



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOSÉ JOÃO TEIXEIRA CARVALHO**

***DOENÇA CARDÍACA ISQUÉMICA - REVISITAR O  
ESTUDO WISE***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF.<sup>a</sup> DOUTORA MARIA JOÃO VIDIGAL FERREIRA  
DR.<sup>a</sup> NÁDIA MOREIRA**

**MARÇO/2012**

## *Doença Cardíaca Isquémica – Revisitar o Estudo WISE*

**Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria João Vidigal Ferreira**

Professora Auxiliar

FMUC – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Assistente Hospitalar Graduada

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

**Dr.<sup>a</sup> Nádía Moreira**

Interna do Internato Complementar de Cardiologia

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

**José João Teixeira Carvalho**

Aluno do Mestrado Integrado em Medicina

FMUC – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

# Agradecimentos

O agradecimento principal vai naturalmente para a minha orientadora, a Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria João Vidigal Ferreira, por toda a ajuda, opiniões, comentários e disponibilidade constante, desde o momento de escolha do tema até ao final da elaboração deste trabalho. Os seus conhecimentos foram fundamentais para me direccionar durante a redacção deste artigo de revisão.

Uma palavra também para a minha co-orientadora, a Dr.<sup>a</sup> Nádía Moreira, pelo auxílio prestado na correcção do trabalho.

Aproveito ainda este momento para manifestar a minha gratidão aos meus pais e avós pelo apoio que sempre me prestaram, em particular, nesta etapa da minha formação médica.

*“There is no doubt that the investment in the  
WISE study was a wise move.”*

Lerman A and Sopko G, 2006

## Resumo

A Doença Cardíaca Isquémica (DCI) é um distúrbio no qual existe um suprimento inadequado de sangue e oxigénio para o miocárdio. É a doença que acarreta maior mortalidade e morbidade na generalidade dos países desenvolvidos. Apesar da significativa diminuição da mortalidade por DCI que se tem verificado nas últimas três décadas, os avanços recentes não conduziram a um decréscimo tão notório da taxa de mortalidade em mulheres, quando comparado com o declínio considerável verificado nos homens.

A aterosclerose coronária constitui a causa mais importante da isquemia miocárdica. Os seus principais factores de risco coadunam-se com os hábitos e estilo de vida típicos dos países desenvolvidos: a dieta hipercalórica e a obesidade, a diabetes mellitus tipo II, o tabagismo e o sedentarismo, cuja prevalência tem vindo a aumentar. Existem ainda factores de risco não modificáveis, como a história familiar, a idade e o género.

As investigações iniciais, que se focavam em populações de meia-idade, verificaram que as mulheres pré-menopausa apresentavam uma prevalência muito menor de DCI que os homens, possivelmente devido ao efeito protector do estrogénio. Esta hormona eleva os níveis de colesterol-HDL, tem efeitos vasodilatadores e até anti-aterogénicos e anti-inflamatórios a nível da parede vascular e, conseqüentemente, previne a evolução da doença aterosclerótica. Verificou-se, portanto, que as mulheres desenvolvem DCI sintomática cerca de uma década mais tarde que os homens. Contudo, à medida que os estudos envolveram populações mais idosas, verificou-se que a diferença encontrada nos mais jovens se esbate e até se inverte de forma marcada.

Ainda no que se refere a diferenças entre géneros, a disfunção endotelial e a doença microvascular, outras das causas de cardiopatia isquémica, parecem representar um papel

preponderante nas apresentações sintomáticas da doença nas mulheres sem obstrução coronária relevante.

Estas e outras diferenças entre géneros no que se refere aos mecanismos fisiopatológicos, factores de risco, apresentação e detecção de DCI foram alvo de vários estudos, nomeadamente o *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE), com o objectivo de compreender as especificidades das mulheres, definir abordagens diagnósticas alternativas e eficazes e direccionar a terapêutica de forma a melhorar o prognóstico desta patologia no sexo feminino.

O objectivo deste trabalho de revisão é, por um lado, revisitar o referido estudo, expondo e analisando as suas principais conclusões e, por outro, mostrar alguns dos avanços feitos nos últimos anos para responder às questões levantadas pelo estudo WISE, procurando assim um maior e melhor entendimento no que concerne à caracterização da DCI nas mulheres.

**Palavras-Chave:** *doença cardíaca isquémica; mulheres; estudo WISE.*

## Abstract

The Ischemic Heart Disease (IHD) is a disorder in which there is an inadequate supply of blood and oxygen to the myocardium. It is the disease that leads to higher mortality and morbidity in most of the developed countries. Despite the great decrease in mortality caused by IHD that has been evident over the past three decades, recent advances have not shown such a significant decrease in the women mortality rate when compared with the considerable decline observed in men.

The atherosclerotic coronary disease is the most important cause of myocardial ischemia. Its main risk factors are consistent with the habits and the typical lifestyle of developed countries: a high calorie diet and obesity, type II diabetes mellitus, cigarette smoking and physical inactivity, whose prevalence is increasing. There are also non-modifiable risk factors, such as family history, age and gender.

Prior investigations that focused on middle-aged populations found that premenopausal women had a much lower prevalence of IHD than men, possibly due to the protective effect of estrogen. This hormone increases the HDL-cholesterol levels, has vasodilator and even anti-atherogenic and anti-inflammatory effects at the vessel wall and therefore prevents the development of atherosclerosis. Thus, women develop symptomatic IHD about a decade later than men. However, when the studies involved elderly populations, it was observed that the difference found in young ones fades and even reverses markedly.

Still with regard to gender differences, endothelial dysfunction and microvascular disease, other causes of IHD, appear to represent a major role in the symptomatic traits of the disease in women without significant coronary stenosis.

These and other gender-related differences in regard to the pathophysiological mechanisms, risk factors, presentation and detection of IHD have been subject of several

studies, including the *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE), in order to understand gender-specificities, to set alternative and efficient diagnostic approaches and to guide the treatment to improve outcomes for female gender.

The purpose of this review is to revisit the WISE study, explaining and analyzing its main conclusions and, on the other hand, to show some of the advances made in recent years to answer the questions raised by this study, seeking a greater and a better understanding regarding the characterization of the IHD in women.

**Keywords:** *ischemic heart disease; women; WISE study.*



# Índice

Lista de Abreviaturas e Acrónimos	10
Introdução	12
Materiais e Métodos	15
Epidemiologia	16
Fisiopatologia	18
Manifestações Clínicas	32
Diagnóstico	39
Tratamento	54
Prognóstico	61
Conclusão	65
Referências Bibliográficas	66

## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

**DCI** – Doença Cardíaca Isquémica

**WISE** – *Women’s Ischemia Syndrome Evaluation*

**THS** – Terapêutica Hormonal de Substituição

**SCA** – Síndrome Coronária Aguda

**EUA** – Estados Unidos da América

**HTA** – Hipertensão Arterial

**CDC** – *Centers for Disease Control and Prevention*

**EAM** – Enfarte Agudo do Miocárdio

**LDL** – *Low Density Lipoproteins* / Lipoproteínas de Baixa Densidade

**HDL** – *High Density Lipoproteins* / Lipoproteínas de Alta Densidade

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**IDF** – *International Diabetes Federation*

**PCR** – Proteína C Reactiva

**NO** – *Nitric Oxide* / Óxido Nítrico

**eNOS** – *Endothelial Nitric Oxide Synthase* / Óxido Nítrico Sintetase Endotelial

**EPC** – *Endothelial Progenitor Cell* / Célula Precursora do Endotélio

**CCS** – *Canadian Cardiac Society*

**NYHA** – *New York Heart Association*

**ECG** – Electrocardiograma

**MET** – *Metabolic Equivalent* / Equivalentes Metabólicos

**ACC** – *American College of Cardiology*

**AHA** – *American Heart Association*

**MRS** – *Magnetic Resonance Spectroscopy* / Espectroscopia de Ressonância Magnética

**AVD** – Actividades de Vida Diária

**SPECT** – *Single-Photon Emission Computed Tomography* / Tomografia Computadorizada de Emissão Monofotónica

**PET** – *Positron Emission Tomography* / Tomografia por Emissão de Positrões

**RM** – Ressonância Magnética

**DSE** – *Dobutamine Stress Echocardiography* / Ecocardiografia de *Stress* com Dobutamina

**ASCN** – *American Society of Nuclear Cardiology*

**VE** – Ventrículo Esquerdo

**FE** – Fração de Ejeção

**TC** – Tomografia Computadorizada

**IVUS** – *Intravascular Ultrasound* / Ecografia Intravascular

**IECA** – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

**ARA II** – Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II

**PCI** – *Percutaneous Coronary Intervention* / Intervenção Coronária Percutânea

**DASI** – *Duke Activity Status Index*

**ICC** – Insuficiência Cardíaca Congestiva

## Introdução

A Doença Cardíaca Isquémica (DCI) constitui um problema grave de saúde pública, representando a principal causa de mortalidade e morbidade mundial. Apesar do declínio acentuado da mortalidade que se tem verificado nas últimas três décadas (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shu, Lei et al. 2007), os avanços tecnológicos recentes não conduziram a uma diminuição tão notória das taxas de mortalidade em mulheres, quando comparada com o declínio significativo verificado nos homens (Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009). O impacto funcional da doença e o grau de morbidade são também mais graves no género feminino (Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Lerman and Sopko 2006).

Apesar de alguns avanços no diagnóstico de DCI no género feminino, esta continua a ser diagnosticada com menos frequência, especialmente as situações agudas (Nabel, Selker et al. 2004), num estágio mais avançado e tratada de forma menos agressiva, sendo o prognóstico geralmente pior quando comparado com o do sexo oposto (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006). Além disso, nas mulheres, a DCI manifesta-se em idades mais avançadas, associada a mais co-morbilidades e com algumas diferenças em termos de manifestações clínicas (Nabel, Selker et al. 2004).

Todas estas diferenças sugerem, por isso, especificidades entre os sexos relativamente à sintomatologia, detecção e tratamento de DCI que podem influenciar o prognóstico (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004). Uma melhor compreensão dessas diferenças na manifestação e detecção da isquemia miocárdica constitui um passo fundamental para direccionar o tratamento e melhorar o prognóstico desta patologia nas mulheres (Bairey Merz, Bonow et al. 2004).

O *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) trata-se de um estudo concebido para analisar as manifestações e o diagnóstico da DCI no sexo feminino, estabelecendo estratégias preventivas e de saúde comunitária e abrindo caminho para futuras pesquisas (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004). Os seus objectivos principais são: estudar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à isquemia miocárdica quer na presença, quer na ausência de estenose das artérias coronárias epicárdicas, procurando compreender quais os seus factores de risco, o papel da disfunção endotelial e a influência das hormonas reprodutivas e da menopausa no que respeita à sintomatologia e à resposta aos testes de diagnóstico; melhorar a avaliação e descrição dos sintomas; validar os métodos diagnósticos adequados para detectar isquemia miocárdica em mulheres, tentando estabelecer estratégias eficazes e específicas para o sexo feminino; determinar quais os melhores meios preventivos e terapêuticos para a DCI aguda e crónica, tendo em conta o controlo sintomático, a relação benefício/risco da Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) e dos estrogénios e os aspectos de custo-efectividade (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004).

Foi composto e organizado em três fases: Fase I (1996-1997) na qual se demonstrou que o protocolo WISE era seguro e viável na identificação de mulheres sintomáticas com e sem estenose significativa das artérias coronárias epicárdicas; Fase II (1997-1999) que definiu os meios complementares de diagnóstico mais adequados para o estudo de mulheres com suspeita de DCI; Fase III (2000) que incluiu um *follow-up* para apreciação de eventos clínicos e um *workshop* para revisão dos resultados e conclusões obtidos relativamente às diferenças entre géneros no que respeita à manifestação e detecção da DCI e para estabelecimento de directivas para futuras pesquisas (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004).

As conclusões e os avanços obtidos neste estudo e nos seus sucessores são de extrema importância, visto ser essencial estabelecer directivas e um algoritmo para o diagnóstico e tratamento da DCI no sexo feminino. É também importante divulgar os conhecimentos

obtidos pelas comunidades científicas de forma a alertar e sensibilizar as mulheres para a importância desta patologia, definindo e expondo estratégias para a prevenção e diminuição do risco de DCI/Síndrome Coronária Aguda (SCA) (Nabel, Selker et al. 2004).

Neste trabalho de revisão pretende-se, por um lado, rever o referido estudo, analisando as suas principais conclusões e descobertas de forma a consolidar as diferenças entre géneros relativamente aos mecanismos fisiopatológicos, factores de risco, apresentação, abordagem diagnóstica, terapêutica e prognóstico da DCI e, por outro, mostrar os avanços feitos nos últimos anos para responder às questões levantadas pelo estudo WISE, procurando assim um maior e melhor entendimento no que concerne à caracterização da DCI nas mulheres.

## Materiais e Métodos

Para a redacção deste artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica usando a base de dados da *MedLine*, segundo as palavras-chave: *ischemic heart disease*, *women* e *WISE study*, relativa aos últimos dezassete anos (de 1995 a 2011). Foi ainda efectuada uma pesquisa mais generalizada em alguns livros de texto, na área da Cardiologia e da Medicina Interna.

Os artigos seleccionados, todos de língua inglesa, consistem nos mais relevantes, a maioria dos quais consta em publicações científicas de renome e com factor de impacto elevado, como o *Journal of the American College of Cardiology*, a *Circulation*, o *European Heart Journal* e o *American Heart Journal*, dando preferência a estudos realizados no âmbito ou na decorrência do estudo WISE e a artigos de revisão.

## Epidemiologia

Apesar do decréscimo significativo na mortalidade nas últimas três décadas (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shu, Lei et al. 2007), na ordem dos 35 a 50% (Olson, Kelsey et al. 2003), a DCI permanece a patologia mais mortal no mundo (Shu, Lei et al. 2007). Nos Estados Unidos da América (EUA) constitui, também, a principal causa de morbilidade e de gastos em cuidados de saúde (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Os avanços mais recentes na prevenção e tratamento desta patologia não conduziram a um declínio tão notório nas taxas de mortalidade no sexo feminino, como aconteceu no sexo oposto (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009). Todos os anos morrem mais de 250.000 mulheres devido a DCI nos EUA (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Bairey Merz 2011). Dessas mortes, 100.000 acontecem antes de atingida a esperança média de vida. Estes índices tendem a piorar nas primeiras décadas do século XXI graças ao envelhecimento da população (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006). O aumento da prevalência da obesidade, diabetes e síndrome metabólica no sexo feminino também se espera que contribua para este agravamento (Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Quyyumi 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009; Bairey Merz 2011), assim como, as taxas crescentes de tabagismo, sedentarismo e hipertensão arterial (HTA) que também se acredita que irão contribuir para o aumento da incidência de DCI em mulheres cada vez mais jovens (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shu, Lei et al. 2007).

