



AS PARTICULARIDADES DA INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA PELO TESTE DE EXERCÍCIO NA MULHER

THE PARTICULARITIES OF THE INVESTIGATION OF CORONARY ARTERY DISEASE BY THE EXERCISE TESTING IN WOMEN

Milena dos Santos Barros Campos^{1,5}, Susimeire Buglia^{2,5}, Adriana Pinto Bellini Miola^{3,5},
Cléa Simone Sabino de Souza Colombo^{4,5}

1. Médica Especialista em Cardiologia do Serviço de Ergometria e Teste Cardiopulmonar de Exercício do Hospital São Lucas, Aracaju, SE, Brasil
2. Médica Especialista em Cardiologia da Seção de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Serviço de Ergometria do HCor - Hospital do Coração, São Paulo, SP, Brasil
3. Médica Especialista em Cardiologia do Serviço de Ergometria e Teste de Exercício e Teste Cardiopulmonar de Exercício, São José do Rio Preto, SP, Brasil
4. Médica Especialista em Cardiologia e Medicina Esportiva da Clínica Integrada de Medicina do Esporte Sportscardio e do HCor - Hospital do Coração, São Paulo, SP, Brasil
5. Comissão DERC Mulher, Brasil

Autor-correspondente:

Milena dos Santos Barros Campos
R. Cel. Stanley da Silveira, 33 - 49015-400
- São José, Aracaju, SE, Brasil
millybarros@cardiol.br

Recebido em 25/04/2019

Aceito em 29/04/2019

DOI: 10.29327/22487.25.2-3

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morbidade e mortalidade nas mulheres. Um dos fatores que dificulta o reconhecimento precoce da DAC é a manifestação clínica, uma vez que os sintomas no gênero feminino são mais atípicos, podendo aparecer como náusea, dispneia, fadiga, desconforto epigástrico, dor na região dorsal, cervical ou mandibular. As mulheres apresentam frequentemente DAC não obstrutiva associada à disfunção microvascular ou endotelial ou outras alterações cardiovasculares, que reduzem a acurácia dos exames não invasivos. O teste de exercício (TE), um dos mais utilizados no diagnóstico da isquemia miocárdica, apresenta baixo valor preditivo positivo no diagnóstico de DAC nas mulheres. Algumas explicações para a menor acurácia do TE são: baixa amplitude eletrocardiográfica pela presença de mamas volumosas, influência autonômica e hormonal, níveis menores de hemoglobina, tamanho menor das artérias coronárias, maior prevalência de doença coronariana uniarterial, aumento inapropriado de catecolaminas ao esforço e o estrogênio. As diretrizes recomendam indicar o TE nas mulheres com risco intermediário, eletrocardiograma de base normal e condição aeróbica superior a 5 MET, para melhorar acurácia do método. Algumas variáveis podem também contribuir no valor prognóstico do exame, como: o escore de Duke (adaptado para mulher) a capacidade de exercício, o índice cronotrópico e a recuperação da frequência cardíaca. Entender as diferenças específicas do comportamento da DAC na mulher, desde a fisiopatologia, apresentação clínica e procedimentos diagnósticos, é fundamental para a detecção precoce da doença, instituição do tratamento adequado e consequentemente, redução da mortalidade.

Palavras-chave: Doença das Coronárias; Isquemia Miocárdica; Mulheres; Teste de Esforço.

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) is the main cause of morbidity and mortality in women. One of the factors that hinders the early recognition of CAD is the clinical manifestation, since the symptoms are more atypical, and may appear as nausea, dyspnea, fatigue, epigastric discomfort, pain in dorsal, cervical or mandibular region. Women often have non-obstructive CAD associated with microvascular or endothelial dysfunction or other cardiovascular changes, which reduce the accuracy of noninvasive tests. Exercise testing (ET), one of the most used in the diagnosis of myocardial ischemia, has a low positive predictive value in the diagnosis of CAD in women. Some reasons for

lower accuracy of the ET are: low electrocardiographic amplitude due to large breasts, autonomic and hormonal influences, lower levels of hemoglobin, smaller size of coronary arteries, higher prevalence of uniarterial coronary disease, inappropriate increase of catecholamines to effort and estrogen levels. Guidelines recommend indicating ET in women with intermediate risk, normal baseline electrocardiogram and aerobic condition greater than 5 MET, to improve accuracy of the method. Some variables may also contribute to improve prognostic value, such as: Duke score (adapted for women), exercise capacity, chronotropic index and heart rate recovery. Understanding the specific differences in the behavior of CAD in women, from the pathophysiology, clinical presentation and diagnostic procedures, must be fundamental for early detection of disease, to establish adequate treatment and, consequently, reduction of mortality.

