, seguindo-se a pele. No entanto, é a afetação cardíaca a responsável por cerca de 50% da mortalidade. As manifestações clínicas incluem sinais de insuficiência cardíaca ou pericardite e anomalias do ritmo cardíaco ⁴⁷.

A arterite coronária não é exclusivamente causada por vasculite sistémica, podendo também ser de causa infecciosa. Esta é uma etiologia muito mais rara, mesmo em casos de endocardite infecciosa. Na generalidade, a vasculite bacteriana é causada por invasão direta de um foco infeccioso ou, mais frequentemente, por disseminação hematogénea. Os

microrganismos mais comumente envolvidos são os estafilococos e espécies de *Salmonella*, todavia também podem estar implicados fungos ou vírus ⁴⁸.

A infecção pelo vírus HIV tem vindo a ser associada a um aumento do risco coronário. A patogénese deste efeito é ainda desconhecida, mas o vírus parece contribuir para a aceleração do desenvolvimento da aterosclerose (pela agressão endotelial e das células musculares lisas que pode provocar, pela desregulação imunológica e inflamação crónica inerentes, pelas alterações metabólicas/lipídicas associadas à terapêutica antiretroviral, com particular destaque para alguns inibidores da protease). Como já mencionado, tal parece acontecer também devido à intervenção no processamento e transporte do colesterol, assim como no recrutamento e ativação dos monócitos na íntima das artérias, promovendo a resposta inflamatória e proliferação endotelial ⁴⁹

Outra patologia referida na Tabela 1 diz respeito aos aneurismas das artérias coronárias. Esta é uma entidade rara, que varia entre 0,15 a 4,9%, e pode ser reconhecida com relativa facilidade na angiografia coronária ou TC com multidetecores. Os aneurismas coronários ocorrem mais frequentemente em doentes com FAC (15 a 19%) e normalmente são congénitos, contudo em raras ocasiões, surgem após trauma torácico, cirurgia cardíaca ou intervenções coronárias (Figura 3) ^{50,51}.

CONCLUSÃO

Embora a doença coronária seja uma patologia de grande impacto a nível mundial, as causas não ateroscleróticas desta entidade continuam a ser pouco exploradas. Tal prende-se com o fato de a angiografia coronária ter uma baixa sensibilidade para muitas destas patologias, surgindo a necessidade de se recorrer a meios de diagnóstico e protocolos menos correntes na prática clínica. O baixo índice de suspeita destas entidades resulta num número significativo de casos subdiagnosticados, com o conseqüente prejuízo de um tratamento específico e validado.

A presente revisão permitiu concluir que existe um vasto leque de causas para a doença coronária não aterosclerótica, com distintos mecanismos etiológicos, métodos de diagnóstico e tratamentos. Ainda que áreas particulares desta temática estejam em crescente investigação, é necessário aprofundar o conhecimento existente nestas patologias, com vista a permitir uma identificação e tratamento mais eficazes.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: 2011.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, et al. Ischemic heart disease. Fauci A, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. United States of America: McGraw-Hill 2012.
3. Menees DS, Bates ER. Evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2010;21:386–90.
4. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1–11.
5. Loukas M, Sharma A, Blaak C, et al. The clinical anatomy of the coronary arteries. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6:197–207.
6. Saw J, Aymong E, Mancini GBJ, et al. Non-atherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol.* 2014;
7. Almeida C, Dourado R, Machado C, et al. Anomalias das artérias coronárias. 2013;31.
8. Lim JCE, Beale A, Ramcharitar S. Anomalous origination of a coronary artery from the opposite sinus. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:706–19.
9. Cheitlin MD, MacGregor J. Congenital anomalies of coronary arteries: role in the pathogenesis of sudden cardiac death. *Herz.* 2009;34:268–79.
10. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for. *Circulation.* 2008;118:2395–451.
11. Latson LA. Coronary artery fistulas: how to manage them. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:110–6.
12. Koenig P, Hijazi Z. Congenital and pediatric coronary artery abnormalities [Internet]. Uptodate2013;Available from: <http://www.uptodate.com/contents/congenital-and-pediatric-coronary-artery-abnormalities>
13. Mangukia C V. Coronary artery fistula. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:2084–92.
14. Nakanishi R, Rajani R, Ishikawa Y, et al. Myocardial bridging on coronary CTA: an innocent bystander or a culprit in myocardial infarction? *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 6:3–13.
15. Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, et al. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J.* 2011;75:1559–66.

16. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124:1774–82.
17. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, et al. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: a comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1144–53.
18. Stern S, Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 update. *Circulation* 2009;119:2531–4.
19. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al. Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol*. 2008;51:2–17.
20. Moukarbel G V, Weinrauch LA. Disruption of coronary vasomotor function: the coronary spasm syndrome. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:e66–73.
21. Zaya M, Mehta PK, Bairey Merz CN. Provocative Testing for Coronary Reactivity and Spasm. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:103–9.
22. Petersen JW, Mehta PK, Kenkre TS, et al. Comparison of low and high dose intracoronary adenosine and acetylcholine in women undergoing coronary reactivity testing: Results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Int J Cardiol*. 2014;172:e114–5.
23. Kawano H, Node K. The role of vascular failure in coronary artery spasm. *J Cardiol*. 2011;57:2–7.
24. Tsujita K, Sakamoto K, Kojima S, et al. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: a virtual histology intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2411–5.
25. Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, et al. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch*. 2011;78:4–12.
26. Higuma T, Oikawa K, Kato T, et al. Comparison of the effects of long-acting nifedipine CR and diltiazem R in patients with vasospastic angina: Aomori coronary spastic angina study. *J Cardiol*. 2010;56:354–60.
27. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis. *Circ J*. 2010;74:1943–50.
28. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121:2317–25.
29. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830–40.
30. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*. 2012;33:2771–2782b.
31. Beyer AM, Guterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:814–21.