Estimativas do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) revelam que 38% do total de mortes em mulheres são devidas a DCI, enquanto todas as formas de cancro constituem 22%. Com efeito, a DCI é a principal causa de morte em mulheres em todas as idades. Desde 1984, morrem anualmente mais mulheres por DCI do que homens (Bairey



Merz, Shaw et al. 2006; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009), refutando a noção de que esta se trata de uma “doença de homens” (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Em 2000, essa diferença foi de 60.000 mortes (Bairey Merz, Shaw et al. 2006).

Além disso, também se verificou neste sexo um aumento de 9% nos índices de morte súbita, entre 1989 e 1999, de 38% para 47%. Já a incidência de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) tem aumentado entre as mulheres mais velhas (Bairey Merz, Shaw et al. 2006). Relativamente à mortalidade pós-internamento hospitalar, também é mais elevada no sexo feminino (52%), quando comparada com o masculino (42%) (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

## Fisiopatologia

A DCI é uma patologia que se caracteriza pelo suprimento inadequado de sangue e oxigénio para o miocárdio, de acordo com as suas necessidades de consumo, determinadas pela frequência cardíaca, contractilidade miocárdica e tensão da parede ventricular esquerda. O suprimento apropriado do miocárdio é condicionado pela saturação de oxigénio do sangue e pela sua extracção miocárdica e pelo fluxo coronário. Este fluxo é dependente da área de secção e da resistência dos microvasos coronários (Fox, Garcia et al. 2006; Hurst, Fuster et al. 2011; Longo 2012).

A circulação coronária normal é, portanto, definida e controlada pelas necessidades miocárdicas de oxigénio, atendidas pela capacidade que os vasos coronários, particularmente os intramiocárdicos, possuem de variar de forma significativa a sua resistência, aumentando o seu diâmetro – reserva coronária. Esta capacidade permite ao músculo cardíaco adaptar-se às variações condicionadas pelo exercício, *stress* emocional e outras alterações fisiológicas da frequência cardíaca (Longo 2012).

### **Doença Aterosclerótica.**

A compreensão da fisiologia da circulação coronária permite compreender que a doença aterosclerótica coronária se constitui como a causa mais comum de isquemia miocárdica, a designada doença obstrutiva coronária. As placas ateroscleróticas surgem predominantemente nas artérias epicárdicas e em zonas de fluxo turbulento, como os pontos de bifurcação destes ramos coronários. O processo de formação das placas ateroscleróticas é complexo e evolui normalmente ao longo de vários anos, culminando com a formação de ateromas, constituídos por lípidos, células musculares lisas, fibroblastos e matriz intercelular e se acumulam na camada íntima dos vasos coronários. Estas placas, além da redução do

diâmetro dos vasos, rompem facilmente, dada a sua grande vulnerabilidade e instabilidade e a sua localização em locais de maior turbulência (Longo 2012).

A estenose das artérias epicárdicas, correspondente a uma redução  $\geq 50\%$  do diâmetro, limita a sua capacidade de reserva coronária para atender a situações de maior necessidade de oxigénio pelo miocárdio, como a actividade física, *stress* emocional e/ou taquicardia (Reis, Holubkov et al. 2001; Longo 2012). Reduções maiores, geralmente  $> 80\%$ , são responsáveis por limitações mesmo em repouso (Longo 2012).

A síndrome de isquemia cardíaca crónica, ou angina estável, corresponde à isquemia miocárdica reversível provocada, geralmente, pela doença obstrutiva coronária dos vasos de maior calibre, que limita o fluxo sanguíneo durante períodos em que o músculo cardíaco apresenta necessidades acrescidas de oxigénio. O sintoma, a angina de peito típica, surge normalmente de forma previsível, após ultrapassado o limiar de esforço (Pepine, Balaban et al. 2004).

No caso de ocorrer a ruptura das placas, com a conseqüente exposição do seu conteúdo ao sangue, são desencadeados dois processos: a activação e agregação plaquetar e a activação da cascata de coagulação com deposição de filamentos de fibrina, formando um trombo, que pode provocar oclusões de vasos de menor calibre a jusante. Os locais onde ocorrem essas obstruções determinam a extensão de miocárdio afectado e, conseqüentemente, a gravidade das manifestações clínicas (Longo 2012). Verificam-se diferenças baseadas no género e na idade relativamente à fragmentação das placas de aterosclerose. Nos homens e nas mulheres mais velhas, a ruptura da placa aterosclerótica é mais frequente (Bailey Merz, Shaw et al. 2006), enquanto nas mulheres mais jovens, o mais comum é ocorrer erosão, por ser mais infrequente a existência de uma cobertura fibrosa da placa, o que conduz a embolização microvascular distal (Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al.

2009). As consequências dos eventos agudos tornam-se, assim, mais graves nas mulheres mais jovens, que nos homens da mesma idade (Bailey Merz, Shaw et al. 2006).

A aterosclerose apresenta, ainda, uma forte componente inflamatória. As lesões ateroscleróticas insipientes caracterizam-se pelo recrutamento e acumulação de leucócitos, graças à expressão, por parte das células endoteliais, de moléculas de adesão e receptores para os leucócitos. A dislipidemia, um dos principais factores de risco da doença aterosclerótica e, mais concretamente, as moléculas de colesterol-LDL (Lipoproteínas de Baixa Densidade) modificadas pela oxidação, podem intensificar a expressão destas moléculas de adesão e destes receptores (Longo 2012).

Porém, a prevalência de doença obstrutiva coronária é menor nas mulheres que nos homens para todas as faixas etárias (Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Quyyumi 2006), em especial antes da menopausa, ficando equivalentes apenas a partir da sétima década de vida (Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

De facto, no estudo WISE, quando se realiza uma comparação entre ambos os sexos, em 60% das mulheres (média de idade de  $59 \pm 12$  anos) não se verificam alterações características de doença obstrutiva coronária à angiografia (Redberg, Cannon et al. 2004; Shaw, Bugiardini et al. 2009), não apresentando estenose significativa das artérias coronárias de maior calibre que provoque limitações do fluxo sanguíneo intramiocárdico (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Pepine, Balaban et al. 2004; Quyyumi 2006). No entanto, estas continuam a manifestar sintomas refractários, incapacidade e a utilizar recursos de saúde consideráveis (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Johnson, Shaw et al. 2006; Quyyumi 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009). Este facto sugere que a fisiopatologia da DCI em mulheres seja, ainda, incompletamente compreendida e que, conseqüentemente, as estratégias de diagnóstico e tratamento específicas para o género feminino se encontrem também subdesenvolvidas (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Quyyumi 2006).

Com efeito, a dor pré-cordial nas mulheres não é, com frequência, provocada por doença obstrutiva coronária (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Lerman and Sopko 2006), verificando-se ainda que, a manifestar-se, a doença obstrutiva surge mais tardiamente nas mulheres, com uma diferença de cerca de uma década relativamente aos homens (Pepine, Kerensky et al. 2006; Shaw, Bailey Merz et al. 2006; Tziomalos, Kakafika et al. 2009; Hurst, Fuster et al. 2011). Como se pode verificar, quando os factores de risco da aterosclerose (idade, tensão arterial, colesterol, diabetes e tabagismo) são agrupados para perfazerem um risco global, 4%, 13% e 47% das mulheres com 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 anos, respectivamente, encontram-se em risco intermédio de morrer por doença obstrutiva coronária e alto de EAM não fatal (Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

As possíveis explicações para este facto são: (1) a extensão e a severidade da doença obstrutiva ser subestimada na avaliação dos angiogramas; (2) a presença de anomalias funcionais do endotélio e do músculo liso macro e microvascular que causam alterações dinâmicas no fluxo coronário em repouso e em situações de *stress*; (3) a dor não estar associada a isquemia (Redberg, Cannon et al. 2004).

Relativamente aos resultados negativos na angiografia e ao facto de poderem ser subestimados, é preciso não esquecer os vários estudos, de entre os quais o WISE, que dão conta que a estrutura vascular é diferente nas mulheres (Pepine, Kerensky et al. 2006), o que pode ser facilitador de algumas anomalias funcionais. As artérias coronárias têm menor tamanho, a rigidez dos vasos é mais notória, especialmente em idade avançada, e os fenómenos de remodelação positiva – alargamento do vaso para responder a necessidades de fluxo acrescidas ou acomodar o crescimento de uma placa aterosclerótica mantendo o diâmetro luminal (Pepine, Balaban et al. 2004) – são mais frequentes que nos homens (Pepine, Kerensky et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Quanto à remodelação, apesar desta poder ocorrer em situações fisiológicas, por exemplo, em resposta ao exercício físico, nas mulheres, encontra-se relacionada com situações patológicas, como a aterosclerose, a HTA e alterações da gravidez e puerpério que se sabe estarem relacionadas com uma maior propensão para DCI (pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, fetos de baixo peso). Com tudo isto, a remodelação positiva pode ser usada como um marcador de agressão vascular, podendo ser indiciada pela medição da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, cujo maior tamanho se encontra associado a aterosclerose precoce, previamente às alterações angiográficas serem notórias (Pepine, Kerensky et al. 2006).

### **Factores de Risco.**

Os factores de risco da doença aterosclerótica enquadram-se no conceito dos factores de risco cardiovascular e dividem-se em duas categorias: os modificáveis e os não modificáveis. Os primeiros dizem respeito àqueles que podem ser modificados pelo estilo de vida e por fármacos, e incluem os distúrbios lipídicos (valores elevados de colesterol-LDL e baixos da fracção de Lipoproteínas de Alta Densidade – HDL), os hábitos tabágicos, a HTA, a diabetes mellitus, a obesidade, o sedentarismo, entre outros (Hurst, Fuster et al. 2011; Longo 2012). Quanto aos não modificáveis, podem ser considerados a idade e o género (homens  $\geq$  45 anos e mulheres  $\geq$  55 anos) e a história familiar de doença cardíaca precoce (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Longo 2012).

Entre géneros, existe uma variabilidade substancial na prevalência e prognóstico associado a estes factores de risco tradicionais (*Tabela 1*) (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Leuzzi and Modena 2010).

**Tabela 1.** Comparação das diferenças entre géneros para os factores de risco cardiovascular tradicionais*Adaptado de Shaw, Bairey Merz et al. 2006 e Leuzzi e Modena 2010*

	Homens	Mulheres
<b>Limiares para factor de risco:</b>		
Limiar de idade para aumento do risco	≥ 45 anos	≥ 55 anos
História familiar de DCI precoce	< 55 anos	< 65 anos
Colesterol-HDL		< 50mg/dL
<b>Valores médios na população</b>		
<b>Lípidos</b>		
Colesterol total	↑	↑ (> 50 anos)
Colesterol-HDL		↑
<b>Taxas de prevalência</b>		
HTA*	↑	
Tabagismo <sup>#</sup>	↑	
<b>Risco de DCI ou de eventos futuros</b>		
Triglicérides		↑
Diabetes mellitus		↑
Obesidade (Índice de Massa Corporal – IMC ≥ 30Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>§</sup>	↑	↑
Obesidade central (> 35Kg/m <sup>2</sup> )*		↑

**A diferença esbate-se:** \* em idade avançada; <sup>#</sup>mulheres têm menores taxas de abandono tabágico e a prevalência de mulheres jovens fumadoras aumentou; <sup>§</sup>a obesidade aumentou na última década de tal forma que ≈ 25% das mulheres são agora obesas com IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>, além disso, a generalidade das mulheres praticam menos actividade física nos tempos livres e apresentam maior declínio funcional na pós-menopausa.

Apesar de mais prevalentes no sexo masculino, a HTA e o tabagismo, especialmente em mulheres jovens, estão a tornar-se cada vez mais proeminentes. O tabaco contribui em larga escala para a inflamação, trombose e oxidação das moléculas de colesterol-LDL (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Já a HTA na pré-menopausa, em particular a pressão arterial sistólica elevada, constitui um factor de risco potente para doença aterosclerótica e comporta um pior prognóstico (Gierach, Johnson et al. 2006).

Relativamente ao perfil lipídico, os valores de colesterol total são menores nas mulheres até à quinta década de vida, ultrapassando depois os valores médios do sexo oposto, enquanto a diferença relativamente ao colesterol-HDL, protector contra a DCI, se esbate com o envelhecimento, graças ao seu forte decréscimo aquando da menopausa. Já a hipertrigliceridemia constitui um factor de risco independente muito potente para o desenvolvimento de DCI nas mulheres (76% *versus* 32%) (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A diabetes mellitus no sexo feminino está associada a uma mortalidade por eventos cardiovasculares significativamente superior em relação ao sexo masculino e entre duas a três vezes superior em relação a mulheres não diabéticas da mesma idade (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

As desregulações metabólicas estão intrinsecamente associadas à síndrome metabólica que corresponde a uma constelação de alterações lipídicas e não lipídicas de origem metabólica associadas a resistência à insulina, que determinam um risco aumentado de diabetes e eventos cardiovasculares (Marroquin, Kip et al. 2004). Nas mulheres europeias, define-se (*International Diabetes Federation – IDF, 2005*) pela presença de obesidade central (perímetro abdominal  $\geq 80$ cm), associada a dois ou mais dos seguintes: trigliceridemia  $\geq 150$ mg/dL, colesterol-HDL  $< 50$ mg/dL, tensão arterial (sistólica/diastólica)  $\geq 130/85$ mmHg, glicemia  $\geq 100$ mg/dL, ou diagnóstico prévio ou tratamento farmacológico direccionado para cada uma das alterações (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Hurst, Fuster et al. 2011; Longo 2012). As mulheres com síndrome metabólica apresentam uma prevalência aumentada de inflamação crónica subclínica e um risco de eventos cardíacos agudos duas vezes superior, em relação a mulheres sem as alterações referidas, sendo um factor de risco ainda mais preditivo e grave que a obesidade (Kip, Marroquin et al. 2004; Jacobs 2006) e a diabetes isoladamente (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).