Keywords: Coronary Artery Disease; Myocardial Ischemia; Women; Exercise Testing.

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em mulheres, sendo a doença isquêmica, a maior responsável.¹ O reconhecimento, diagnóstico e manejo da doença arterial coronariana (DAC) é subótimo, geralmente as mulheres são subdiagnosticadas e subtratadas, o que corrobora para eventos adversos.

Comparando com os homens, as mulheres apresentam mais síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST e DAC não obstrutiva. As mulheres estão mais propensas a mecanismos fisiopatológicos não usuais da DAC, como a dissecação e o espasmo das artérias coronárias.² É comum a coexistência de DAC não obstrutiva com a disfunção microvascular ou endotelial, espasmo microvascular ou de vasos epicárdicos e ponte miocárdica, o que pode diminuir a acurácia dos exames diagnósticos não invasivos.³

A manifestação clínica se apresenta de forma diferente entre os gêneros, as mulheres sentem mais dor com características mais atípicas, podendo aparecer como náusea, dispneia, fadiga, desconforto epigástrico, dor na região dorsal, cervical ou mandibular, o que pode diminuir a probabilidade pré-teste para DAC,⁴ dificultando o diagnóstico adequado. No estudo WISE, o tipo de angina, típica ou atípica, não discriminou a presença de DAC obstrutiva em mulheres submetidas à angiocoronariografia.⁵

A avaliação não invasiva da DAC é desafiadora, em virtude das limitações de cada método funcional.⁶ Segundo as diretrizes da American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA),⁷ o teste de exercício (TE) deve ser indicado para avaliação de DAC em mulheres com risco intermediário, eletrocardiograma (ECG) de base normal e condição aeróbica superior a 5 MET. Esta indicação baseia-se principalmente no fato de que o TE tem valor preditivo negativo (VPN) similar em mulheres e homens (78% e 81%, respectivamente). É um exame não invasivo, de baixo custo e, portanto, considerado

para avaliação de triagem, além de fornecer informações adicionais de prognóstico, como capacidade funcional, resposta cronotrópica e recuperação da frequência cardíaca (FC).

No estudo WOMEN (What is the Optimal Method for ischemia Evaluation in Women?), as mulheres com dor torácica, ECG normal, capacidade de exercício superior a 5 MET, e probabilidade pré-teste de intermediária a alta para DAC, foram submetidas ao TE ou à cintilografia miocárdica de perfusão. A taxa de eventos em dois anos após um TE ou cintilografia negativos para isquemia foi similar, ratificando o uso do TE como estratégia inicial na investigação de DAC em mulheres sintomáticas.⁸

A depressão do segmento ST é menos acurada nas mulheres, a sensibilidade e especificidade da depressão do segmento ST para DAC significativa é respectivamente 62% e 68%, com valor preditivo positivo (VPP) em torno de 47%.⁹ No estudo WISE, na pesquisa de investigação de isquemia miocárdica, 50% das mulheres submetidas à angiocoronariografia eram portadoras de DAC não obstrutiva ou não tinham placa aterosclerótica.⁵

Um estudo publicado em 2018, que utilizou angiotomografia coronariana, considerando estenose coronariana superior a 70%, o TE demonstrou VPP de 7,1% e VPN de 94,9% para o diagnóstico da DAC. Este trabalho, por ter incluído mulheres com baixa probabilidade pré-teste para DAC, apresentou um VPP muito baixo. Outro dado importante foi a média atingida no TE de $5,4 \pm 1,6$ MET (1,6-12,8), sendo que algumas mulheres apresentaram condição aeróbica abaixo da preconizada para a realização do TE como método de triagem.¹⁰