32. Pries AR, Habazettl H, Ambrosio G, et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc Res.* 2008;80:165–74.
33. Bekkers SCAM, Yazdani SK, Virmani R, et al. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1649–60.
34. Raissuni Z, Doghmi N, Mousseaux E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mimicking STEMI: The role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of microvascular coronary dysfunction. *Diagn Interv Imaging.* 2014;
35. Imran Chaudhary M. Cardiac syndrome X: Angina pectoris with normal coronary arteries [Internet]. Uptodate2013;Available from: <http://www.uptodate.com/contents/cardiac-syndrome-x-angina-pectoris-with-normal-coronary-arteries>
36. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22:161–8.
37. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol.* 1999;84:854–6, A8.
38. Nóbrega S, Brito D. [The “broken heart syndrome”: state of the art]. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:589–96.
39. Nef HM, Möllmann H, Akashi YJ, et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:187–93.
40. Kyriacou C. Identifying Takotsubo Cardiomyopathy. *E-journal Cardiol Pract.* 2012;10.
41. Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol.* 2012;60:429–37.
42. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol.* 2013;29:1027–33.
43. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med.* 2001;345:351–8.
44. Ebersberger U, Sudarski S, Schoepf UJ, et al. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis.* 2013;229:443–8.
45. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013;35:563–71.
46. Miloslavsky E, Unizony S. The heart in vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40:11–26.
47. Talmadge E King, Jr M. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) [Internet]. Uptodate2013;Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical->

features-and-diagnosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-
strauss?source=search_result&search=churg+strauss&selectedTitle=1~76

48. Vaideeswar P, Verma R, Gupta R. Infective coronary arteritis: a pathological analysis at autopsy. *Hum Pathol.* 2012;43:2334–41.
49. Malvestutto CD, Aberg JA. Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:547–56.
50. Ozcan O, Canbay A, Vural M, et al. Left main coronary artery aneurysm: report of three cases. *Cardiovasc Revasc Med.* 8:278–80.
51. Milici C, Bovelli D, Borghetti V, et al. A giant coronary artery aneurysm with coronary arteriovenous fistula in asymptomatic elderly patient. *Case Rep Vasc Med.* 2013;2013:847972.
52. Aubry P, Joudinaud T, Hyafil F. [Anomalous origin of coronary arteries in adults]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2008;57:327–34.
53. Kaneda H, Taguchi J, Kuwada Y, et al. Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Circ J.* 2006;70:409–13.
54. Nakano T, Osanai T, Tomita H, et al. Enhanced activity of variant phospholipase C-delta1 protein (R257H) detected in patients with coronary artery spasm. *Circulation.* 2002;105:2024–9.
55. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J.* 2004;25:970–7.
56. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;94:343–6.
57. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apical) cardiomyopathy. *Circ J.* 2007;71:990–2.
58. Gaibazzi N, Ugo F, Vignali L, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy with coronary artery stenosis: a case-series challenging the original definition. *Int J Cardiol.* 2009;133:205–12.

LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1

Representação esquemática da localização na circulação coronária de patologias envolvidas na etiologia de doença coronária não aterosclerótica. AC: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; ACE: artéria coronária esquerda. Retirado e adaptado de Loukas et al. (2013)⁵.

Figura 2

Representação esquemática de possíveis trajetos do tronco comum das artérias coronárias, neste caso específico, com origem no seio coronário direito. A- trajeto retroaórtico B- Trajeto transeptal C- Trajeto interarterial; D- Trajeto pré-pulmonar. Retirado e adaptado de Aubry et al. (2008) ⁵².

Figura 3

Ilustração de um caso de fistulização e aneurisma coronários. Mulher de 74 anos, fístulas coronárias e aneurisma no trajeto da fístula de um ramo septal da descendente anterior); clínica: angor classe III (*Canadian Cardiovascular Society*) e insuficiência cardíaca;

A- Telerradiografia do tórax: silhueta cardíaca de geometria “quadrada” – aneurisma numa fístula que ocupa o 2º arco da silhueta à esquerda; B- TC : aneurisma numa fístula, de 6 cm de maior diâmetro; C e D- Cateterismo: fístula coronária com origem na artéria coronária direita (quase ostial) para a artéria pulmonar e fístula da artéria coronária esquerda (com origem provável num ramo septal) para uma volumosa cavidade para-cardíaca esquerda;

E- Imagem obtida durante a cirurgia que resolveu as duas alterações estruturais, com melhoria do angor e IC (toracotomia mediana). Imagens cedidas por Manuel Vaz da Silva.

Figura 4

Ilustração de um caso de *milking* da coronária. Homem de 49 anos, com episódios de angor e perdas de conhecimento (crise epilética temporal responsável pelos episódios de dor torácica e perda de conhecimento); A- ECG sem alterações de ST durante um episódio de dor torácica; C e D- Angiografia coronária que documenta *milking* da artéria descendente anterior durante a sístole, com diâmetro normal na diástole; E- Cintigrafia de perfusão miocárdica sem alterações sugestivas de isquemia. Controlo da dor e das perdas de conhecimento com anti-epiléticos ECG: eletrocardiograma. Imagens cedidas por Manuel Vaz da Silva.

Figura 5

Algoritmo para o diagnóstico de vasoespasm coronário. A suspeita é baseada em fatores clínicos: episódios de angina, variação da tolerância ao exercício físico (reduzido nas primeiras horas da manhã), alívio da angina com a administração de nitratos, resposta positiva a BCC e fatores de risco de vasoespasm coronário. BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; DAC: doença arterial coronária; ECG: eletrocardiograma. Retirado e adaptado de Zaya et al. (2014) ²¹.

Figura 6

Score de risco de Vasoespasm coronário. A- O Score consiste em 7 preditores de ECAM. O score total está relacionado positivamente com a incidência de ECAM; B- Incidência de ECAM em 3 estratos de risco baseados no Score representado em A; C- Incidência de ECAM grave em 3 estratos de risco baseados no Score representado em A. ECAM: evento cardíaco adverso *major*. Retirado e adaptado de Takagi et al. (2013)¹⁷.

Figura 7

Ilustração de um caso de Síndrome de Takotsubo, numa mulher de 49 anos. A- ECG: ligeiro supradesnivelamento de ST de V2 a V5, com cerca de 2 h de dor precordial após intensa emoção; B e C- Cateterismo com cerca de 5 h de evolução: descendente anterior, circunflexa e coronária direita sem lesões angiograficamente significativas; D- Ventriculografia em diástole (VE); E- Ventriculografia em sístole (VE): *apical ballooning* (com contração apenas dos segmentos basais); recuperação completa da função sistólica do ventrículo esquerdo ainda nas duas primeiras semanas. ECG: eletrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo. Imagens cedidas por Manuel Vaz da Silva.

Figura 8

Ilustração de um caso de Síndrome de Churg-Strauss. Mulher de 20 anos, história de rinite e asma, eosinofilia – $3,6 \times 10^9/L$, EAM sem supra de ST; A- ECG: ondas T invertidas simétricas de V2 a V6, 5 min depois da dor retroesternal (as ondas T pseunormalizavam durante a dor); B e C- Cateterismo: artéria descendente anterior com estenose de 50% no 1/3 médio e estenose de 70% longa distalmente, coronária direita <1 mm de diâmetro com estenose de 70%; D e E- Biópsia endomiocárdica: miocardite/vasculite eosinofílica; controlo da doença com corticoterapia e ciclofosfamida (resolução das lesões coronárias – imagens de coronariografia não apresentadas). EAM: enfarte agudo do miocárdio; ECG: eletrocardiograma. Imagens cedidas por Manuel Vaz da Silva.