A menopausa, correspondente a cerca de um terço da vida da mulher, afirma-se como uma fase de perda funcional que acarreta geralmente um considerável aumento ponderal e do perímetro abdominal favorecendo a forma andróide, resistência à insulina e diabetes, HTA e, por conseguinte, a síndrome metabólica (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Entre as mulheres com síndrome dos ovários poliquísticos, a frequência de múltiplos factores de risco é também mais elevada (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Existem ainda os denominados marcadores de risco emergentes, como as novas formas de partículas lipídicas (apolipoproteína E), a homocisteína e os factores pró-inflamatórios, cujo peso da evidência de alguns é ainda discutível, mas que se acredita reflectirem e contribuir para os mecanismos fisiopatológicos complementares (Shaw, Lewis et al. 2004; Longo 2012). A sua análise reveste-se de grande relevância, uma vez que há evidência de que a totalidade dos factores de risco tradicionais não faz uma completa e precisa estimativa do risco em mulheres (Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Wessel, Arant et al. 2007; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Segundo os estudos actuais, a Proteína C Reactiva (PCR) de alta sensibilidade, um marcador inflamatório, é mais fiável que alguns factores de risco tradicionais na estimativa do risco cardiovascular em mulheres e apresenta um importante valor preditivo de eventos cardíacos adversos (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Estes dados são reveladores da importância dos processos inflamatórios como mecanismo subjacente à angina em mulheres sem doença obstrutiva coronária (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A presença de anemia e os valores baixos de hemoglobina em mulheres com isquemia foram também recentemente interligados, pelo estudo WISE, a risco de mortalidade aumentado (10% *versus* 5%) e a pior prognóstico em termos cardiovasculares (26% *versus* 16%) (Jacobs 2006; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

### **Disfunção Endotelial e Doença Microvascular.**

O endotélio vascular tem como funções principais o controlo do tónus vascular, a manutenção da superfície anti-trombótica e a modulação (restrição da adesão e diapedese) das células inflamatórias (Quyyumi 2006; Longo 2012).

A disfunção endotelial dos vasos epicárdicos, assume-se como uma etapa precursora da doença aterosclerótica e, portanto, outra das condições associadas à isquemia miocárdica (Handberg, Johnson et al. 2006; Quyyumi 2006; Pepine, von Mering et al. 2007; Longo 2012) antes de se detectarem alterações à angiografia (Pepine, Kerensky et al. 2006), uma vez que ocorre sob situações de *stress* oxidativo (Pepine, Balaban et al. 2004; Quyyumi 2006) e é agravada pela oxidação das moléculas de colesterol-LDL. Este estado pró-inflamatório influencia a migração e adesão de monócitos ao endotélio arterial, a sua transformação em macrófagos e a progressiva formação de células espumosas (macrófagos repletos de lípidos), culminando no estabelecimento de placas de ateroma (Quyyumi 2006; Longo 2012). Está também interligada a vários factores de risco de aterosclerose, particularmente a HTA, a diabetes e a dislipidemia, mais prevalentes no sexo feminino pós-menopausa (Pepine, Balaban et al. 2004; Pepine, Kerensky et al. 2006; Quyyumi 2006).

Além do referido, a redução da síntese e libertação de Óxido Nítrico (NO) pelo endotélio, consequência da exposição a vários factores de risco e a este estado oxidativo e inflamatório, pode contribuir para a isquemia cardíaca (Quyyumi, Dakak et al. 1995). O NO é sintetizado a partir de um aminoácido, a L-arginina, através de uma reacção modulada por um enzima, a Óxido Nítrico Sintetase endotelial (eNOS) (Reis, Holubkov et al. 2001). A ausência de NO conduz à diminuição da inibição da agregação plaquetar e da superfície anti-trombótica (Diodati, Dakak et al. 1998) e contribui para uma reactividade vascular anormal. Em pacientes com aterosclerose e disfunção endotelial a resposta a fontes exógenas de NO,

como a nitroglicerina, pode também estar comprometida, sugerindo uma disfunção concomitante do músculo liso arterial (Adams, Robinson et al. 1998).

A inflamação desempenha, deste modo, um papel de destaque no desencadear e na progressão da disfunção endotelial (Bailey Merz, Shaw et al. 2006), tal como já havia sido indiciado anteriormente. No decorrer do estudo WISE, verificou-se também que o sexo feminino exibiu uma maior (duas a cinquenta vezes) propensão para estados pró-inflamatórios e mesmo doenças inflamatórias (Pepine, Kerensky et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009) – formas mais severas ou diversas de vasculites auto-imunes, por exemplo (Pepine, Kerensky et al. 2006) – que podem acabar por se repercutir, com o passar dos anos, a nível dos vasos coronários, através da disfunção endotelial dos vasos epicárdicos e consequente desenvolvimento de doença aterosclerótica (Shaw, Bailey Merz et al. 2006), mais notória na pós-menopausa e findo o possível efeito protector do estrogénio.

A disfunção endotelial relaciona-se ainda com a disfunção microvascular coronária, um mecanismo alternativo para a angina, mais prevalente no sexo feminino, que se associa a uma atenuação da capacidade de reserva coronária (Reis, Holubkov et al. 2001; Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Handberg, Johnson et al. 2006; Lerman and Sopko 2006). Uma vez que o tónus microvascular é regulado em parte pelo endotélio vascular, é expectável que a doença microvascular possa ser causada pela disfunção endotelial dos microvasos (Reis, Holubkov et al. 2001; Pepine, Balaban et al. 2004), que tem potencial para limitar o fluxo sanguíneo, provocando isquemia de magnitude inferior e limitada ao subendocárdio e o surgimento de sintomatologia atípica (Pepine, Balaban et al. 2004; Pepine, Kerensky et al. 2006). A avaliação da prevalência e a compreensão da fisiopatologia da disfunção microvascular em mulheres constitui a base para o seu diagnóstico precoce, que permite iniciar atempadamente a terapêutica paliativa e diminuir os gastos com avaliações diagnósticas mal direccionadas (Reis, Holubkov et al. 2001).

A doença microvascular coronária consiste na disfunção dos pequenos vasos coronários de resistência (diâmetro < 100 a 200µm) que são os principais responsáveis pela regulação do fluxo sanguíneo coronário (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001; Longo 2012). Apesar destes microvasos serem geralmente poupados das alterações morfológicas macroscópicas características da aterosclerose sistémica, estes podem apresentar motilidade e crescimento anormais e alterações inflamatórias e/ou da permeabilidade resultantes de disfunção vascular (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001).

Portanto, em metade das pacientes com fluxo coronário comprometido e isquemia miocárdica, mas sem coronariopatia obstrutiva aterosclerótica significativa e com história familiar de DCI, segundo o que sugerem os resultados do estudo WISE, a causa subjacente pode ser a disfunção endotelial dos vasos coronários de resistência, a microcirculação (Reis, Holubkov et al. 2001; Jacobs 2006).

Por outro lado, a fisiologia microvascular pode ser regulada ainda, de forma independente, por miócitos presentes na camada média dos microvasos coronários (Reis, Holubkov et al. 2001), cuja disfunção nos mecanismos de relaxamento se vêm a verificar serem mais comuns no sexo feminino (Pepine, Kerensky et al. 2006). Um mecanismo miogénico pode explicar que um intervalo de tempo maior desde a menopausa, isto é, sem o efeito do estrogénio, se encontre associado a uma velocidade de fluxo de reserva coronária inferior. Em concentrações suprafisiológicas, o estrogénio actua nos miócitos arteriais como vasodilatador. Além disso, estimula a produção de prostaciclina que induz vasodilatação endotélio-independente, mediada pelos miócitos (Reis, Holubkov et al. 2001).

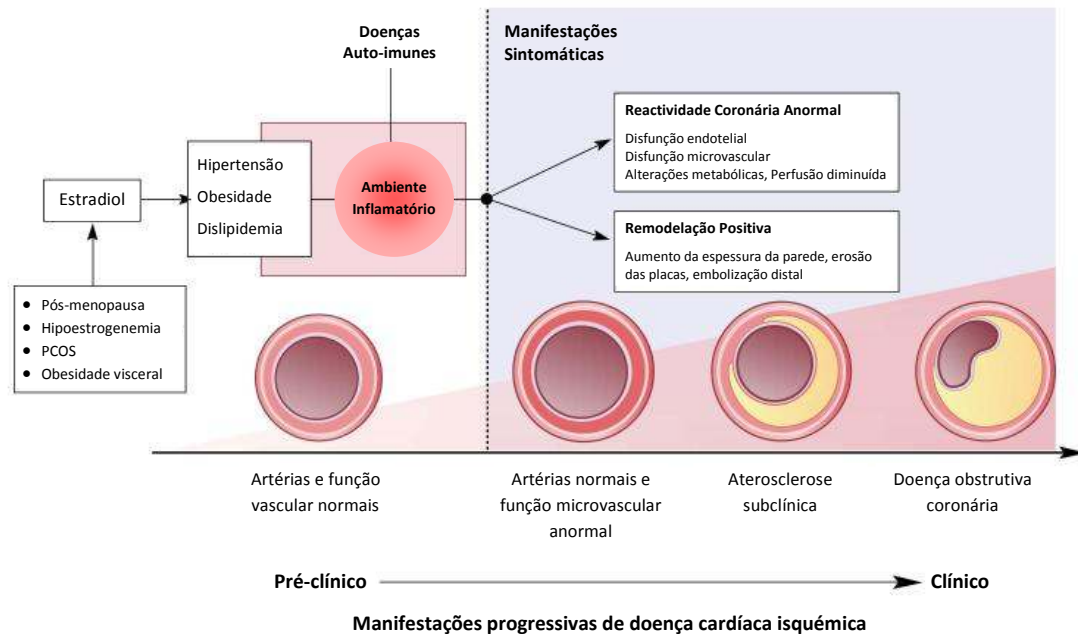
### **Hormonas Reprodutivas.**

A influência e o papel preponderante das hormonas ováricas endógenas, em particular do estrogénio, nos mecanismos fisiopatológicos desta doença no género feminino são indiscutíveis.

Esta hormona influencia a deposição e distribuição da gordura corporal, a resistência à insulina, o metabolismo lipídico, os factores da coagulação e os processos inflamatórios e, mais importante, apresenta benefícios a nível cardiovascular, incluindo aumento da elasticidade da parede vascular, acção anti-aterogénica, anti-oxidante, anti-inflamatória e vasodilatadora (Waters, Gordon et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Em modelos animais, o estrogénio equino conjugado aumenta a dilatação endotélio-mediada e atrasa a progressão da aterosclerose. Verifica-se que esta hormona aumenta também o fluxo sanguíneo coronário e prolonga o tempo de exercício para o aparecimento de isquemia miocárdica em mulheres pós-menopausa com doença coronária (Waters, Gordon et al. 2004).

Os factores de risco específicos das mulheres, como a hipoestrogenemia e a síndrome metabólica, promovem um ambiente inflamatório que é o mecanismo subjacente ao aparecimento de sintomas e de isquemia na ausência de doença obstrutiva coronária (*Figura 1*) (Pepine 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).



**Figura 1.** Modelo proposto para explicar a sequência fisiopatológica da DCI em mulheres

**PCOS** – Síndrome dos Ovários Poliquísticos.

*Adaptado de Shaw, Bugiardini et al. 2009*

Por estas razões, as mulheres pré-menopausa com ciclos ovulatórios normais, apresentam menor incidência de DCI obstrutiva quando comparadas com homens da mesma faixa etária (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Já na menopausa, quando os níveis de estrogénio são cerca de um décimo e o seu precursor não é o mesmo, e nas mulheres jovens com deficiência desta hormona a incidência dos factores de risco cardiovasculares e a prevalência de aterosclerose e DCI aumentam, tal como referido anteriormente, evidenciando a perda do efeito anti-inflamatório e anti-aterogénico e do designado efeito protector do estrogénio (Pepine, Kerensky et al. 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

O estrogénio parece modular a reactividade vascular, tanto via endotélio, como através do músculo liso, como se verifica pela variação da função endotelial durante o ciclo menstrual (Waters, Gordon et al. 2004; Pepine, Kerensky et al. 2006). Os processos intrínsecos de reparação do endotélio vascular, principalmente através das Células Precursoras de Endotélio

(EPCs), são regulados por esta hormona. O estrogénio aumenta os níveis das EPCs em circulação, através de efeitos anti-apoptóticos, havendo uma depleção destas células reparadoras com a idade e também com a multiplicidade de factores de risco de DCI que provocam *stress* oxidativo (Pepine, Kerensky et al. 2006) e, logo, com a pós-menopausa (Quyyumi 2006).

O estrogénio exerce o seu efeito sobre o endotélio e o músculo liso vascular também através da transdução de sinais que regulam a expressão de diversos genes. Ora, as variações dos níveis plasmáticos de estrogénio e dos receptores desses genes são potenciais explicações para a heterogeneidade não apenas funcional, mas também estrutural dos vasos coronários das mulheres (Pepine, Kerensky et al. 2006).

Em suma, nas mulheres, as diferenças da estrutura dos vasos aliadas ao efeito concomitante da idade, dos factores de risco tradicionais e dos novos marcadores de risco (Pepine 2006) e da ausência de estrogénio endógeno são responsáveis por promover a inflamação, favorecendo a disfunção metabólica e endotelial arterial que tem efeitos, quer nos macrovasos (vasos epicárdicos) – indicador precoce da formação e deposição de placas ateroscleróticas –, quer nos microvasos – doença microvascular limitadora da perfusão e do fluxo de reserva coronária (Shaw, Lewis et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Johnson, Shaw et al. 2006; Pepine, Kerensky et al. 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Por fim, contrariando a hipótese dos sintomas estarem relacionados com isquemia, existem estudos que reportam alterações da sensibilidade à dor visceral para estímulos não isquémicos e outros que a relacionam com co-morbilidades do foro psiquiátrico, como as perturbações do pânico e da ansiedade, que podem ampliar as sensações de desconforto torácico não isquémicas e que são frequentemente ignoradas pela população saudável (Redberg, Cannon et al. 2004).

## Manifestações Clínicas

Na generalidade dos casos, sendo a aterosclerose coronária a principal causa de isquemia miocárdica, tratando-se de um processo focal, que provoca uma isquemia não uniforme, durante os episódios de perfusão inadequada, podem ocorrer distúrbios transitórios nas funções mecânicas, bioquímicas e eléctricas do miocárdio. A obstrução total ou subtotal está associada ao desenvolvimento súbito de isquemia grave. Se for transitória, pode manifestar-se pela angina de peito; se prolongada, pode haver necrose e fibrose de parte do músculo cardíaco com ou sem manifestações clínicas de EAM, sendo o dano permanente nestes casos (Longo 2012).

### **DCI Crónica.**

A DCI crónica manifesta-se geralmente pela angina de peito estável. Esta síndrome clínica é decorrente de isquemia miocárdica transitória e caracteriza-se por um desconforto, sensação de peso ou constrição na região pré-cordial, que o paciente descreve e localiza colocando um punho cerrado sobre essa região (sinal de Levine). Geralmente, a dor anginosa tem um padrão crescente-decrescente, dura entre 5 a 10 minutos e pode irradiar para um dos ombros, face ulnar do antebraço e mão esquerdas, dorso, mandíbula e epigastro (Fox, Garcia et al. 2006; Hurst, Fuster et al. 2011; Longo 2012).