As diretrizes têm destacado a importância da avaliação clínica da probabilidade pré-teste para a escolha do exame adequado na investigação de isquemia miocárdica, valorizando principalmente a idade e o tipo de dor torácica (figura 1).¹¹

A idade é fator preditor da DAC, sendo que já foi demonstrado que o VPP do TE aumenta para próximo de 70% em mulheres

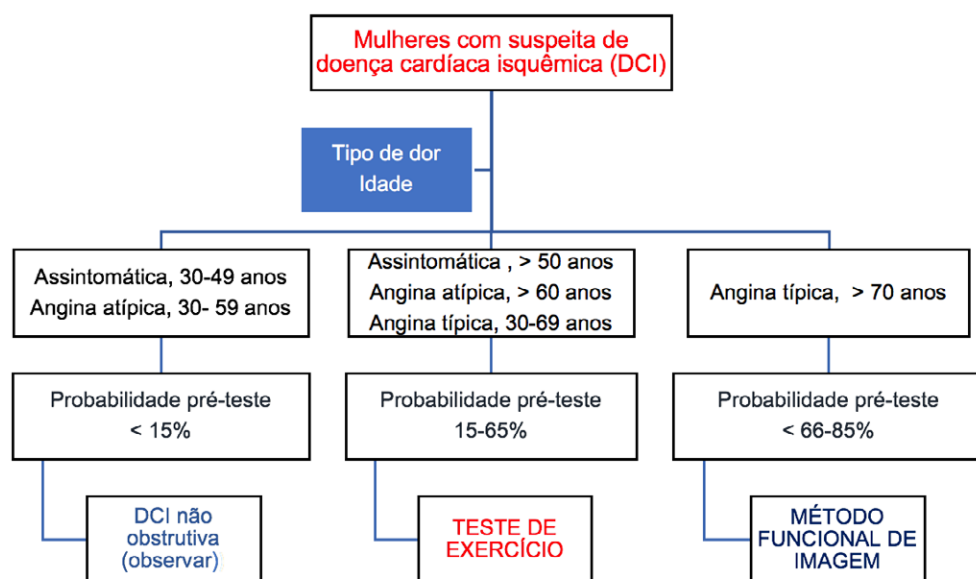


Figura 1. Manejo diagnóstico inicial de mulheres com suspeita de doença cardíaca isquêmica (DCI) de acordo com a probabilidade pré-teste clínica.

com 65 anos ou mais. Na idade jovem (35-50 anos) ou intermediária (51-65 anos) houve melhora da acurácia se a depressão do segmento ST atingisse 2 mm ou mais e/ou se o infradesnívelamento do segmento ST mantivesse no período de recuperação, geralmente por três minutos ou mais.¹²

Fitzgerald e colaboradores avaliaram os fatores predisponentes de resultado falso positivo no TE e as principais foram hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda no ECG, DAC prévia e o gênero feminino.¹³ Algumas explicações para menor acurácia do TE em mulheres são propostas. Uma delas é a baixa amplitude eletrocardiográfica, sobretudo nas mulheres com mamas volumosas, o que dificulta uma boa interpretação do segmento ST ao esforço.¹⁴ Outros fatores podem interferir no resultado, como: influência autonômica e hormonal, níveis menores de hemoglobina, tamanho menor das artérias coronárias, maior prevalência de DAC uniarterial, aumento inapropriado de catecolaminas ao esforço e o estrogênio, que apresenta similaridade molecular ao digital, podem provocar semelhantes depressões do segmento ST, consequentemente, resultado falso-positivo.^{4,15} Em geral, o sexo feminino apresenta menor desempenho ao exercício, com maior dificuldade para atingir o esforço máximo e provocar menor indução de angina.¹⁶

O infradesnívelamento do segmento ST de morfologia ascendente correlaciona-se geralmente com lesões menos graves, mas a sua inclusão na avaliação de isquemia miocárdica permite aumentar a sensibilidade do TE.¹⁷ Buscando melhorar

a acurácia, atribuiu-se o valor superior a 2 mm para as mulheres e homens de baixo risco.¹⁸