TABELAS

Tabela 1 Causas de Doença Coronária Não-Aterosclerótica

ANOMALIAS ANATÓMICAS DOS VASOS CORONÁRIOS

Anomalias na origem e trajeto das artérias

Localização anômala do <i>ostium</i> coronário na raiz da aorta ou próximo de seio de Valsalva	Alta Baixa Comissural
Origem “ectópica” do seio coronário	no tronco pulmonar na artéria braquiocefálica na aorta ascendente anômala no seio aórtico oposto
Origem da artéria coronária direita no seio coronário esquerdo com trajeto inter-arterial	
Origem da artéria coronária esquerda no seio coronário direito com trajeto inter-arterial	
Origem da artéria circunflexa no seio coronário direito com trajeto retro-aórtico	
Artérias com origem anômala com trajeto pré-pulmonar	
Artéria coronária única	

Anomalias intrínsecas da anatomia coronária

Artéria coronária intramural (*Bridging* muscular)

Duplicação das artérias

Ectasia

Aneurismas

Anomalias da terminação coronária

Comunicações fistulosas entre artérias coronárias e o sistema venoso ou câmaras cardíacas

Comunicações colaterais extracardíacas

Disseção coronária

VASOESPASMO CORONÁRIO

VASCULITES

Doença de Kawasaki

Arterite de Takayasu

Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Síndrome de Churg-Strauss)

DISFUNÇÃO MICROVASCULAR

Síndrome X cardíaco

Síndrome de *Tako-Tsubo*

ARTEROPATIA DO HIV

ARTEROPATIA ASSOCIADA A COCAÍNA

SÍNDROME DE KOUNIS

ARTERITE PÓS-TRANSPLANTE

Retirada e adaptada de Loukas et al. (2013)⁵.

Tabela 2 Fatores precipitantes de vasoespasm coronário
Exposição ao frio
Manobra de Valsalva
Hiperventilação
Deficiência de magnésio
Stress psicológico
Agentes farmacológicos Aminas simpaticomiméticas (adrenalina, noradrenalina, isoproterenol, dopamina, dobutamina) Parassimpaticomiméticos (acetilcolina, metilcolina, pilocarpina) Anticolinesterásicos (neostigmina) Ergonovina Serotonina Histamina Bloqueadores beta
Cocaína
Tabaco
Etanol

Retirada e adaptada de Yasue et al. (2008)¹⁹, Kawano, Node (2011)²³, Kusama et al. (2011)²⁵.

Tabela 3 Protocolos para diagnóstico invasivo de vasoespasma coronário

Autores	Derivados da cravagem do centeio (“Ergot”)	Acetilcolina
Akasaka et al.	ER 100 µg IV (até 200 µg)	N/A
Bertrand et al.	Metilergonovina 400 µg IV	N/A
Hackett et al.	ER 6–50 µg IC	N/A
Harding et al.	ER 50–150 µg IV	N/A
Japanese Circulation Society	ER 20–60 µg (ACE, IC); ER 20–60 µg (ACD, IC)	20–100 µg (ACE, IC); 20–50 µg (ACD, IC)
Okumura et al.	200 µg IV	20–100 µg (ACE, IC); 20–50 µg (ACD, IC)
Song et al.	ER 1–30 µg IC	10–100 µg IC
Sueda et al.	ER 40 µg (ACD, IC); 64 µg (ACE, IC)	20–100 µg (ACE, IC); 20–80 µg (ACD, IC)
Takagi et al.	ER 20–60 µg (ACE, IC); ER 20–60 µg (ACD, IC)	20–100 µg (ACE, IC); 20–50 µg (ACD, IC)
Waters et al.	ER 12,5–400 µg IV	N/A
Yasue et al.	N/A	Vaso suspeito: 10–100 µg IC; Artéria contralateral: 20–100 µg (ACE, IC); 20–50 µg (ACD, IC)

Retirado e adaptado de Zaya et al. (2014) ²¹. ACD: artéria coronária direita; ACE: artéria coronária esquerda; ER: maleato de ergonovina; IC: intracoronária; IV: intravenoso.

Tabela 4 Alterações genéticas relacionadas com Vasoespasmo Coronário

Agente	Polimorfismo / Mutação	Implicação
<u>Síntase do NO</u>	<i>Missense</i> Glu298Asp no exão 7 e T-786→C na região 5' do gene ; Alelo <i>a</i> no intrão 4 da eNOS (27 repetições <i>tandem</i>) ⁵³	Compromisso da produção de NO
<u>Paraoxanase</u>	Gln192Arg (Q192R)	Frenação da supressão do <i>stress</i> oxidativo
<u>Fosfolípase C-δ1</u>	Variante R257H	Promoção da atividade da enzima ⁵⁴
<u>Oxídase NADH/NADPH</u>	242C→T p22 phox gene no sexo masculino	Promoção da atividade oxidativa com produção de superóxido ⁵⁵
<u>Interleucina 6</u>	-643C→G no sexo feminino	Promoção da atividade inflamatória ⁵⁵

Retirado e adaptado de Kusama et al. (2011)²⁵.

Tabela 5 Técnicas invasivas e não invasivas de avaliação da função microvascular				
	Método	Modo de quantificação	Vantagens	Desvantagens
Não-invasivos	Ecografia de contraste	Perfusão (mL/min/g)	Sem radiação ou radioatividade	Qualidade da imagem, modelação volumétrica
	TC (com contraste)	Perfusão (mL/min/g)		Radiação
	RM (com contraste)	Perfusão (mL/min/g)	Sem radiação ou radioatividade	Em investigação, limitações técnicas
	<i>SPECT</i> (<i>cintigrafia</i>)		Disponibilidade e baixo custo	FSM apenas com prova dinâmica, radioatividade
	<i>PET</i>	Perfusão (mL/min/g)	Validade e reprodutibilidade	Disponibilidade limitada, radioatividade
Invasivos	Doppler intravascular	Velocidade do fluxo (mm/s)	Medição direta	Custo, invasivo
	Termodiluição	Fluxo sanguíneo (mm/s)	Acesso completo	Custo, invasivo

Dados retirados de Herrman et al. (2012)³⁰, Pries et al. (2008)³² e Bekkers et al. (2010)³³.
 FSM: fluxo sanguíneo miocárdico; PET: *positron emission tomography*; RM: ressonância magnética; SPECT: *single-photon emission computed tomography*; TC: tomografia computadorizada.