Os episódios de angina são caracteristicamente desencadeados pelo esforço, por situações mais emotivas, pelo frio e refeições copiosas e atenuados pelo repouso (Hurst, Fuster et al. 2011; Truffa, Newby et al. 2011; Longo 2012). No entanto, os mesmos podem ocorrer em repouso ou em decúbito, acordando o doente durante a noite. O limiar para os episódios de dor anginosa podem variar com o momento do dia e o estado emocional, mas em alguns pacientes estes podem acontecer previsivelmente para determinados níveis de



actividade – angina estável ao esforço – devido a um aumento das necessidades de oxigénio, às quais a circulação coronária não consegue responder convenientemente, sendo a estenose invariável. Noutros, em que o limiar é muito variável, as variações na oferta de oxigénio ao miocárdio devem-se a alterações do tónus vascular coronário (Longo 2012).

Nos casos típicos (*Tabela 2*), a angina de esforço é aliviada pelo repouso em poucos minutos, ou mais rapidamente, se se aliar o uso de nitroglicerina sublingual. Caso contrário, o diagnóstico deverá ser posto em dúvida (Fox, Garcia et al. 2006; Hurst, Fuster et al. 2011; Longo 2012). Em mulheres e diabéticos, especialmente, a angina pode ter uma localização atípica e não estar directamente relacionada com factores desencadeantes. Existem outros sintomas atípicos de isquemia, os equivalentes anginosos, como a dispneia, náuseas, fadiga e síncope, mais comuns em idosos e diabéticos (Longo 2012).

**Tabela 2.** Classificação clínica da dor torácica

*Adaptado de Longo 2012*

<b>Angina Típica</b>	É definida por:  (1) Desconforto retroesternal de tipo e duração característica  (2) Provocado pelo exercício ou <i>stress</i> emocional  (3) Aliviada pelo repouso e/ou nitroglicerina
<b>Angina Atípica</b>	Apresenta duas das características referidas acima
<b>Dor Torácica Não Cardíaca</b>	Apresenta uma ou nenhuma das características referidas acima

Na classificação da gravidade da angina é normalmente usada a classificação funcional da *Canadian Cardiac Society* (CCS) (Hurst, Fuster et al. 2011; Longo 2012), complementada pela classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) (Longo 2012), que avalia o seu impacto na capacidade funcional do doente (*Tabela 3*).

**Tabela 3.** Classificação da gravidade da angina de peito de acordo com a CCS e a NYHA

Adaptado de Longo 2012

Classe	Classificação da CCS	Classificação da NYHA
<b>I</b>	A actividade física normal, como andar e subir escadas, não causa angina. Angina presente com esforço extenuante, rápido ou prolongado no trabalho ou em lazer.	Os pacientes têm cardiopatia, mas sem as limitações resultantes da actividade física. A actividade física normal não causa fadiga exagerada, palpitações, dispneia ou dor anginosa.
<b>II</b>	Ligeira limitação da actividade normal. Andar ou subir escadas rapidamente, subir uma encosta, andar ou subir escadas após as refeições, ao frio ou sob <i>stress</i> emocional ou apenas durante as primeiras horas após acordar.	Os pacientes têm cardiopatia resultante de limitação leve da actividade física. Ficam confortáveis em repouso. A actividade física normal resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa.
<b>III</b>	Acentuada limitação da actividade física comum. Andar cerca de 100-200 metros em plano ou subir mais de um lanço de escadas em condições normais.	Os pacientes têm cardiopatia que resulta em acentuada limitação da actividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. Actividade física menor que a normal causa fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa.
<b>IV</b>	Incapacidade de realizar qualquer actividade física sem desconforto – dor anginosa pode estar presente em repouso.	Os pacientes têm cardiopatia que resulta em incapacidade de realizar actividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer actividade física for realizada, o desconforto aumentará.

As características clínicas da angina são relacionadas com o sexo: (1) a dor constitui predominantemente a manifestação inicial de DCI em mulheres, mas não em homens; (2) a taxa de prevalência de dor é superior no sexo feminino e é também mais incapacitante; (3) nas

mulheres, a angina é geralmente atípica, com diferenças substanciais em termos de tipo, frequência e qualidade dos episódios; (4) a angina no sexo feminino associa-se com menor frequência a obstrução fixa das artérias coronárias epicárdicas quando comparadas com homens com sintomas semelhantes (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001; Olson, Kelsey et al. 2003; Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Pepine, Balaban et al. 2004; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Limiares variáveis para o surgimento de isquemia e para o aparecimento dos sintomas condicionam a angina típica ou atípica (Pepine, Balaban et al. 2004), sendo o limiar para surgimento de dor mais baixo nas mulheres (Quyyumi 2006). Existem também indícios de diferenças no que concerne à percepção da dor (Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Jacobs 2006), o que sugere distinção entre géneros relativamente aos sistemas moduladores endógenos da dor (Bairey Merz, Bonow et al. 2004).

A idade parece também influenciar as manifestações clínicas da DCI crónica, tendo-se desvendado que nas mulheres com idade mais avançada, o quadro clínico se aproxima do verificado para os homens, isto é, de angina típica (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Quando a causa subjacente à DCI é a doença aterosclerótica, ocorrendo isquemia devido a obstruções fixas limitadoras do fluxo, as manifestações clínicas tendem a surgir mais tardiamente, resultando principalmente da destabilização de placas não obstrutivas com subsequente trombose. O quadro sintomático é sobretudo de angina típica – desconforto retro-esternal ou dispneia (Redberg, Cannon et al. 2004), precipitado por *stress* físico ou emocional e aliviado em menos de dez minutos pelo repouso ou nitroglicerina (Pepine, Balaban et al. 2004). Estas manifestações clínicas associam-se ainda a anormalidades características do traçado electrocardiográfico, da perfusão e da função ventricular esquerda nos testes de avaliação da doença obstrutiva coronária convencionais, tal como é observado no sexo masculino (Redberg, Cannon et al. 2004). No entanto, dada a menor prevalência de doença

obstrutiva coronária no sexo feminino, o diagnóstico clínico é menos fiável do que nos homens (Pepine, Balaban et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

A dor cardíaca na ausência de doença obstrutiva coronária é mais comum no sexo feminino (Reis, Holubkov et al. 2001; Pepine, Balaban et al. 2004; Johnson, Shaw et al. 2006). Apesar de estarem sob menor risco de eventos cardíacos adversos, como EAM ou morte súbita, associam-se frequentemente a sintomas debilitantes que conduzem a avaliações e a internamentos sucessivos, a depressão e a pior qualidade de vida, sendo geralmente a causa subjacente a disfunção microvascular (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001; Olson, Kelsey et al. 2003; Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Maseri 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Johnson, Shaw et al. 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Vaccarino, Johnson et al. 2007; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A angina microvascular é mais prevalente em mulheres e manifesta-se por angina de peito com resposta inconsistente aos nitratos (Maseri 2004; Johnson, Shaw et al. 2006), resultados anormais nos testes de *stress* e metabolismo e perfusão miocárdica anormais, num contexto de normalidade morfológica das artérias coronárias detectada à angiografia (Reis, Holubkov et al. 1999; Maseri 2004; Jacobs 2006; Quyyumi 2006). Este quadro é diagnosticado habitualmente como Síndrome X (Reis, Holubkov et al. 2001; Johnson, Shaw et al. 2004; Jacobs 2006), de onde 60 a 70% dos doentes são do sexo feminino, das quais 60% se encontram na pós-menopausa (Maseri 2004).

Apesar disto, do ponto de vista clínico, a angina de causa microvascular constitui um diagnóstico de exclusão ou é ignorada após a submissão das doentes a testes cardíacos não-invasivos, angiografia coronária e outros meios de diagnóstico de dor torácica não cardíaca dispendiosos (Reis, Holubkov et al. 1999). Com frequência, as doentes continuam a apresentar queixas de dor o que conduz a avaliações repetidas. Desta forma, o diagnóstico

precoce permitiria iniciar o tratamento paliativo apropriado, diminuindo os custos associados à utilização de recursos médicos inadequados e desnecessários (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001). Daqui decorre a necessidade de uma melhor compreensão da fisiopatologia da DCI nas mulheres e do desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas para o género feminino (Bailey Merz, Bonow et al. 2004).

A disfunção endotelial, uma das causas de doença microvascular, cursa geralmente com manifestações clínicas atípicas (Jacobs 2006), nomeadamente, angina de localização irregular e duração prolongada, devida a isquemia limitada ao subendocárdio. Nestes casos, dada a inexistência de um quadro sintomático característico que permita estabelecer um diagnóstico com base na clínica, as mulheres encontram-se sob risco de mortalidade e morbidade acrescidos (Pepine, Balaban et al. 2004).

No âmbito do estudo WISE, concluiu-se que no sexo feminino, em que existe uma prevalência desproporcional de angina de peito relativamente ao género masculino, as sintomáticas apresentam uma qualidade de vida inferior em comparação com as doentes assintomáticas, mesmo se os sintomas forem moderados. Assim, o número e a severidade dos sintomas são os mais importantes determinantes da qualidade de vida das pacientes, independentemente da causa subjacente (Olson, Kelsey et al. 2003).

### **DCI Aguda.**

A DCI pode, além da sua manifestação crónica através da angina estável, apresentar-se de forma aguda – SCA – devido a instabilidade ou ruptura aguda da placa aterosclerótica. Através do traçado electrocardiográfico, estas podem subdividir-se em dois grupos principais: (1) EAM com supradesnivelamento do segmento ST ao electrocardiograma (ECG); (2) angina instável e EAM sem supradesnivelamento do segmento ST (Longo 2012).

A angina instável distingue-se da estável, por compreender pelo menos uma das três seguintes características: (1) ocorre em repouso ou com esforço mínimo e persiste por mais de 10 minutos; (2) é intensa e recente (início nas últimas 4 a 6 semanas); (3) possui um agravamento progressivo (Longo 2012).

O principal indicador clínico de necrose miocárdica e, portanto, de EAM, é a presença de dor mais intensa (e não um desconforto), grave e persistente que a angina de peito estável, que pode irradiar para o ombro e membro superior esquerdo, não cede ao repouso, nem à nitroglicerina sublingual. Associa geralmente dispneia, palidez, diaforese, extremidades frias e náusea (Hayes, Long et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Longo 2012).

Relativamente às SCA, as mulheres apresentam-se mais frequentemente com angina instável do que com EAM (Nabel, Selker et al. 2004), o que não impede que em 60% dos casos, a apresentação inicial da DCI seja EAM ou morte súbita (Bairey Merz, Shaw et al. 2006). No entanto, vários estudos não detectam diferenças entre géneros no que respeita aos sintomas de apresentação das SCA, podendo variar o limiar de dor e a forma como as mulheres interpretam e comunicam os sintomas (Hayes, Long et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Já os pródromos, isto é, os sintomas que ocorrem horas, dias ou semanas antes do evento agudo, poderão ser diferentes entre sexos, estando relacionados com a idade e a fase do ciclo menstrual (Hayes, Long et al. 2004). Nas mulheres são habitualmente invulgares – astenia, distúrbios do sono e bradipneia – e menos comuns, com metade das mulheres a surgirem com EAM sem sintomas prévios (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

## Diagnóstico

O diagnóstico de DCI é clínico, baseado numa história clínica completa e na correcta descrição dos sintomas, quando típicos (Lerman and Sopko 2006; Longo 2012). Visto o quadro clínico nas mulheres ser atípico na maioria das vezes, a precisão do diagnóstico baseado nas manifestações clínicas reduz-se (Pepine, Balaban et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Nas mulheres, o diagnóstico de DCI deve considerar a natureza multifactorial e mais complexa da fisiopatologia e das manifestações clínicas – maior prevalência de angina, impotência funcional e eventos adversos futuros, num contexto de normalidade anatómica dos vasos epicárdicos – e também especificidades da estrutura vascular do género feminino – o tamanho mais reduzido dos vasos, o efeito mais proeminente da remodelação positiva, o papel mais importante da microcirculação e outras singularidades vasculares e metabólicas ligadas a este sexo (Shaw, Lewis et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

As investigações prévias neste campo, por se centrarem e compreenderem mais indivíduos do sexo masculino, apresentavam pouca representatividade nas mulheres. Este facto conduziu ao uso inapropriado dos meios diagnósticos e a consequentes erros de encaminhamento neste sexo, assistindo-se recentemente a um aumento da referenciação das mulheres para revascularização cirúrgica (Bairey Merz, Shaw et al. 2006).

A precisão diagnóstica de DCI no sexo feminino é, por isso, um grande desafio (Merz, Kelsey et al. 1999; Bairey Merz, Bonow et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009), uma vez que existem aspectos que constituem entraves (*Tabela 4*).

**Tabela 4.** Factores que condicionam a precisão dos meios diagnósticos em mulheres

### 1) Prevalência da Doença

Nas mulheres, a prevalência de doença obstrutiva é menor e a prevalência de doença de um vaso é maior o que diminui globalmente a precisão dos testes de *stress* com ou sem auxílio imagiológico, em comparação com a população masculina (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

### 2) Hormonas Reprodutivas

A maior variabilidade das mulheres nos testes diagnósticos pode dever-se às flutuações das hormonas reprodutivas cíclicas, particularmente dos níveis de estrogénio, implicados na fisiopatologia da DCI em mulheres e que podem explicar a maior frequência de dor pré-cordial e de resultados falsos positivos nos testes de *stress* na ausência de DCI por estenose coronária (Merz, Kelsey et al. 1999).

Mulheres pré-menopausa: O estrogénio endógeno pode ter um efeito digoxina-like e provocar alterações do segmento ST, resultando em falsos positivos na prova de esforço electrocardiográfica (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Mega, Hochman et al. 2010).

O aparecimento de angina e isquemia variam consoante a fase do ciclo sexual. Na fase lútea/menstrual, em que os níveis de estradiol são baixos, há uma maior prevalência ou redução do limiar de tempo para a ocorrência de isquemia (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Mulheres pós-menopausa: A prevalência de doença obstrutiva coronária aumenta, resultando numa maior precisão diagnóstica (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

### 3) Reconhecimento dos Sintomas

A dor ou desconforto pré-cordial característica da angina é um sintoma menos específico que no sexo masculino, uma vez que as mulheres têm maior frequência de dor pré-cordial, maior declínio funcional, mas menos prevalência de estenose das artérias coronárias epicárdicas à angiografia que os homens (Merz, Kelsey et al. 1999; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

### 4) Capacidade Funcional

O limiar para induzir isquemia fica diminuído se a frequência cardíaca adequada e os Equivalentes Metabólicos (METs) estimados não são atingidos. Mulheres incapazes de atingir 5 METs na prova de esforço, devem ser reavaliadas através de *stress* farmacológico associado a métodos imagiológicos, pois encontram-se sob risco aumentado de eventos cardíacos adversos (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

A perfusão miocárdica e a resposta hemodinâmica ao exercício são normalmente anormais nas mulheres sem evidência de estenose coronária (Merz, Kelsey et al. 1999).