Algumas ferramentas são propostas para aumentar o VPP do TE, como o escore de Duke (ED), que agrega além do sintoma e infradesnívelamento do segmento ST, o tempo de exercício. É calculado pela seguinte equação: tempo de exercício em minutos – (5 x depressão do segmento ST em mm) – (4 x índice de angina) [0=nenhuma, 1 = dor torácica não limitante, 2 = dor torácica limitante]. Sendo dividido em categorias de baixo ($\geq +5$) a alto risco (≤ -11).¹⁹ Este escore pode identificar, após o exame, as mulheres com intermediário ou alto risco que devem prosseguir sua investigação

diagnóstica com outra prova funcional com método de imagem associado ou anatômica.²⁰ O ED estima a mortalidade anual nas mulheres de 0,25% e 5%, respectivamente, para o escore $\geq +5$ e ≤ -11 . Alexander e colaboradores demonstraram que a classificação do ED deveria ser diferente nas mulheres, ou seja, o valor ≤ -11 seria médio risco, entre 5 a -11 (baixo risco) e $\geq +5$ (muito baixo risco), em virtude da menor prevalência da DAC, 32% em relação aos 72% no gênero masculino.²¹

Na população assintomática, o ED não acrescentou valor em relação à capacidade de exercício. Já havia sido demonstrado que o risco de morte em mulheres assintomáticas que atingiram uma capacidade de exercício menor que 85% do previsto para a idade era o dobro.²²

Estudos mostram relação inversa entre capacidade de exercício e DAC, ou seja, quem tem menor condição aeróbica tem maior chance de eventos coronarianos.²³ Mulheres que não atingem 5 MET ao TE ou não ultrapassam o primeiro estágio de Bruce, têm maior risco.²⁴

Numa coorte de 20 anos de seguimento, com 2.994 pacientes, a baixa capacidade de exercício, recuperação da frequência cardíaca alterada (RFCA) e a incapacidade de atingir a FC alvo (incapacidade de atingir 90% da FC máxima), se mostraram como variáveis independentes, associadas com aumento da mortalidade cardiovascular e geral.²⁵

A incompetência cronotrópica, mais comum nas mulheres, sugere disfunção autonômica, é marcador de risco de morte

por todas as causas e de eventos coronarianos futuros. É considerado anormal quando o índice cronotrópico ao esforço máximo for menor que 0,80.^{26,27}

A RCFA, ou seja, a não redução de mais de 12 batimentos no primeiro minuto após o término do exercício, representa também uma ferramenta da avaliação do sistema nervoso autônomo, particularmente o parassimpático. Alguns trabalhos vêm demonstrando relação entre RCFA e gravidade da DAC. Emren e colaboradores demonstraram que RCFA é preditor independente de escore SYNTAX alto em pacientes com DAC em ambos os sexos.²⁸

Alguns estudos buscam avaliar variáveis pré-teste para aumentar a acurácia do TE. Lamont e colaboradores identificaram o índice de massa corpórea, níveis altos de glicemia, colesterol HDL baixo e o uso de medicações cardiovasculares, como marcadores de risco para DAC.²⁹

Não se deve esquecer que o uso de antidepressivos é maior nas mulheres, e alguns, como os tricíclicos, podem provocar alterações do segmento ST e aumentar a possibilidade de teste falso-positivo. Já o uso de benzodiazepínicos provoca efeito vasodilatador coronariano semelhante aos nitratos, podendo dificultar o diagnóstico de isquemia miocárdica, elevando a taxa de falso-negativo.^{30,31}

Assim, o TE pode ser indicado como exame inicial para as mulheres sintomáticas com risco de DAC, preferencialmente, com probabilidade pré-teste intermediária, ECG de repouso normal e capazes de atingir o exercício máximo. Adicionar a análise de variáveis que agregam valor prognóstico ao teste é importante para aumentar o seu poder diagnóstico no cenário da DAC.