Tabela 6 Diferentes critérios de diagnóstico para a Síndrome de Takotsubo

Critérios de Diagnósticos	Kawai <i>et al.</i> (2007) (Guidelines Japonesas)	Bybee <i>et al.</i> (2004)	Gaibazzi <i>et al.</i> (2009)
Acinesia ou discinesia transitórias dos segmentos médios ou apicais do ventrículo esquerdo	Sim	Sim	Sim
Ausência de doença coronária obstrutiva ou de ruptura aguda de placa de ateroma	Sim	Sim	
Elevação do segmento ST de novo ou inversão da onda T no ECG	Sim	Sim	Sim
Ausência de traumatismo craniano significativo recente, hemorragia intra-craniana, feocromocitoma, miocardite ou miocardiopatia hipertrófica.	Sim	Sim	Sim
Envolvimento do ventrículo direito	Sim		
Obstrução dinâmica do ventrículo esquerdo	Sim		
Ocorrência de um <i>stress</i> significativo antes do evento e a RMN cardíaca no seu módulo de “ <i>late Gadolinium enhancement</i> ” não documentar necrose miocárdica.			Sim

Retirado e adaptado de Bybee et al (2004)⁵⁶, Kawai et al (2007)⁵⁷ e Gaibazzi et al (2009)⁵⁸.