---

### 5) Alterações Electrocardiográficas

As alterações do ECG indicativas de isquemia miocárdica constituem com mais frequência falsos positivos entre o sexo feminino (Merz, Kelsey et al. 1999).

Alterações ST/onda T em repouso: A presença de alterações significativas do segmento ST/onda T no ECG de 12 derivações em repouso diminui a capacidade para detectar alterações no pico de esforço. As *guidelines* actuais da *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* recomendam os exames de imagem com estas alterações significativas no ECG em repouso, em ambos os sexos (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Baixa voltagem do QRS: Através de estudos de base populacional, verifica-se uma voltagem do complexo QRS mais baixa em mulheres que pode afectar a precisão diagnóstica deste exame (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

---

A investigação diagnóstica das mulheres com dor pré-cordial na ausência de alterações obstrutivas deve ser realizada em duas frentes (Redberg, Cannon et al. 2004): a hipótese da dor ter como base isquemia miocárdica ou não. Esta síndrome apresenta as seguintes características aos exames complementares: (1) angina típica com o teste de dipiridamol, com alterações electrocardiográficas típicas, mas sem alteração da contracção miocárdica; (2) alterações metabólicas características de isquemia à espectroscopia de ressonância magnética (MRS); (3) libertação de produtos da peroxidação lipídica no seio coronário (Maseri 2004).

Dada a complexidade e multiplicidade de mecanismos fisiopatológicos, os métodos usados na investigação dos sintomas no sexo feminino devem avaliar a presença de isquemia, o fluxo de reserva coronária, a disfunção endotelial e da microcirculação. Pode ainda ser necessária avaliação psicossocial, visto a frequente associação de depressão nas mulheres com DCI (Vaccarino, Johnson et al. 2007).

É necessário melhorar os métodos diagnósticos já existentes, mas também, desenvolver novos métodos para diagnosticar DCI em mulheres, especialmente, a isquemia aguda (Nabel, Selker et al. 2004).

## **Métodos Convencionais de Avaliação da DCI**

### **Prova de Esforço.**

A prova de esforço é, por norma, uma das primeiras abordagens na suspeita de isquemia miocárdica (Selvanayagam 2008; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Este exame apresenta índices de sensibilidade e especificidade menores, da ordem dos 60 e 70% respectivamente, para obstruções coronárias significativas nas mulheres, enquanto nos homens ambas rondam os 80%, devido às flutuações hormonais, à baixa voltagem do complexo QRS e à menor tolerância ao exercício por maiores co-morbilidades e declínio funcional que as impedem de atingir os níveis máximos de exercício, em comparação com o sexo masculino (Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006). No que respeita às flutuações hormonais, o efeito *digoxina-like* do estrogénio endógeno (pré-menopausa) promove falsos positivos (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Mega, Hochman et al. 2010), enquanto o uso de THS (pós-menopausa) pode resultar num aumento de falsos negativos (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Se for tido em conta que no sexo feminino é muito mais prevalente a isquemia sem obstruções significativas dos vasos epicárdicos, a precisão diagnóstica deste exame é ainda mais baixa (Shaw, Lewis et al. 2004).

Porém, alterações marcadas do segmento ST ( $\geq 2$ mm de infradesnivelamento) a baixos níveis de esforço ou que persistam durante o repouso confirmam elevado risco. Assim como a incapacidade de atingir  $> 5$  METs, nível equivalente à realização das Atividades da Vida Diária (AVD), eleva o risco de morte ou EAM em três vezes (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A sua eficácia pode ser melhorada com o uso concomitante de um exame de imagem (Shaw, Lewis et al. 2004).

### **Tomografia Computadorizada de Emissão Monofotónica (SPECT).**

Em termos de evolução e história natural da DCI, as diminuições da perfusão miocárdica ocorrem mais precocemente que as alterações do ECG e da contractilidade ventricular. Assim, a verificação e determinação das reduções da perfusão fornecem uma estimativa mais precoce e precisa do risco de DCI. A SPECT, um método de Medicina Nuclear, é o exame mais frequentemente usado para este fim em mulheres sintomáticas (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Além da perfusão miocárdica, também permite avaliar a função ventricular (Shaw, Lewis et al. 2004).

No entanto, a eficácia da SPECT encontra-se diminuída em mulheres com limitação da tolerância ao exercício, devendo recorrer-se ao *stress* farmacológico, com adenosina ou dipiridamol, para o mesmo efeito (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

As menores dimensões cardíacas e a prevalência de doença de um vaso podem constituir factores de redução da fiabilidade nas mulheres (Doyle, Fuisz et al. 2003; Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bugiardini et al. 2009), enquanto o excesso de tecidos moles (tecido mamário e obesidade) pode constituir um artefacto e originar falsos positivos (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Selvanayagam 2008; Shaw, Bugiardini et al. 2009). O uso de radioisótopos de Tecnécio-99m permite ultrapassar estas condicionantes e aumentar a sua precisão em mulheres para valores médios de 81% e 66% de sensibilidade e especificidade, respectivamente (Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Contudo, para disfunções vasculares coronárias com redução global do fluxo ou aumento atenuado da resposta vasodilatadora ao *stress* no contexto de disfunção endotelial ou microvascular, comum em mulheres, a SPECT pode não detectar diferenças regionais na distribuição do fluxo e ter resultados normais (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009). Nestes casos, o uso de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e

Ressonância Magnética (RM) traz vantagens relativamente à SPECT (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

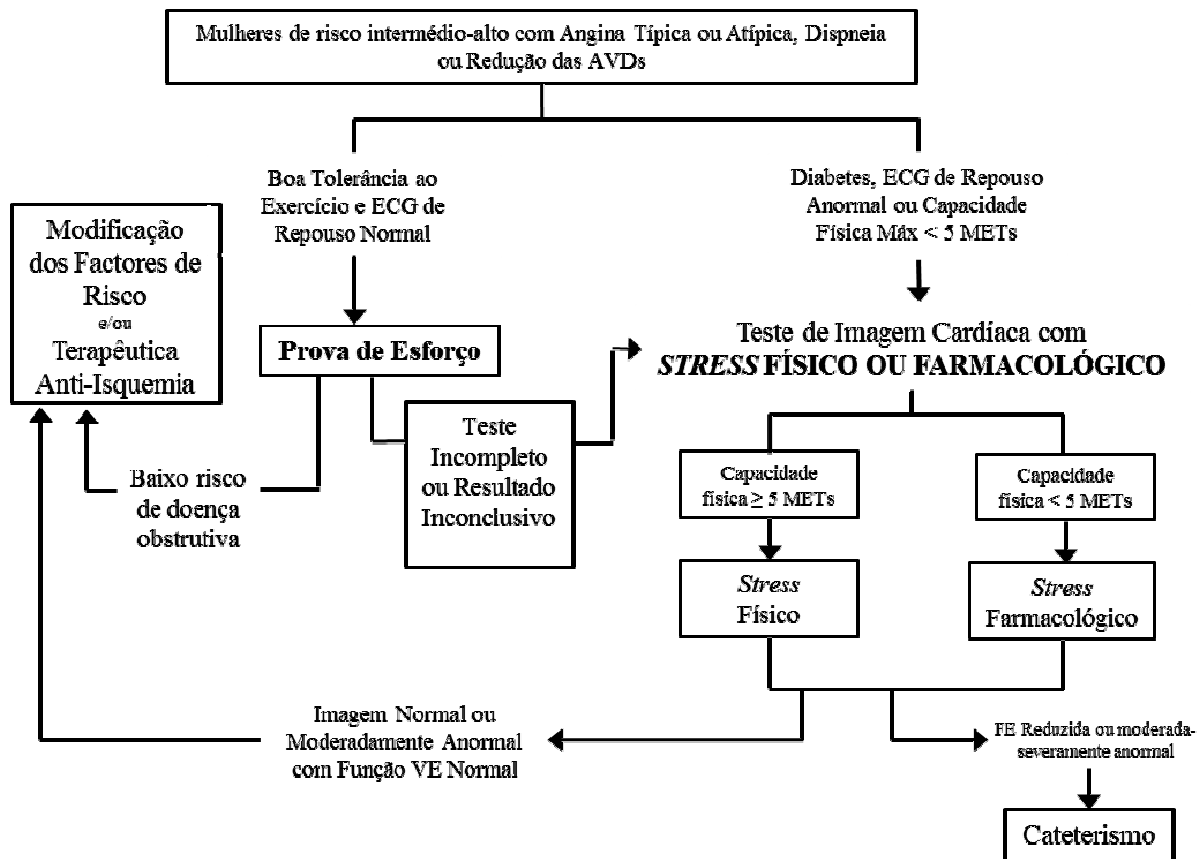
### **Ecocardiografia de *Stress*.**

Visto que as anomalias da contractilidade da parede miocárdica surgem após as anormalidades da perfusão, a detecção das primeiras está associada a especificidade diagnóstica superior (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

A ecocardiografia de *stress* permite detectar essas anomalias ou o agravamento de existentes (Shaw, Lewis et al. 2004), sendo um exame de baixo custo, que não expõe o doente a radiação e possibilita ainda avaliar a função ventricular (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Apresenta elevada precisão na detecção de doença obstrutiva coronária em mulheres, com valores de sensibilidade e especificidade de cerca de 84% e 76%, respectivamente. À semelhança da SPECT, nos doentes incapazes de atingir níveis máximos ou com limitações para o exercício, especialmente os do sexo feminino, deve usar-se *stress* farmacológico, com dobutamina (EUA) ou dipiridamol (Europa) (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Apesar disso, a sua exactidão é reduzida em doença obstrutiva de um vaso e ainda em lesões obstrutivas *borderline* (Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bugiardini et al. 2009). O estudo WISE confirmou que a Ecocardiografia de *Stress* com Dobutamina (DSE) detecta com rigor estenoses multivasculares nas mulheres com suspeita de doença obstrutiva coronária. Contudo, é usualmente negativa em mulheres com doença de um vaso e na maioria das que apresentam dor pré-cordial na ausência de estenose coronária confirmada por angiografia (Lewis, Lin et al. 1999). A presença de obesidade e doença pulmonar podem também traduzir-se em resultados subóptimos deste exame (Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Assim, mediante tudo o que foi exposto, o algoritmo de testes de *stress* convencionais (Figura 2), usados para detectar e avaliar alterações electrocardiográficas induzidas, defeitos de perfusão miocárdica e anormalidades da contractilidade da parede miocárdica apresentam valor limitado em mulheres (Pepine, Balaban et al. 2004; Shaw, Lewis et al. 2004; Quyyumi 2006).



**Figura 2.** Algoritmo da *American Society of Nuclear Cardiology* (ASCN) para a avaliação não-invasiva de mulheres

AVDs – Actividades de Vida Diária; VE – Ventrículo Esquerdo; FE – Fracção de Ejeccção.

*Adaptado de Shaw, Bairey Merz et al. 2006*

Dada a maior prevalência de DCI não associada a obstrução coronária em mulheres, os métodos convencionais direccionados para a detecção de doença obstrutiva coronária, como a

SPECT e a ecocardiografia de *stress*, devem ser usados para seguimento das mulheres de risco mais elevado (Pepine 2006), tendo fundamentalmente valor prognóstico (Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

## **Novos Métodos de Avaliação da DCI**

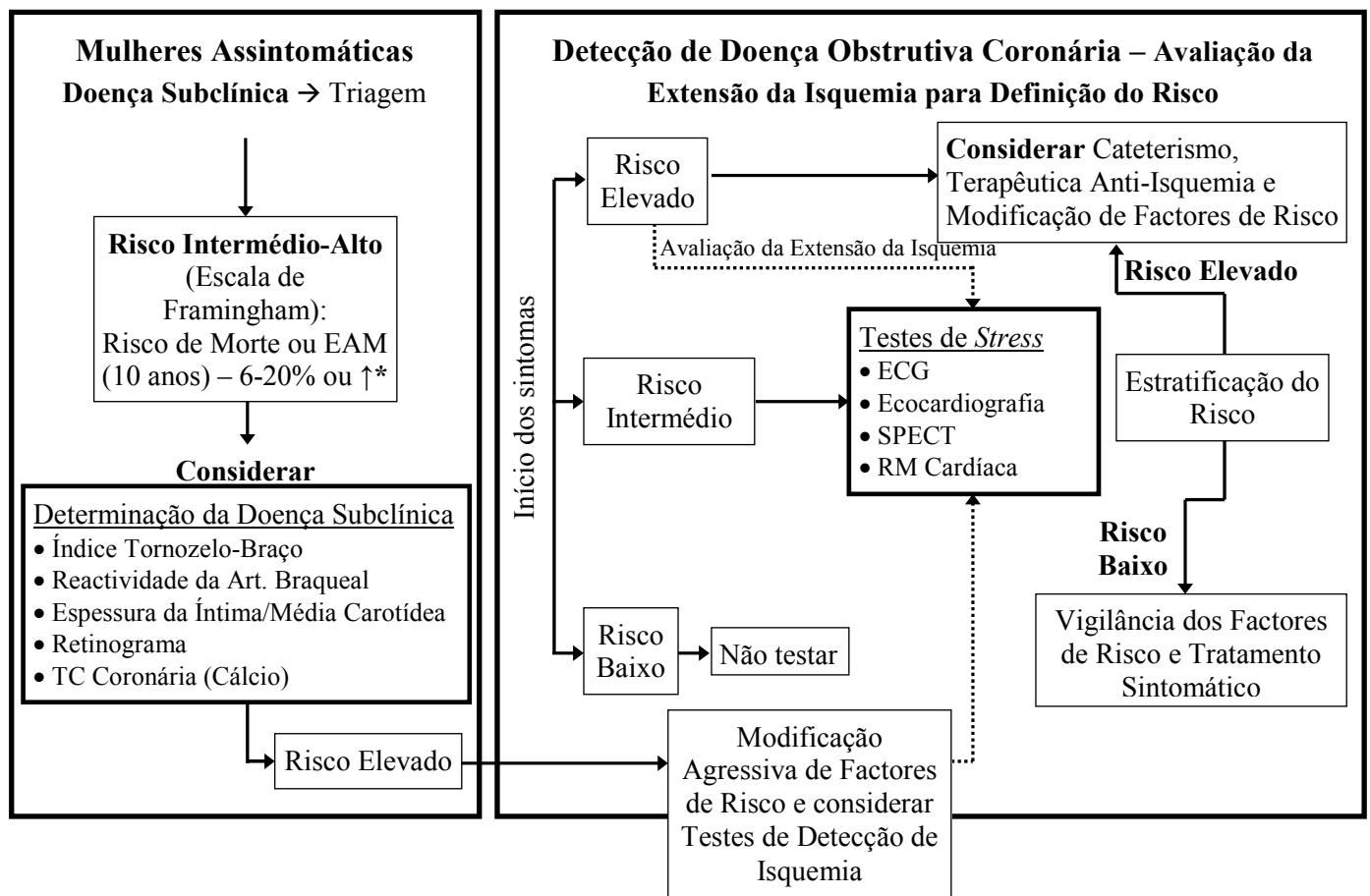
Uma vez que a aterosclerose é uma doença silenciosa que vai progredindo e agravando com o passar do tempo, passando despercebida clinicamente nos seus estádios iniciais, a sua detecção nessas fases subclínicas poderá ter importância (Pepine, Balaban et al. 2004), especialmente em mulheres, onde na maioria das vezes surgem sintomas, antes de se verificarem alterações obstrutivas significativas à angiografia.