REFERÊNCIAS:

- Gholizadeh L, Davidson P. More similarities than differences: an international comparison of CVD mortality and risk factors in women. *Health Care Women Int* 2008; 29:3-22.
- Mehta L, Beckie T, DeVon H, Grines C, Krumholz H, Johnson M, et al. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:916-947.
- Shaw L, Shaw R, Merz C, Brindis R, Klein L, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117(14):1787-801.
- Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J* 2008; 29(6):707-17.
- Shaw L, Merz C, Pepine C, Reis S, Bittner V, Kelsey S, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(3):4S-20S.
- Chamsi-Pasha M, Kurrelmeyer K. Noninvasive Evaluation of symptomatic women with suspected coronary artery disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017; 13(4):193-200.
- Mieres J, Gulati M, Merz C, Berman S, Gerber C, Hayes N, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130(4):350-79.
- Shaw L, Mieres J, Hendel R, Boden W, Gulati M, Veledar E, et al. WOMEN Trial Investigators. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011; 124:1239-1249.
- Dolor R, Patel M, Melloni C, Chatterjee R, McBroom A, Musty M, et al. Noninvasive technologies for the diagnosis of coronary artery disease in women. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality 2012.
- Knol R, Kan H, Wondergem M, Cornel J, Umans V, Van Der Ploeg T, et al. Exercise electrocardiogram neither predicts nor excludes coronary artery disease in women with low to intermediate risk. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27(4):476-484.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003.
- Levisman J, Aspry K, Amsterdam E. Improving the positive predictive value of exercise testing in women for Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(11):1619-22.
- Fitzgerald B, Scalia W, Scalia G. Female false positive stress testing – fact or fiction? *Heart, Lung and Circulation* 2018; 1-7.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
- Acampa W, Assante R, Zampella E. The role of treadmill exercise testing in women. *J Nucl Cardiol* 2016; 23(5):991-996.
- Alexander K, Shaw L, Shaw L, Delong E, Mark D, Peterson E. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(6):1657-1664.
- Polizos G, Ellestad M. The value of upsloping ST depression in diagnosing myocardial ischemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11(3):237-240.
- Meneghelo R, Araújo C, Stein R, Mastrocola L, Albuquerque P, Serra S, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5 supl.1):1-26.
- Mark D, Hlatky M, Harrell F Jr, Lee K, Califf R, Pryor D. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:793-800.
- Shaw L, Tandon S, Rosen S, Mieres J. Evaluation of Suspected Ischemic Heart Disease in Symptomatic Women. *Canadian Journal of Cardiology* 2013; 1-9.
- Alexander K, Shaw L, Delong E, Mark D, Peterson E. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1657-64.
- Gulati M, Arnsdorf M, Shaw L, Pandey D, Thisted R, Lauderdale D, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in asymptomatic women. *Am J Cardiol* 2005; 96(3):369-75.
- Gulati M, Pandey D, Arnsdorf M, Lauderdale D, Thisted R, Wicklund R, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: The St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003; 108:1554-9.
- Gulati M, Black H, Shaw L, Arnsdorf M, Merz C, Lauer M, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 468-75.
- Mora S, Redberg R, Cui Y, Whiteman M, Flaws J, Sharrett A, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: A 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003; 290(12):1600-7.
- Daugherty S, Magid D, Kikla J, Hokanson J, Baxter J, Ross CA, et al. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J* 2011; 161(5):908-914.
- Gulati M, Shaw L, Thisted R, Black H, Merz C, Arnsdorf M, et al. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: The St. James Women Take Heart Project. *Circulation* 2010; 122:130-7.
- Volkan S, Gediz R, enöz O, Karagöz U, im ek EÇ, Levent F, et al. Decreased heart rate recovery may predict a high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Bosn J Basic Med Sci* 2019;19(1):109-115
- Lamont L, Bobb J, Blissmer B, Desai V. Pretest variables that improve the predictive value of exercise testing in women. *J Sports Med Phys Fitness* 2015; 55(12):1578-83.
- Gheshlaghi F, Mehrizi M, Yaraghi A, Sabzghabae A, Soltaninejad F, Eizadi-Mood N. ST-T segment changes in patients with tricyclic antidepressant poisoning. *J Res Pharm Pract* 2013; 2(3):110-113.
- Rossetti E, Fragasso G, Xuereb R, Xuereb M, Margonato A, Chierchia S. Antiischemic effects of intravenous diazepam in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(1):55-8.