FIGURAS

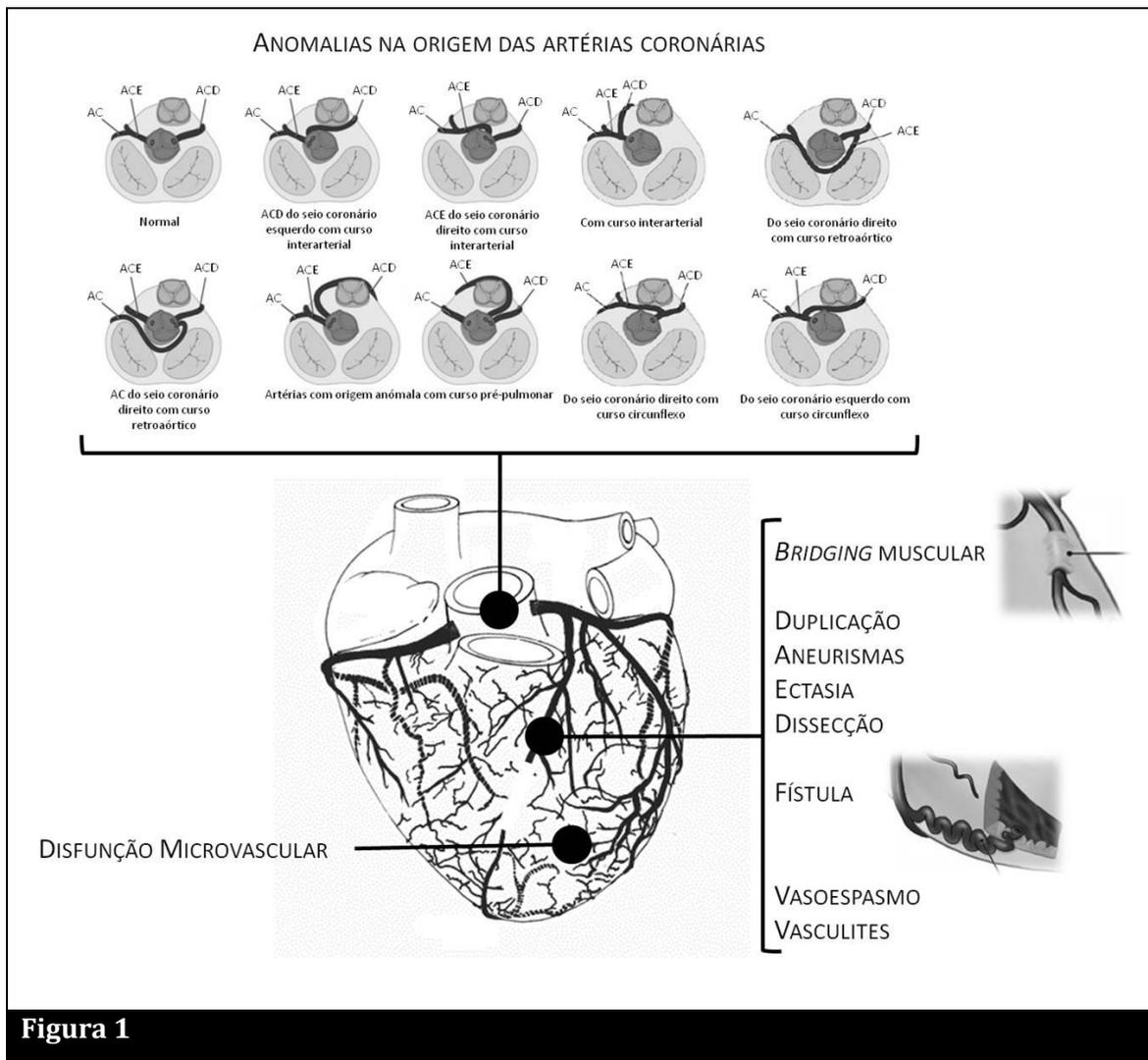


Figura 1

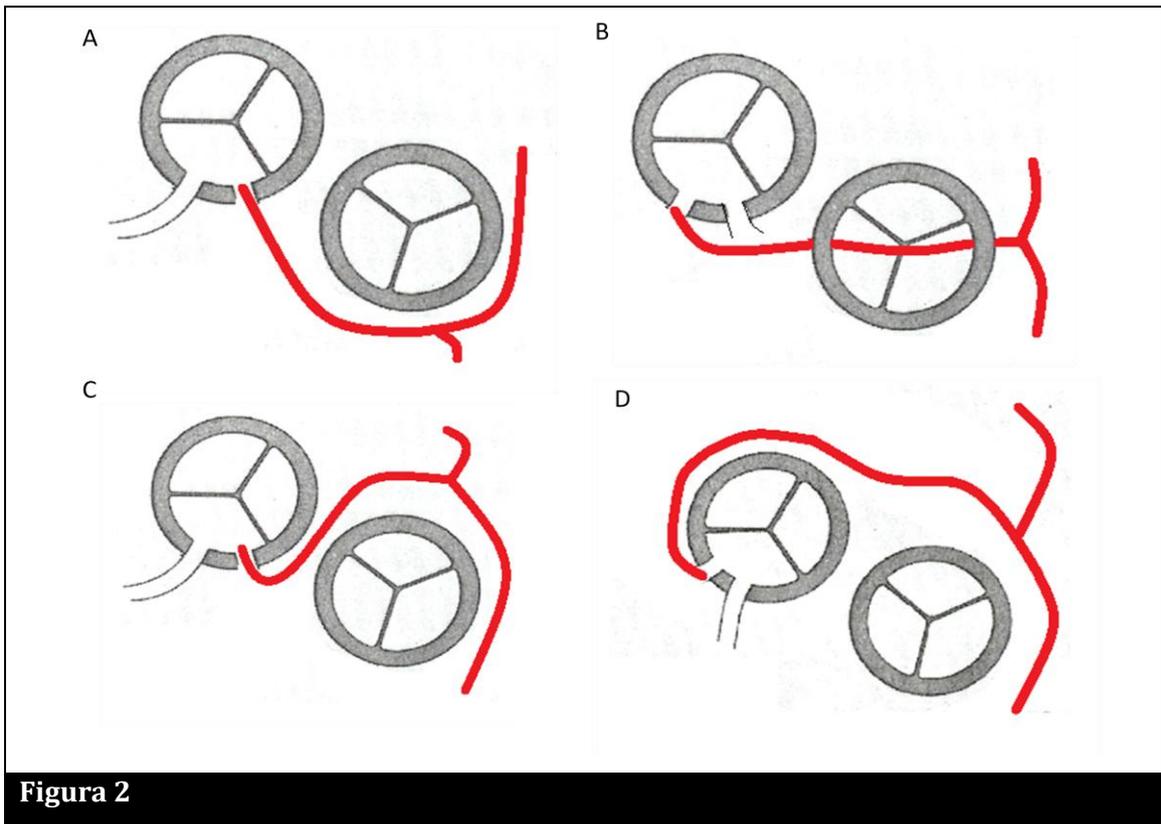