Desta forma, a abordagem diagnóstica precoce é imprescindível, devendo os novos algoritmos de diagnóstico de DCI compreender a avaliação de mulheres assintomáticas e sintomáticas (*Figura 3*), de forma a intervir quer em termos preventivos, quer terapêuticos, atempadamente. A detecção do cálcio coronário por Tomografia Computadorizada (TC), a ecografia carotídea – espessura da camada íntima/média – e os métodos de avaliação da função endotelial e doença microvascular indirectos – retinograma e dilatação fluxo-mediada (reactividade) da artéria braquial – podem trazer vantagens na prevenção em assintomáticas (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Leuzzi and Modena 2010), no entanto, requerem também equipamento sofisticado e experiência técnica (Pepine, Balaban et al. 2004).

No caso específico da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, uma forma de avaliação da função endotelial da vascularização periférica cujos resultados apresentam conexão com a vascularização coronária, sendo portanto um método indirecto, verifica-se que a dilatação se encontra diminuída em mulheres com dislipidemia, HTA, diabetes (síndrome metabólica) e fumadoras, ocorrendo um agravamento dos resultados após a menopausa. Num

estudo com 2.264 mulheres pós-menopausa, este resultado foi associado a um aumento do risco de DCI de 1,3 a 4,4 vezes (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Já no retinograma, as anormalidades dos microvasos da retina podem ser indicadoras de doença microvascular dos vasos coronários, uma vez que os agentes agressores a que estão sujeitos, a inflamação e a disfunção endotelial, são os mesmos (Pepine, Kerensky et al. 2006). Assim, a detecção precoce por este método não invasivo de alterações estruturais nos microvasos retinianos podem ser, indirectamente, indicadoras de alterações semelhantes na microcirculação coronária e, portanto, preditivas de DCI em mulheres (Pepine, Kerensky et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).



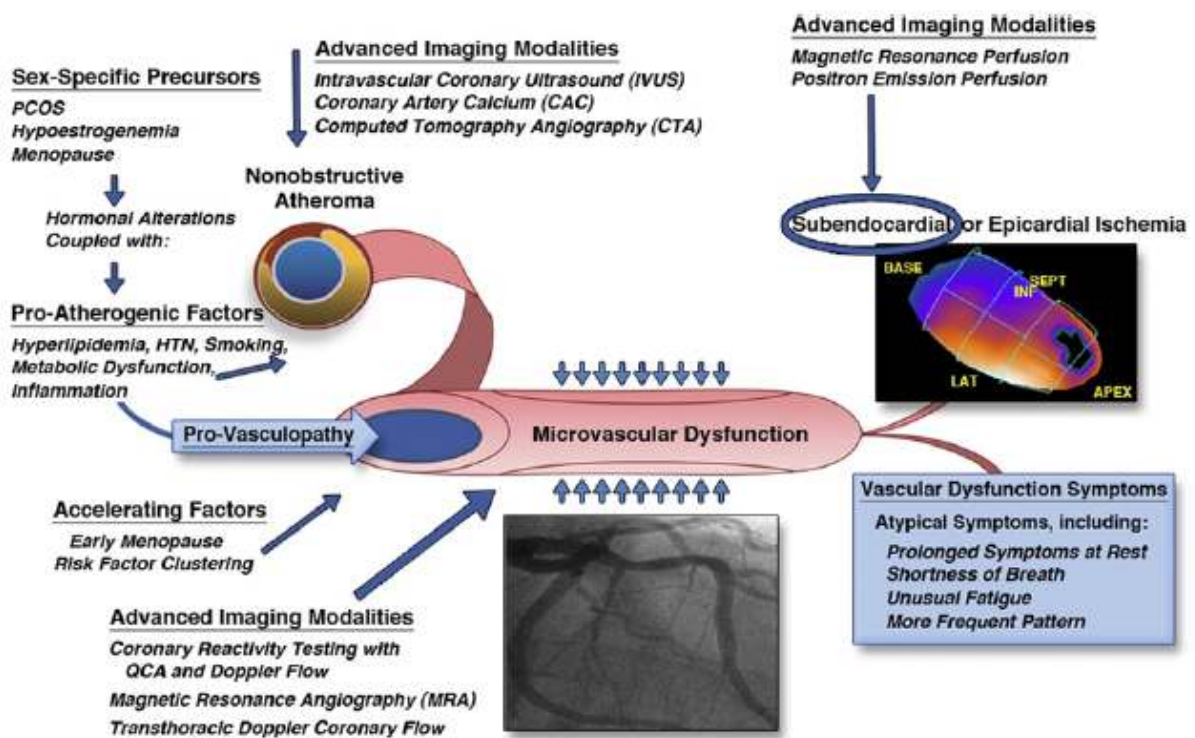
**Figura 3.** Paradigma proposto para avaliação de mulheres assintomáticas e sintomáticas, incluindo a detecção de doença coronária subclínica e obstrutiva

\* Escala de Framingham – Risco Intermédio: 6 a 20%; Risco Alto: > 20%

Adaptado de Shaw, Bairey Merz et al. 2006 e Leuzzi e Modena 2010

Em termos analíticos, a determinação da PCR de alta sensibilidade pode estar associada a agressão arterial e prever o risco subjacente (Shaw, Lewis et al. 2004). Em mulheres, a elevação dos seus níveis constitui um indicador de risco importante, com valor prognóstico muito relevante (Quyyumi 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Além dos métodos preventivos, no diagnóstico de DCI em mulheres devem ser usados meios de diagnóstico mais precisos, que superem algumas das limitações referidas para os métodos convencionais e tenham em conta os recentes avanços em termos de fisiopatologia e factores de risco da DCI em mulheres (Shaw, Lewis et al. 2004; Bairey Merz 2011). No estudo WISE, foram aplicados novos métodos para a detecção e avaliação da disfunção arterial, doença microvascular e da isquemia miocárdica: avaliação do fluxo de reserva coronária por Doppler e angiografia intracoronária, RM de perfusão, MRS e Ecografia Intravascular (IVUS) (Figura 4) (Shaw, Lewis et al. 2004; Bairey Merz 2011).



**Figura 4.** Novas abordagens imagiológicas para detecção da angina microvascular  
HTN – Hipertensão; PCOS – Síndrome dos Ovários Poliquísticos; QCA – Angiografia Coronária Quantitativa.

Retirado de Bairey Merz 2011

José João Teixeira Carvalho

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



## Técnicas de RM.

A RM cardíaca de perfusão com gadolínio e a MRS identificam pacientes cujos sintomas de angina se devem a isquemia miocárdica sem doença obstrutiva coronária (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Shaw, Bailey Merz et al. 2006). As técnicas de RM são bastante precisas, evitando avaliações angiográficas invasivas repetidas, desnecessárias e que, na maioria das mulheres, não estabelecem um diagnóstico correcto (Lerman and Sopko 2006).

A RM de perfusão, que mostra o padrão do fluxo sanguíneo no endocárdio *versus* no epicárdio, em repouso e em *stress* (Redberg, Cannon et al. 2004; Selvanayagam 2008; Bailey Merz 2011), detecta a hipoperfusão subendocárdica na ausência de obstrução dos vasos de maior diâmetro (Pepine, Balaban et al. 2004; Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bailey Merz et al. 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009) e o aumento limitado do fluxo subendocárdico após estimulação do fluxo coronário com adenosina intravenosa (Redberg, Cannon et al. 2004; Shaw, Bailey Merz et al. 2006), característicos da isquemia devida a disfunção endotelial da microcirculação e, portanto, manifestações iniciais e precoces da isquemia miocárdica (Shaw, Bailey Merz et al. 2006). Através de RM é possível, por isso, avaliar simultaneamente a perfusão miocárdica e o fluxo de reserva coronário, com apenas uma abordagem (Doyle, Fuisz et al. 2003). Permite ainda com elevada precisão, avaliar a estrutura e função do ventrículo esquerdo e uma apreciação detalhada do músculo cardíaco e dos grandes vasos (Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

A MRS com Fósforo-31 tem a capacidade de detectar directamente isquemia miocárdica metabólica através da demonstração da redução transitória dos fosfatos de elevada energia, imprescindíveis para manter o normal funcionamento cardíaco em situações de *stress*, e do aumento do fosfato inorgânico no músculo cardíaco (Johnson, Shaw et al. 2004; Pepine, Balaban et al. 2004; Redberg, Cannon et al. 2004; Shaw, Lewis et al. 2004; Pepine, Kerensky et al. 2006; Quyyumi 2006; Shaw, Bailey Merz et al. 2006), elucidando sobre a

fisiopatologia e alvo terapêutico da Síndrome X (Shaw, Bairey Merz et al. 2006). Além disso, proporciona uma excelente caracterização e contraste dos tecidos moles, tridimensionalidade, quantificação absoluta do fluxo coronário e resolução temporo-espacial superior na detecção da generalidade das anormalidades vasculares e miocárdicas (Shaw, Bairey Merz et al. 2006; Doyle, Weinberg et al. 2010).

### **PET.**

O uso de PET com Rubídio-82 comporta várias vantagens no sexo feminino, tais como, a quantificação dos valores absolutos do fluxo sanguíneo miocárdico global e regional e a possibilidade de ultrapassar as lacunas da SPECT em termos de melhoria da qualidade e precisão da imagem e atenuação de artefactos (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Contudo, a dose de radiação a que as doentes são expostas é superior, em comparação com o uso da SPECT (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

### **IVUS.**

A angiografia coronária é limitada uma vez que apenas permite visualizar o lúmen coronário, enquanto a IVUS permite também a visualização da parede vascular.

A remodelação positiva do lúmen vascular, mais proeminente nas mulheres (Bairey Merz, Shaw et al. 2006), pode ser uma explicação para a inexistência de alterações do lúmen à angiografia (Pepine, Balaban et al. 2004; Khuddus, Pepine et al. 2010). Por vezes, essas alterações angiográficas podem de facto existir, mas devido à sua reduzida extensão e severidade são menosprezadas (Redberg, Cannon et al. 2004).

A maioria das mulheres submetidas ao estudo WISE sem lesões limitadoras do fluxo, apresentava disfunção endotelial e/ou alterações da reserva coronária microvascular

detectadas pela IVUS. Em muitos casos, estas alterações eram de tal grau de severidade que tinham potencial para limitar a perfusão coronária (Pepine, Balaban et al. 2004).

A precisão dos exames de imagem pode estar condicionada em mulheres por problemas técnicos e diferenças da fisionomia (Shaw, Lewis et al. 2004).

### **Avaliação do Fluxo de Reserva Coronária.**

Quando submetidas a avaliação angiográfica, as mulheres sintomáticas apresentam menos frequentemente doença obstrutiva coronária (Redberg, Cannon et al. 2004). Por este motivo, são necessários novos meios de diagnóstico que permitam a identificação de anormalidades da função e estrutura vasculares que possam causar ou contribuir para o desenvolvimento de isquemia miocárdica, não detectáveis pela angiografia coronária (Bailey Merz, Bonow et al. 2004).

A angina microvascular pode ser diagnosticada em mulheres sintomáticas sem doença obstrutiva das artérias coronárias epicárdicas através da demonstração da disfunção microvascular, manifestada por um aumento atenuado do fluxo coronário em resposta a um estímulo hiperémico, isto é, uma capacidade de reserva coronária anormal (Reis, Holubkov et al. 1999). A definição de disfunção microvascular como explicação para os sintomas de angina foi definida pelo *ratio* entre o pico de volume de reserva coronária em resposta ao estímulo e o volume basal, requerendo que, para o estímulo hiperémico máximo (com adenosina), haja um aumento do volume de reserva coronária inferior a 2,5 vezes o normal, que corresponde ao limite inferior do fluxo de reserva considerado normal em coronárias livres de obstrução significativa (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001).

Mulheres sintomáticas, mas com artérias coronárias normais ou com irregularidades mínimas do lúmen detectadas à angiografia foram submetidas à avaliação da capacidade e da

velocidade do fluxo sanguíneo de reserva coronário, através da sua resposta à adenosina intracoronária, sendo estes parâmetros mensurados usando ecocardiograma-Doppler e angiografia quantitativa (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001).

Na Fase I do estudo WISE, um grupo de mulheres com angina e artérias coronárias sem obstrução ou com obstruções mínimas do lúmen à angiografia, definidas pela ausência de estenose de diâmetro  $\geq 50\%$  em todas as artérias coronárias, foram submetidas a este método diagnóstico de forma a validar uma definição de disfunção microvascular baseada na velocidade de reserva coronária (Reis, Holubkov et al. 1999). Como resultado, 60% das mulheres apresentavam evidência fisiológica de disfunção microvascular definida por um volume de reserva coronária  $< 2,5$  vezes o normal (Reis, Holubkov et al. 1999; Reis, Holubkov et al. 2001; Handberg, Johnson et al. 2006). Quando comparadas com o grupo que apresentava função microvascular normal, conclui-se que os factores de risco tradicionais da aterosclerose, como o tabagismo, a hipertensão, a diabetes e a dislipidemia, contribuem com  $< 20\%$  para a disfunção microvascular, em mulheres com angina sem doença obstrutiva coronária (Reis, Holubkov et al. 2001; Wessel, Arant et al. 2007).

Conclui-se que a resposta da velocidade do fluxo coronário à adenosina caracteriza a função microvascular de mulheres com angina sem doença arterial coronária de causa obstrutiva. A dilatação atenuada das coronárias epicárdicas em resposta à adenosina e determinada por ecocardiografia-Doppler pode ser usada como marcador de disfunção microvascular neste grupo de mulheres (Reis, Holubkov et al. 1999; Wessel, Arant et al. 2007).