Figura 2

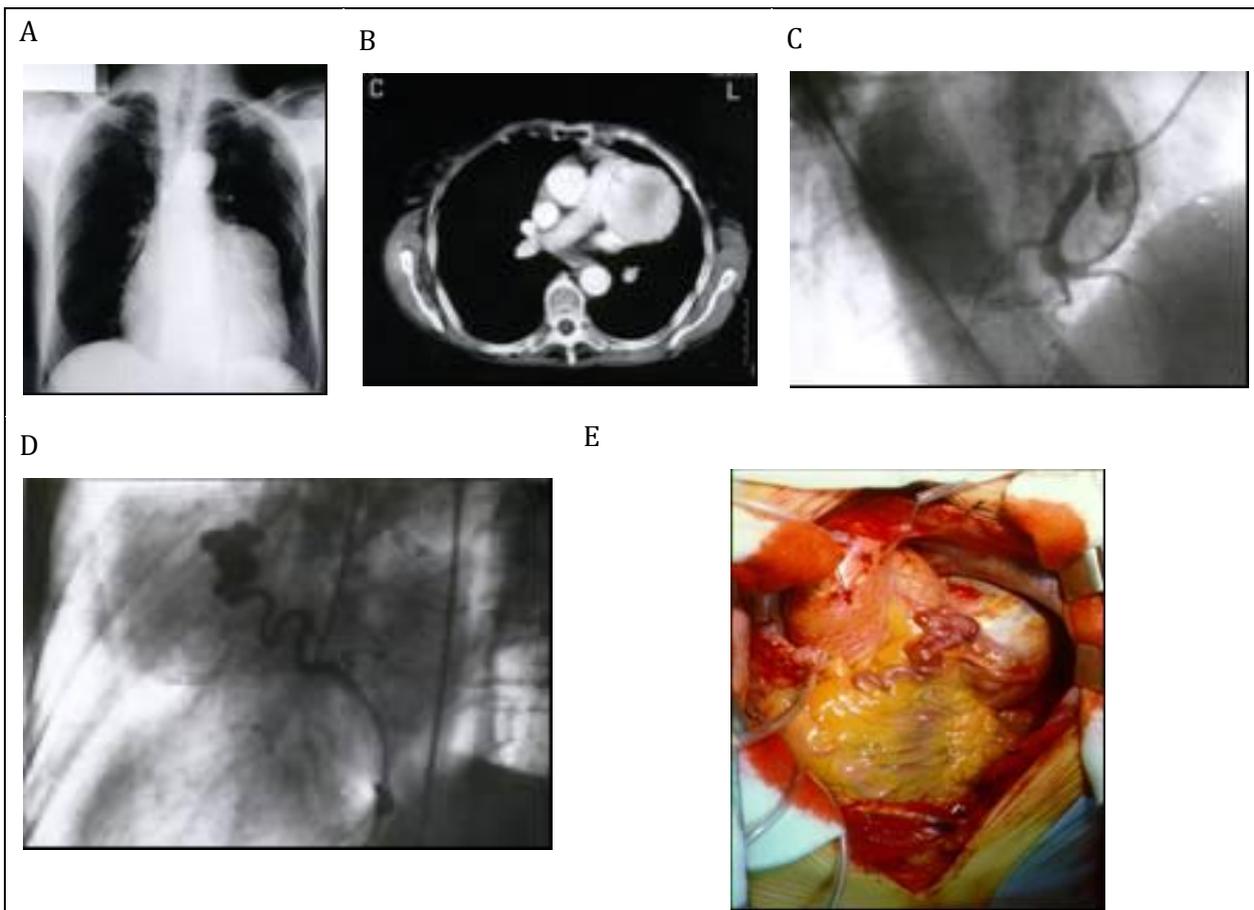
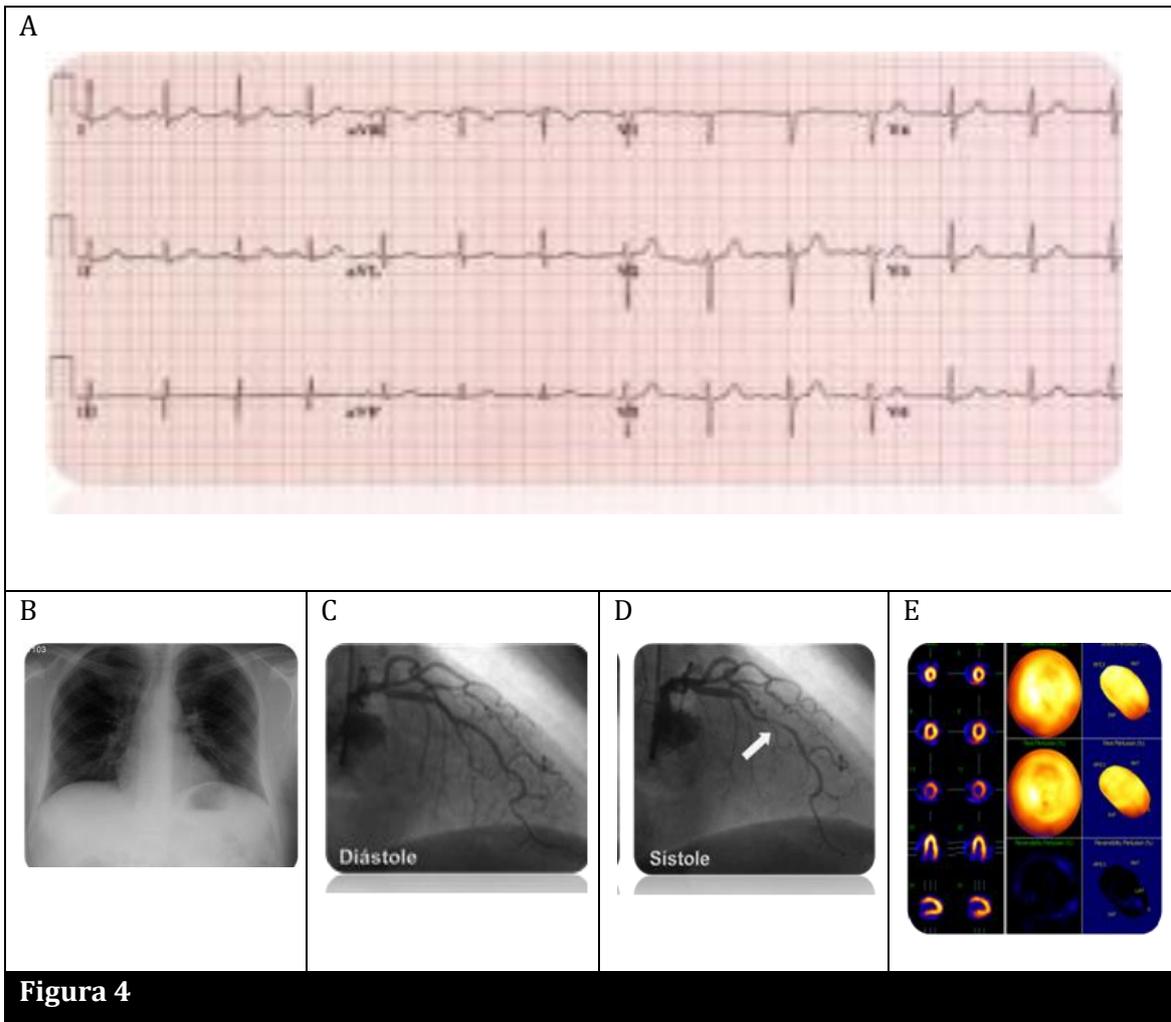