## **Outros Métodos**

Finalmente, considerando a hipótese dos sintomas não serem devidos a isquemia miocárdica, outras investigações propõem a possibilidade do processamento neuronal central dos *inputs* sensoriais viscerais desempenharem um papel importante na compreensão dos sintomas de homens e mulheres com Síndrome X.

Num estudo em que se determinou o fluxo cerebral regional através de PET, que funciona como um índice da actividade neuronal, em repouso e durante *stress* induzido pela dobutamina, verificou-se um aumento do fluxo na ínsula direita. Além disso, em todos estes doentes, a dobutamina precipitou dor severa e infradesnivelamento do segmento ST, sem que a ecocardiografia mostrasse uma diminuição da contractilidade do ventrículo esquerdo (Redberg, Cannon et al. 2004).

Assim, os doentes de ambos os sexos com Síndrome X podem ter alterações do padrão de activação cortical pelos sinais viscerais aferentes, o que provoca percepção anormal da dor em períodos de *stress* cardíaco, tanto na ausência de isquemia, como na presença de isquemia suficientemente grave ou difusa para não ser detectada pelos métodos de detecção convencionais (Redberg, Cannon et al. 2004).

## Tratamento

O tratamento da DCI apresenta quatro objectivos principais: (1) combater e diminuir os factores de risco da doença, com recurso a mudanças do estilo de vida, acopladas ao uso de agentes anti-dislipidémicos (estatinas), Inibidores do Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) (ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II – ARA II) e anti-agregantes plaquetares (aspirina e clopidogrel); (2) melhorar o suprimento do miocárdio com oxigénio promovendo a vasodilatação, através de nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio; (3) diminuir as necessidades de oxigénio por parte do miocárdio, com o uso de beta-bloqueantes; e se necessário, em caso de falência das anteriores, (4) reduzir a obstrução das artérias coronárias, recorrendo à Intervenção Coronária Percutânea (PCI) ou à cirurgia de *bypass* coronário (Truffa, Newby et al. 2011).

Esta múltipla abordagem visa uma melhoria da qualidade de vida e da sobrevivência, proporcionada pelo controlo da severidade e/ou frequência dos sintomas, aumento da capacidade física e melhoria do prognóstico, através da prevenção de eventos adversos futuros (EAM e morte súbita) (Truffa, Newby et al. 2011).

Nas mulheres, o tratamento da DCI, deve ter em conta todas as causas desencadeantes de isquemia miocárdica já conhecidas. É indispensável a investigação e implementação de estratégias preventivas e de tratamentos que melhorem o estado funcional das mulheres com DCI, tanto a nível físico como psicossocial (Nabel, Selker et al. 2004).

Uma abordagem terapêutica prudente deve incluir, além de atitudes e comportamentos preventivos e adopção de um estilo de vida saudável (Lerman and Sopko 2006; Truffa, Newby et al. 2011), tratamento médico direccionado para melhorar a função endotelial e a doença microvascular (causas maioritárias), combater a aterosclerose e diminuir os factores

de risco, podendo para esse fim, recorrer-se a um largo espectro de opções farmacológicas (Lerman and Sopko 2006).

### **Medidas de Modificação do Estilo de Vida.**

A diminuição da capacidade física e da tolerância ao exercício, que pode ser avaliada com recurso à escala de *Duke Activity Status Index* (DASI), constitui um indicador de risco extremamente relevante que influencia o prognóstico e se atribui a eventos cardíacos adversos futuros, em especial quando associada a atenuação da capacidade de reserva coronária em resposta à adenosina, isto é, com a doença microvascular. Na sequência do estudo WISE, verificou-se por este motivo, que o exercício físico resulta num aumento significativo da capacidade funcional e na melhoria dos sintomas de angina refractários, característicos desta etiologia. Além disso, concluiu-se que estas melhorias se encontravam associadas a uma melhoria do fluxo de reserva coronária no teste da adenosina e melhores resultados na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, mostrando a reversibilidade da disfunção vascular (Handberg, Johnson et al. 2006; Quyyumi 2006).

A dieta e o exercício físico assumem-se também como estratégias importantes, especialmente no combate à obesidade, extremamente prevalente em mulheres pós-menopausa (Waters, Gordon et al. 2004).

Provada a importância da prevenção contra a síndrome metabólica, um importante precursor de vários mecanismos conducentes à DCI em mulheres, é fulcral o controlo e o tratamento de todos os factores de risco modificáveis que definem esta síndrome (Kip, Marroquin et al. 2004; Marroquin, Kip et al. 2004).

### **Tratamento Médico.**

Suportadas por estudos contínuos, actuais e mais representativos, as opções farmacológicas, com as suas diversas finalidades, revestem-se cada vez mais de importância primordial quer em termos terapêuticos, quer em termos de prevenção primária e secundária nas mulheres.

Dada a menor prevalência de doença obstrutiva, as mulheres com DCI vêm a receber tratamento menos intensivo e, principalmente, menos frequente ou descontinuado de todos os fármacos actualmente preconizados para o tratamento da DCI (nomeadamente, estatinas, aspirina, beta-bloqueantes) (Shaw, Bugiardini et al. 2009; Tziomalos, Kakafika et al. 2009). Acredita-se que este incumprimento das *guidelines* terapêuticas seja o responsável pelos números cada vez menos animadores de incidência, morbidade e mortalidade de DCI no sexo feminino. Actualmente, através de estudos mais significativos em que a representatividade das mulheres é maior, está demonstrado que as mulheres com DCI obstrutiva obtêm igual benefício, em comparação com os homens, no recurso a um tratamento intensivo e a longo prazo com as mesmas opções terapêuticas (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Nas mulheres com DCI sem evidência de doença obstrutiva, além do tratamento anti-isquemia com efeito sintomático (Shaw, Bugiardini et al. 2009), especialmente importante dada a maior prevalência de angina, mais intensa e refractária, e do exercício físico como impulsionador da capacidade física, as mesmas opções farmacológicas da doença obstrutiva podem ter benefícios em termos de tratamento etiológico.

As estatinas, além do efeito principal anti-dislipidémico, melhoram a função endotelial e da microcirculação, retardando a progressão da aterosclerose e podem até provocar a sua regressão (Shaw, Bugiardini et al. 2009; Tziomalos, Kakafika et al. 2009), podendo o uso combinado dos IECA amplificar estes benefícios (Shaw, Bugiardini et al. 2009). A melhoria na função endotelial e microvascular com as estatinas foi comprovada em vários estudos,



usando a ecografia carotídea (espessura da camada íntima/média) e IVUS (Tziomalos, Kakafika et al. 2009). A terapêutica com estatinas está também associada a um aumento da actividade das EPCs, o que contribui para melhorar a função endotelial (Quyyumi 2006).

Os IECA, como já foi referido, também melhoram a função microvascular, sendo esse efeito ainda mais notório em mulheres com defeitos severos e avançados da microcirculação evidenciados por uma capacidade de reserva coronária de base  $< 2,5$ , através do aumento da duração do exercício livre de sintomas e da capacidade de reserva coronária. Estes dados sugerem que o sistema renina-angiotensina está envolvido no agravamento da função microvascular (Pauly, Johnson et al. 2011).

Conclui-se então, que as estatinas e os IECA reduzem a probabilidade de eventos coronários adversos em mulheres de alto risco com ou sem doença coronária (Waters, Gordon et al. 2004).

Como forma de responder à maior complexidade dos mecanismos subjacentes à DCI sem obstruções significativas dos vasos coronários de maior calibre e aos fracos resultados em termos de melhoria sintomática e da qualidade de vida com as terapêuticas actuais, novos fármacos têm vindo a ser alvo de investigação.

Uma vez que o limiar para surgimento de sintomas dolorosos é mais baixo nas mulheres (Quyyumi 2006) e as anomalias da percepção da dor são também mais comuns (Shaw, Bugiardini et al. 2009) o uso de imipramina pode ser benéfico em termos sintomáticos (Quyyumi 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A disfunção microvascular pode ser tratada através do aumento do tónus da parede microvascular com L-arginina oral, o aminoácido precursor do NO, e estrogénio (Reis, Holubkov et al. 2001).

Quanto à L-arginina, está provado que melhora a função endotelial e consequentemente tem efeitos benéficos na microcirculação e na angina, no entanto, suspeitas

de efeitos adversos no que concerne a eventos cardiovasculares agudos, sugerem a necessidade de mais estudos (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Já o estrogénio exógeno aumenta os níveis de PCR, mecanismo que poderá contribuir para o excesso de eventos vasculares adversos associados à THS (Waters, Gordon et al. 2004). A THS oral tem um efeito pró-inflamatório (Tziomalos, Kakafika et al. 2009) e pró-coagulante, evidenciado pelo aumento de duas a três vezes do tromboembolismo venoso, estando provado que esta terapêutica não está indicada para protecção contra eventos cardiovasculares (Waters, Gordon et al. 2004). Ainda relativamente aos potenciais malefícios dos estrogénios exógenos, dado o número crescente de mulheres a tomar fitoestrogénios de soja como terapêutica de substituição, foi realizado um estudo no âmbito do WISE, e verificou-se que, em mulheres com suspeita de isquemia miocárdica, níveis elevados destes fitoestrogénios estão associados a uma diminuição da função microvascular, determinada por uma resposta insuficiente e atenuada do fluxo de reserva coronária à adenosina, pelo que estas substâncias devem ser desencorajadas (Pepine, von Mering et al. 2007).

No que respeita ao tratamento anti-isquemia, visto a resposta das mulheres aos nitratos ser inconstante e inadequada (Maseri 2004; Johnson, Shaw et al. 2006), que resulta em menor alívio sintomático (Mega, Hochman et al. 2010), têm sido investigados novos fármacos.

A ranolazina é um novo anti-anginoso, com um mecanismo de acção diferente dos agentes usados habitualmente. Este fármaco actua através do bloqueio dos canais de sódio tardios do coração, reduzindo os sintomas de angina induzidos pelo sódio e interrompendo a sobrecarga de cálcio nos miócitos cardíacos durante os períodos de isquemia (Mehta, Goykhman et al. 2011; Truffa, Newby et al. 2011). Está provado que melhora a *performance* durante o exercício, retardando o tempo até surgirem sintomas, e reduz a frequência dos episódios de angina (Mega, Hochman et al. 2010; Truffa, Newby et al. 2011), sem afectar a

frequência cardíaca e a tensão arterial, sendo ainda bem tolerado (Mehta, Goykhman et al. 2011; Truffa, Newby et al. 2011).

Estudos actuais demonstram que estes efeitos são semelhantes entre homens e mulheres (Mega, Hochman et al. 2010), sendo particularmente relevantes no alívio sintomático de mulheres com angina, evidência de isquemia e baixo fluxo de reserva coronária, sem obstrução das artérias epicárdicas (Mehta, Goykhman et al. 2011) (e, portanto, com possível doença microvascular) e na angina instável, sem haver, no entanto, impacto na sobrevida (Mega, Hochman et al. 2010).

### **Cardiologia de Intervenção e Tratamento Cirúrgico.**

Relativamente ao tratamento invasivo da SCA pela Cardiologia de Intervenção, alguns ensaios clínicos demonstraram que a PCI urgente comporta menos benefícios e é responsável por mais complicações nas mulheres que nos homens, mostrando a importância de pesquisas futuras no âmbito da estratificação do risco e do seu uso em mulheres com SCA (Nabel, Selker et al. 2004; Bairey Merz, Shaw et al. 2006; Jacobs 2006).

No entanto, foi também notado que apesar disso, em mulheres de risco elevado, EAM com supradesnivelamento ST e marcadores enzimáticos positivos a PCI traz mais benefício que a terapêutica fibrinolítica (abordagem conservadora) e o risco é semelhante ao dos homens (Jacobs 2006; Jacobs 2009; Shaw, Bugiardini et al. 2009). Nas mulheres com marcadores enzimáticos negativos a PCI não deve ser realizada, devendo optar-se pela terapêutica conservadora e uso de enoxaparina como fármaco anti-coagulante na prevenção secundária (em detrimento da heparina não-fraccionada), diferenças em relação ao sexo masculino (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A resposta à revascularização cirúrgica (*bypass* coronário) é também bastante ineficaz, quando comparada com o inequívoco benefício encontrado nos homens. Apesar de,

por norma, apresentarem doença obstrutiva menos extensa e menos severa e melhor função do ventrículo esquerdo, paradoxalmente, os resultados a longo prazo são semelhantes aos verificados no sexo oposto. Adicionalmente, a recuperação é mais difícil e a mortalidade peri-operatória é superior, graças à maior tendência para desenvolver Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) (Bairey Merz, Shaw et al. 2006).

Além disso, as técnicas de revascularização pautam-se ainda por um menor alívio sintomático no sexo feminino, mantendo sintomas persistentes, evidência de isquemia e capacidade funcional reduzida (Bairey Merz, Shaw et al. 2006).

Estes dados sobre a revascularização contribuem não só para fortalecer o pressuposto de que os mecanismos fisiopatológicos que regem a DCI são diferentes consoante o sexo, mas também para alertar para o valor da prevenção e da intervenção precoce, uma vez que as intervenções de fim de linha não têm uma eficácia aceitável no género feminino.

### **Acompanhamento Psicológico.**

Por fim, a abordagem psicológica e psicossocial para combater os sintomas depressivos assume um papel muito importante nas mulheres, graças à mais frequente associação de DCI e depressão, aos maiores gastos em saúde e ao pior prognóstico que lhe está articulado (Vaccarino, Johnson et al. 2007; Rutledge, Vaccarino et al. 2009).

## Prognóstico

Apesar da menor incidência de doença obstrutiva detectada por angiografia e da preservação mais frequente da função ventricular (Jacobs 2006), as mulheres com DCI apresentam pior prognóstico que os homens (Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Shaw, Bailey Merz et al. 2006; Doyle, Weinberg et al. 2010). Este facto está relacionado com uma pior compreensão e reconhecimento das diferenças específicas do género, no que respeita à sua fisiopatologia e manifestação, à falta de algoritmos para o diagnóstico e tratamento que tenham em conta as particularidades e as diferenças fenotípicas do sexo feminino (Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

Relativamente ao diagnóstico e terapêutica das SCA, as mulheres têm menor probabilidade de ter acesso a estratégias eficazes que os homens (Bailey Merz, Bonow et al. 2004), sendo o seu também prognóstico pior (Hayes, Long et al. 2004; Bailey Merz, Shaw et al. 2006). Não é apenas a taxa de mortalidade a um ano que é mais elevada nas mulheres, mas também a taxa de recorrência de EAM (Bailey Merz, Shaw et al. 2006).

Além disso, as implicações prognósticas variam consoante a síndrome clínica: na angina instável, a detecção de isquemia indica persistência ou recorrência de instabilidade e acarreta um prognóstico mais severo que a angina estável crónica. Já na angina microvascular, a detecção de isquemia não implica um risco aumentado de EAM ou morte súbita (Maseri 2004), excepto naquelas que mantêm sintomas persistentes e refractários de angina por vários anos (Johnson, Shaw et al. 2006).

Nas mulheres com evidência de doença obstrutiva coronária, as mais jovens com défice de estrogénio apresentam pior prognóstico quando comparadas com homens da mesma faixa etária, no que respeita ao prognóstico pós-EAM (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Shaw, Bailey Merz et al. 2006), particularmente as hipertensas (Gierach, Johnson et al. 2006;

Jacobs 2006). Já as mulheres mais velhas, frequentemente apresentam mais co-morbilidades, impotência funcional e tendência para ICC que influenciam o seu prognóstico de forma adversa pós-EAM ou revascularização miocárdica do que os homens (Bailey Merz, Bonow et al. 2004; Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Jacobs 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

As mulheres com angina recorrente e sem evidência angiográfica de doença obstrutiva, à época do estudo WISE, estavam relacionadas a prognóstico benigno. No entanto, estudos mais recentes revelam que a associação desta síndrome com SCA apresenta índices de mortalidade e taxas de re-enfarte relevantes. Adicionalmente, apurou-se também que 30% das mulheres sintomáticas sem doença obstrutiva desenvolvem DCI obstrutiva em 10 anos, fruto da evolução da disfunção endotelial (Shaw, Bugiardini et al. 2009).

A relação entre a disfunção endotelial e o prognóstico é mediada por factores relacionados com a extensão da doença aterosclerótica, que como se referiu, nas mulheres, ocorre principalmente com o progredir da disfunção do endotélio vascular. A hipertrigliceridemia crónica e a oxidação do colesterol-LDL reduzem de forma marcada a vasodilatação coronária endotélio-dependente e também a endotélio-independente, agravando o risco (Bailey Merz, Shaw et al. 2006).

Assim, a intervenção precoce na tentativa de restaurar a função endotelial em fases subclínicas, isto é, antes do desenvolvimento de aterosclerose avançada, terá implicações benéficas em termos prognósticos. Num ensaio clínico com 400 mulheres pós-menopausa hipertensas, a melhoria dos resultados na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial ( $> 10\%$ ), mostrou uma diminuição do risco cardiovascular de 7,3 vezes, quando comparado com as que haviam mostrado uma melhoria da dilatação  $\leq 10\%$  (Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Quyyumi 2006; Shaw, Bugiardini et al. 2009).

Quanto aos exames complementares de diagnóstico e estratégias a usar para seguimento, pode recorrer-se aos exames convencionais não invasivos como forma de prever

e precaver eventos adversos futuros: a determinação da capacidade funcional, a avaliação da função ventricular, da extensão e severidade das anormalidades da perfusão, da percentagem da obstrução provocada pelas placas, sem esquecer os marcadores inflamatórios (Bailey Merz, Shaw et al. 2006).

Segundo as perspectivas actuais, a SPECT e a ecocardiografia de *stress* mostram ter valor prognóstico, podendo ajudar a prever eventos clínicos (Shaw, Lewis et al. 2004; Johnson, Shaw et al. 2006; Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

O valor prognóstico da SPECT é semelhante em homens e mulheres com angina estável. Num estudo multicêntrico, um seguimento de três anos registou sobrevivências de 99 a 85% para 0 a 3 territórios vasculares com défices de perfusão, respectivamente (Shaw, Lewis et al. 2004; Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

Numa amostra de 2.476 mulheres submetidas a ecocardiografia de *stress*, a sobrevivência sem registo de eventos cardíacos foi de 97% entre as que apresentavam contractilidade miocárdica normal e de 88% entre as que apresentavam anormalidades induzidas pelo *stress* (Shaw, Lewis et al. 2004). Como forma de evidenciar a importância da tolerância ao exercício e da capacidade funcional como indicadores de risco (Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Handberg, Johnson et al. 2006; Shaw, Bailey Merz et al. 2006), num estudo abrangendo 4.234 mulheres, verifica-se que: nas mulheres sujeitas a ecocardiografia de *stress* induzido pelo exercício, as *taxas de sobrevivência aos cinco anos* são de 99,4%, 97,6% e 95% para mulheres sem isquemia, doença de um vaso e doença multivascular, respectivamente; já nas mulheres que tiveram de realizar DSE, as *taxas de mortalidade anuais* variam de  $\approx 1\%$  a 3% para isquemia em 0 a 3 territórios vasculares (Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

O risco relativo de morte ou de EAM não fatal é de cerca de dez vezes superior quando registado um risco elevado em ambos os exames (Bailey Merz, Shaw et al. 2006; Shaw, Bailey Merz et al. 2006).

Os níveis de PCR de alta sensibilidade podem ser preditivos de eventos coronários futuros, quer em doentes com SCA prévios, como em homens e mulheres de meia-idade sem evidência de doença coronária (Waters, Gordon et al. 2004). Uma vez que se acredita actualmente que a síndrome metabólica, factor extremamente preditivo de risco cardiovascular, apresente uma forte relação com processos inflamatórios crónicos subclínicos (Kip, Marroquin et al. 2004; Marroquin, Kip et al. 2004), os estudos mostram que em mulheres com síndrome metabólica e níveis elevados de PCR, o risco cardiovascular adverso é semelhante ao de mulheres diabéticas, o que indica também, o sinergismo entre os factores de risco neste sexo, sendo o prognóstico pior num contexto de multiplicidade dos mesmos (Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).

Tendo em conta os avanços e descobertas feitos ulteriormente, uma nova abordagem, associando os exames convencionais à detecção precoce de anormalidades do fluxo coronário, anomalias metabólicas e energéticas do músculo cardíaco (MRS e PET) e alterações da parede vascular (determinação da espessura da camada íntima/média carotídeas, dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e retinograma) poderá trazer benefícios não só em termos preventivos, como já foi referido neste trabalho, mas também em termos prognósticos (Bairey Merz, Shaw et al. 2006).

Em mulheres sem obstrução, a evidência de isquemia detectada por RM de perfusão e MRS é preditiva de mau prognóstico em termos cardiovasculares (Lerman and Sopko 2006; Quyyumi 2006; Doyle, Weinberg et al. 2010), com elevada morbidade e altas taxas de hospitalização devidas a dor cardíaca (Johnson, Shaw et al. 2004; Shaw, Lewis et al. 2004; Lerman and Sopko 2006; Shaw, Bairey Merz et al. 2006).



## Conclusão

Com este trabalho de revisão, *Doença Cardíaca Isquémica – Revisitar o Estudo WISE*, foi realizada uma redescoberta das particularidades fisiopatológicas, clínicas e diagnósticas do género feminino no contexto de isquemia miocárdica que influenciam a escassez de tratamentos direccionados para responder convenientemente a este problema, cada vez mais associado a morbilidade e mortalidade crescentes. Além de se mostrarem as contribuições para a compreensão da DCI nas mulheres que este estudo de referência fez, também se procedeu à análise das pesquisas realizadas no seu seguimento, na tentativa de responder às interrogações deixadas pelo estudo WISE.

Conclui-se que no sexo feminino, a DCI resulta de alterações funcionais da vascularização coronária específicas do género, aliadas a características particulares da própria estrutura dos vasos que facilitam a sua instituição. A isquemia decorre, assim, do efeito concomitante da idade, factores de risco (tradicional e novos) e ausência do efeito protector do estrogénio, que favorecem a disfunção endotelial dos vasos epicárdicos (precursor da formação e deposição de placas ateroscleróticas) e dos microvasos (doença microvascular limitadora do fluxo). Expõem-se ainda os exames a implementar para detectar estas situações precursoras e tornar o diagnóstico mais precoce e, finalmente, alerta-se para o valor da prevenção como a melhor arma para travar a sua evolução para condições mais graves, referindo ainda algumas opções terapêuticas que podem auxiliar neste processo.

Findo este trabalho, revela-se a importância de investigações futuras para que se tornem mais claros e inequívocos os caminhos que conduzem à DCI nas mulheres e a rede que estes formam, esclarecendo o modo como se interligam, e se encontrem formas cada vez mais precisas de os detectar. *There is no doubt that the investment in the WISE study was a wise move (Lerman and Sopko 2006).*

## Referências Bibliográficas

Adams, M. R., J. Robinson, et al. (1998). "Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis." J Am Coll Cardiol **32**(1): 123-127.

Bairey Merz, C. N. (2011). "Women and ischemic heart disease paradox and pathophysiology." JACC Cardiovasc Imaging **4**(1): 74-77.

Bairey Merz, C. N., L. J. Shaw, et al. (2006). "Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S21-29.

Bairey Merz, N., R. O. Bonow, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: executive summary." Circulation **109**(6): 805-807.

Diodati, J. G., N. Dakak, et al. (1998). "Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans." Circulation **98**(1): 17-24.

Doyle, M., A. Fuisz, et al. (2003). "The impact of myocardial flow reserve on the detection of coronary artery disease by perfusion imaging methods: an NHLBI WISE study." J Cardiovasc Magn Reson **5**(3): 475-485.

Doyle, M., N. Weinberg, et al. (2010). "Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study." JACC Cardiovasc Imaging **3**(10): 1030-1036.

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.

Gierach, G. L., B. D. Johnson, et al. (2006). "Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S50-58.

Handberg, E., B. D. Johnson, et al. (2006). "Impaired coronary vascular reactivity and functional capacity in women: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S44-49.

Hayes, S. N., T. Long, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 6: key messages about acute ischemic heart disease in women and recommendations for practice." Circulation **109**(6): e59-61.

Hurst, J. W., V. Fuster, et al. (2011). Hurst's the heart. New York, McGraw-Hill Medical.

Jacobs, A. K. (2006). "Women, ischemic heart disease, revascularization, and the gender gap: what are we missing?" J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S63-65.

Jacobs, A. K. (2009). "Coronary intervention in 2009: are women no different than men?" Circ Cardiovasc Interv **2**(1): 69-78.

Johnson, B. D., L. J. Shaw, et al. (2004). "Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)." Circulation **109**(24): 2993-2999.

Johnson, B. D., L. J. Shaw, et al. (2006). "Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study." Eur Heart J **27**(12): 1408-1415.

Khuddus, M. A., C. J. Pepine, et al. (2010). "An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)." J Interv Cardiol **23**(6): 511-519.

Kip, K. E., O. C. Marroquin, et al. (2004). "Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study." Circulation **109**(6): 706-713.

Lerman, A. and G. Sopko (2006). "Women and cardiovascular heart disease: clinical implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Are we smarter?" J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S59-62.

Leuzzi, C. and M. G. Modena (2010). "Coronary artery disease: clinical presentation, diagnosis and prognosis in women." Nutr Metab Cardiovasc Dis **20**(6): 426-435.

Lewis, J. F., L. Lin, et al. (1999). "Dobutamine stress echocardiography in women with chest pain. Pilot phase data from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)." J Am Coll Cardiol **33**(6): 1462-1468.

Longo, D. L. (2012). Harrison's principles of internal medicine. New York, McGraw-Hill.

Marroquin, O. C., K. E. Kip, et al. (2004). "Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation." Circulation **109**(6): 714-721.

Maseri, A. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: perspective: new frontiers in detection of ischemic heart disease in women." Circulation **109**(6): e62-63.

Mega, J. L., J. S. Hochman, et al. (2010). "Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36)." Circulation **121**(16): 1809-1817.

Mehta, P. K., P. Goykhman, et al. (2011). "Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease." JACC Cardiovasc Imaging **4**(5): 514-522.

Merz, C. N., S. F. Kelsey, et al. (1999). "The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report." J Am Coll Cardiol **33**(6): 1453-1461.

Nabel, E. G., H. P. Selker, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 3: diagnosis and treatment of acute cardiac ischemia: gender issues." Circulation **109**(6): e50-52.

Olson, M. B., S. F. Kelsey, et al. (2003). "Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study." Eur Heart J **24**(16): 1506-1514.

Pauly, D. F., B. D. Johnson, et al. (2011). "In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)." Am Heart J **162**(4): 678-684.

Pepine, C. J. (2006). "Ischemic heart disease in women." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S1-3.

Pepine, C. J., R. S. Balaban, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease." Circulation **109**(6): e44-46.

Pepine, C. J., R. A. Kerensky, et al. (2006). "Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S30-35.

Pepine, C. J., G. O. von Mering, et al. (2007). "Phytoestrogens and coronary microvascular function in women with suspected myocardial ischemia: a report from the

Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study." J Womens Health (Larchmt) **16**(4): 481-488.

Quyyumi, A. A. (2006). "Women and ischemic heart disease: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S66-71.

Quyyumi, A. A., N. Dakak, et al. (1995). "Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis." J Clin Invest **95**(4): 1747-1755.

Redberg, R. F., R. O. Cannon, 3rd, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 2: stable ischemia: pathophysiology and gender differences." Circulation **109**(6): e47-49.

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.

Reis, S. E., R. Holubkov, et al. (1999). "Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study." J Am Coll Cardiol **33**(6): 1469-1475.

Rutledge, T., V. Vaccarino, et al. (2009). "Depression and cardiovascular health care costs among women with suspected myocardial ischemia: prospective results from the WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study." J Am Coll Cardiol **53**(2): 176-183.

Selvanayagam, J. (2008). "Women with chest pain: expanding the diagnostic armamentarium." JACC Cardiovasc Imaging **1**(4): 446-449.

Shaw, L. J., C. N. Bairey Merz, et al. (2006). "Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies." J Am Coll Cardiol **47**(3 Suppl): S4-S20.

Shaw, L. J., R. Bugiardini, et al. (2009). "Women and ischemic heart disease: evolving knowledge." J Am Coll Cardiol **54**(17): 1561-1575.

Shaw, L. J., J. F. Lewis, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 5: gender-related risk factors for ischemic heart disease." Circulation **109**(6): e56-58.

Shu, W., W. Lei, et al. (2007). "Recent development of ischaemic heart disease in sex difference." Postgrad Med J **83**(978): 240-243.

Truffa, A. A., L. K. Newby, et al. (2011). "Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina." Vasc Health Risk Manag **7**: 535-539.

Tziomalos, K., A. I. Kakafika, et al. (2009). "The role of statins for the primary and secondary prevention of coronary heart disease in women." Curr Pharm Des **15**(10): 1054-1062.

Vaccarino, V., B. D. Johnson, et al. (2007). "Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study." J Am Coll Cardiol **50**(21): 2044-2050.



Waters, D. D., D. Gordon, et al. (2004). "Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002 : Section 4: lessons from hormone replacement trials." Circulation **109**(6): e53-55.

Wessel, T. R., C. B. Arant, et al. (2007). "Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)." Clin Cardiol **30**(2): 69-74.