Figura 3



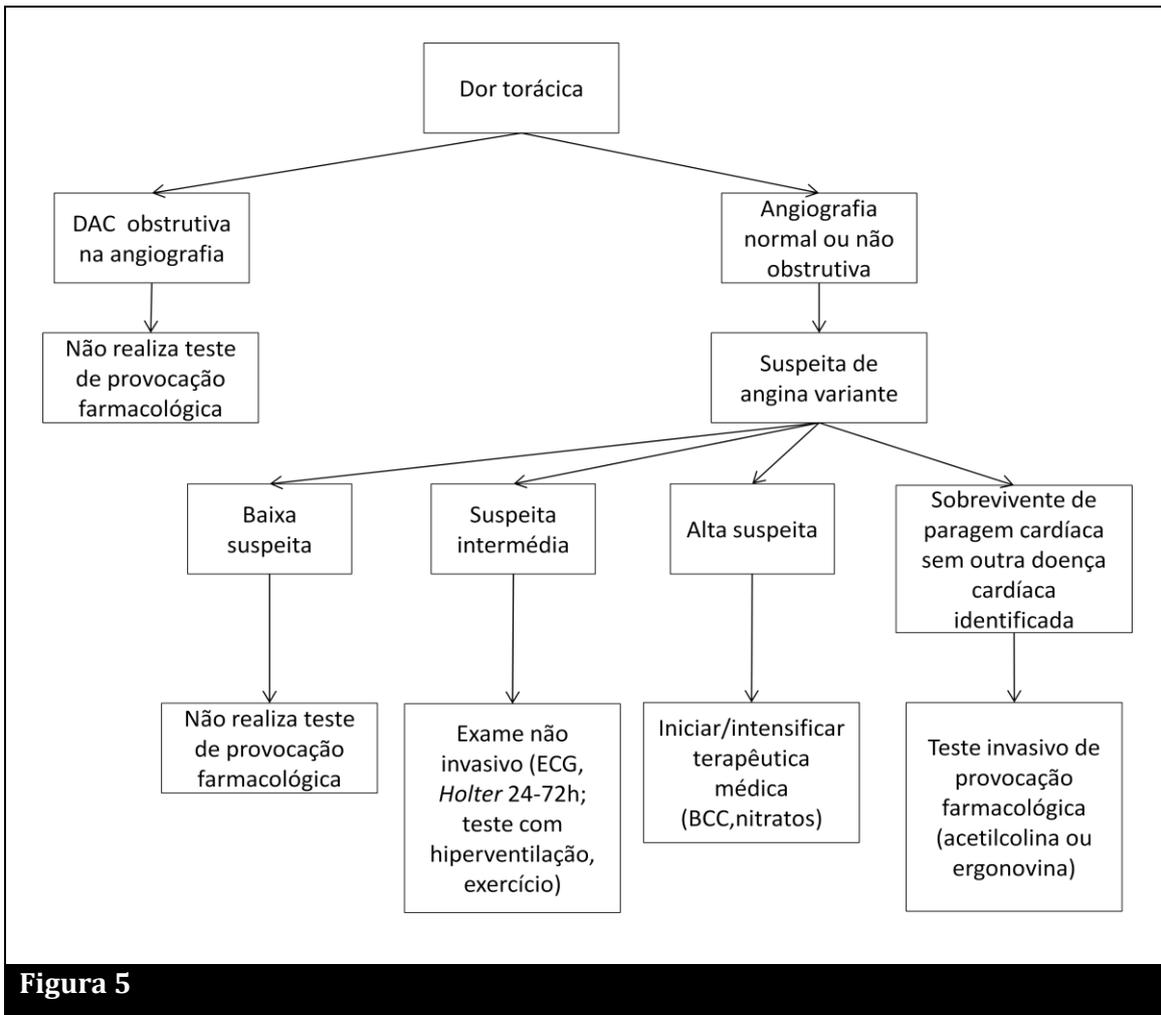


Figura 5

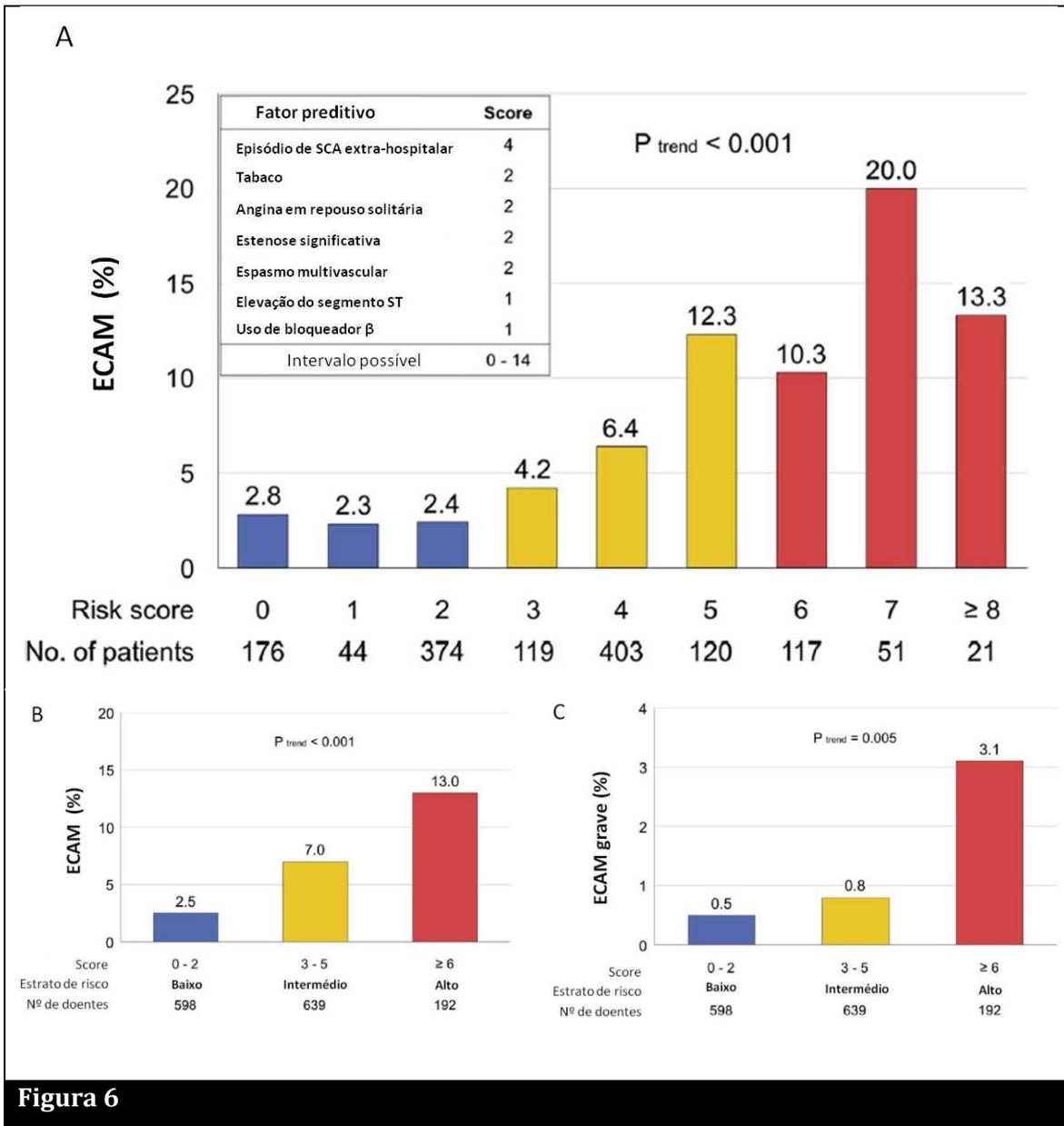
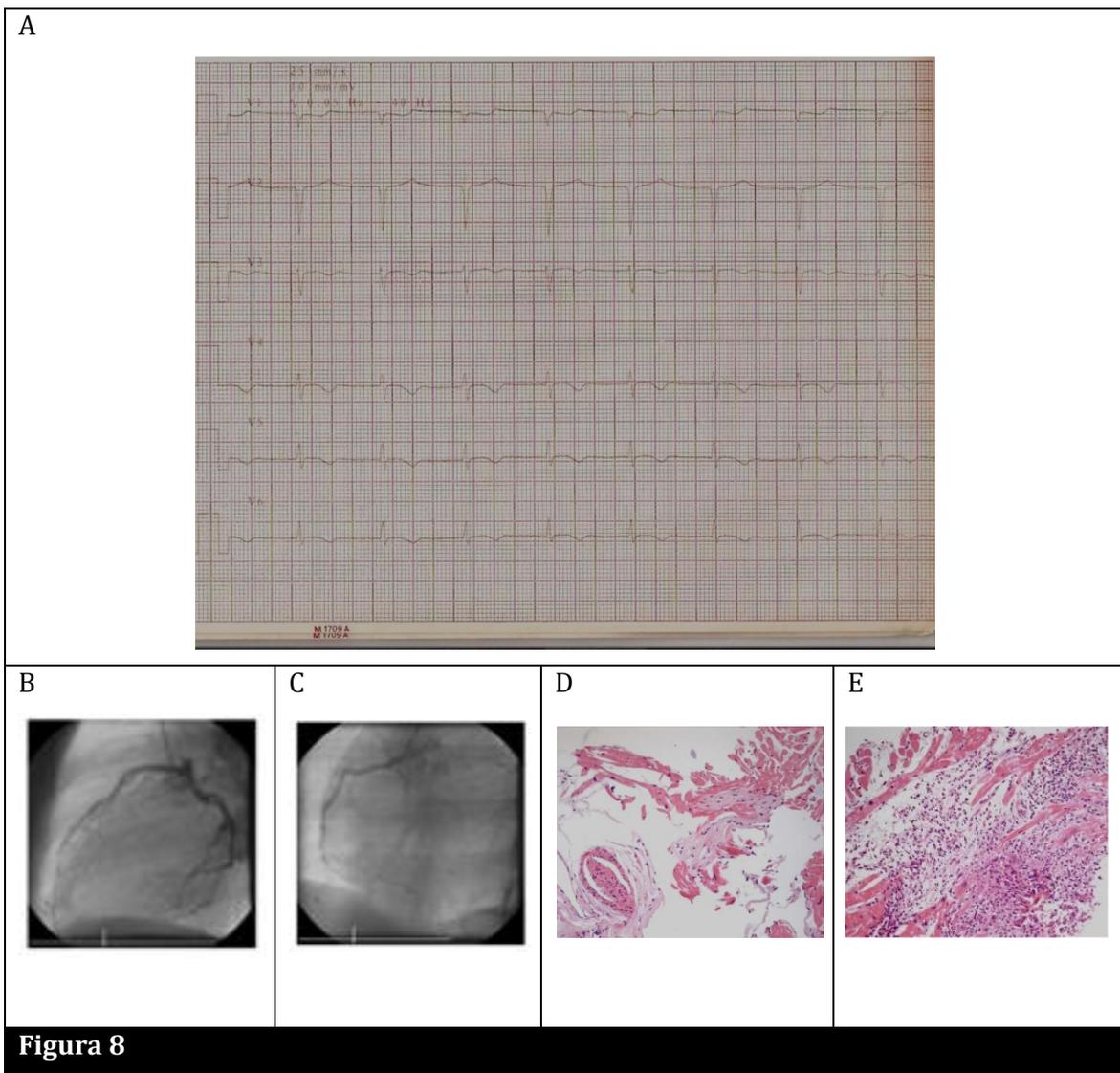
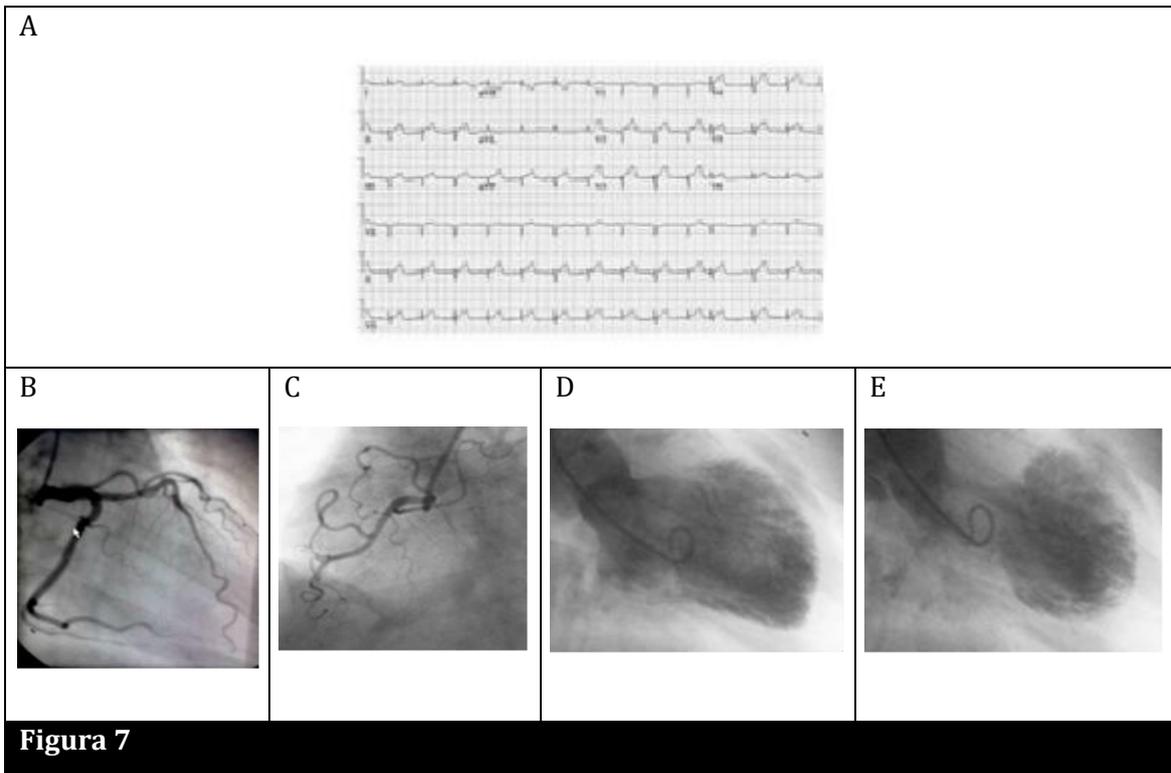


Figura 6



AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Doutor Manuel Vaz da Silva, que me orientou na escrita deste artigo. Com ele muito aprendi, nas revisões deste artigo, nas aulas teóricas por ele lecionadas e, sobretudo, na sua consulta de Cardiologia, pois aprender não é apenas estudar.

Devo também um agradecimento especial aos meus pais, que cultivaram em mim desde cedo os valores, a curiosidade pelo conhecimento e o “espírito de sacrifício” que um médico deve ter. Agradeço-lhes também a oportunidade de frequentar este curso, o apoio nas minhas decisões e os sábios conselhos de quem nos deseja o melhor.

À minha avó Adília e ao meu avô Alberto agradeço as vezes em que me foram levar e buscar à escola, a sopa e a papa “ricas em vitaminas”, as boas e as más horas que com eles partilhei, pois têm vindo a ser um forte alicerce em todas as componentes da minha vida.

Ao José Rodrigues por, há 5 anos, entrar neste conjunto de alicerces. Com ele muito cresci e aprendi.

Agradeço ainda aos tutores, médicos e enfermeiros do Hospital de l'Esperit Sant em Barcelona, que no final desta minha jornada de aprendizagem no curso de medicina me devolveram a crença nesta Arte. Agradeço a disponibilidade em ensinar, a hospitalidade e o carinho que me deram ao longo dos últimos 6 meses.

Por último e, não menos importante, fica um agradecimento aos meus amigos, que comigo partilharam momentos de felicidade, angústia, preocupação e sucessos.

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repcc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

NOTA IMPORTANTE! Para que se possa iniciar o processo de avaliação, o documento com o corpo do artigo deverá incluir todos os elementos que fazem parte do artigo: Títulos em português e em inglês; autores; proveniência; palavras-chave e keywords; Resumos em português e em inglês; Corpo do artigo, incluindo as tabelas; bibliografia; legendas das figuras e das tabelas.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional).

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

I. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

* A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que,

ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

* As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

* As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

* Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

* O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Artigos de Revisão

Nº máximo de palavras do artigo sem contar com o resumo e quadros - 5.000

Nº máximo de palavras do Resumo - 250

Nº máximo de Figuras - 10

Nº máximo de quadros - 10

Nº máximo de ref. bibliográficas - 100

3. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

* Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

* O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

* Não podem exceder as 800 palavras.

* Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

4. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

* A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

* O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contém um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo videoclips.

5. Imagens em Cardiologia

* A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

* O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

* Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

* O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

* Contém um número máximo de quatro figuras.

6. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	TIFF	.tif	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

ANEXO I DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.*

Título

do qual sou autor ou coautor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampera	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Cl	Cl
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Grama	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	x	x
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	P	P
Teste t de Student	teste t	t test