

A Doença Isquêmica na Mulher Além da Aterosclerose

Ischemic Disease in Women Beyond Atherosclerosis

Adriana Soares Xavier de Brito^{1,2}, Milena dos Santos Barros Campos^{2,3}, Rica Dodo Delmar Buchler^{4,5},
Susimeire Buglia^{4,6}, Danielle Batista Leite⁷, Roberta Helena Fernandes Feitosa⁸

1. Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
2. Hospital Copa Star Rede D'Or/São Luiz e CDPI-MDX, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
3. Clínica Cardioativ, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
4. Instituto Dante Pazzanese, São Paulo, SP - Brasil
5. Salomão Zoppi Diagnósticos, São Paulo, SP - Brasil
6. Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP - Brasil
7. Real Hospital Português, Recife, PE - Brasil
8. Hospital Órion de Goiânia, Goiânia, GO - Brasil

Correspondência:

Adriana Soares Xavier de Brito
Praça Tele Santana, 85/503, CEP
22793-298, Barra da Tijuca, Rio de
Janeiro, RJ - Brasil

adrijaes@hotmai.com

Recebido em 21/02/2020

Aceito em 13/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.29327/22487.26.1-7>

Resumo

As doenças cardíacas isquêmicas são uma das principais causas globais de morbidade e morte prematura e as diretrizes para o diagnóstico e tratamento são predominantemente moldadas pela carga da placa aterosclerótica da doença arterial coronária (DAC) epicárdica. Entretanto, estudos recentes têm reportado os diversos espectros e etiopatogenia da DAC crônica, incluindo além da aterosclerose, os distúrbios da vasculatura coronariana, como a angina microvascular e vasospástica.

A isquemia sem DAC obstrutiva é cada vez mais reconhecida e pode ser causada por prejuízos transitórios e/ou sustentados na perfusão miocárdica que pode ser estrutural e/ou funcional, envolver a artéria coronária e/ou sua microcirculação. Pacientes com sinais e sintomas de isquemia, sem DAC obstrutiva representam um desafio para o diagnóstico e tratamento.

Além disso, vale ainda ressaltar as diferenças observadas entre os gêneros, pois a cardiopatia coronariana epicárdica ocorre com mais frequência nos homens, enquanto os distúrbios funcionais (angina microvascular e vasospástica) são mais comuns em mulheres e muitas vezes não diagnosticados e não tratados de forma apropriada.

Nesse caso clínico, o diagnóstico de isquemia miocárdica sem DAC epicárdica obstrutiva motivou a mudança dos hábitos de vida e incremento na terapêutica cardiovascular que foram extremamente importantes na melhoria da qualidade de vida da paciente e redução da carga isquêmica observada na cintilografia de perfusão miocárdica.

Palavras-chave: Angina Microvascular; Doença Coronária na Mulher; Cintilografia de Perfusão Miocárdica.

Abstract

Ischemic heart disease is a major global cause of morbidity and premature death and guidelines for diagnosis and treatment are predominantly shaped by the atherosclerotic plaque burden of epicardial coronary artery disease (CAD). However, recent studies have reported the diverse spectra and etiopathogenesis of chronic CAD, including in addition to atherosclerosis, coronary vasculature disorders, such as microvascular and vasospastic angina.

Ischemia without obstructive CAD is increasingly recognized and can be caused by transient and/or sustained damage in myocardial perfusion, which can be structural and/or functional, involve the coronary artery and/or its microcirculation. Patients with symptoms and signs of ischemia, without obstructive CAD present a challenge for diagnosis and treatment.

In addition, it is worth mentioning the differences observed between genders, as epicardial coronary heart disease occurs more frequently in men, while functional disorders (microvascular and vasospastic angina) are more common in women and are often undiagnosed and untreated.

In this clinical case, the diagnosis of myocardial ischemia without obstructive epicardial CAD motivated a change in lifestyle and an increase in cardiovascular therapy, extremely important in improving the patient's quality of life and reducing the ischemic burden observed in myocardial perfusion scintigraphy.

Keywords: Microvascular Angina; Coronary Disease in Women; Myocardial Perfusion Scintigraphy.

Caso Clínico

MCT, sexo feminino, 73 anos, sedentária, portadora de obesidade grau III (IMC 35 kg/m²), hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e dislipidemia. Procurou o clínico com queixas de palpitações, desconforto precordial opressivo associado a cansaço aos pequenos esforços e picos hipertensivos. Realizou eletrocardiograma: ritmo de fibrilação atrial, alterações difusas e inespecíficas da repolarização ventricular e ecocardiograma que revelou aumento do átrio esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda concêntrica leve, disfunção sistólica global leve do ventrículo esquerdo e hipocinesia anterior. Estava em

tratamento com losartana 50mg/dia. Foi encaminhada para pesquisa de isquemia através da cintilografia miocárdica de repouso e estresse farmacológico com vasodilatador, que revelou uma área significativa de hipoperfusão reversível sugestiva de isquemia nas paredes anterior, ântero-septal e inferior apical (figura 1A).

Submetida a coronariografia que demonstrou artérias coronárias sem lesões obstrutivas. Foi iniciada anticoagulação com dabigatrana, hipolipemiante (rosuvastatina), e trocada terapia anti-hipertensiva para olmesartana, anlodipina e hidroclorotiazida. A paciente também foi incentivada a realizar mudanças

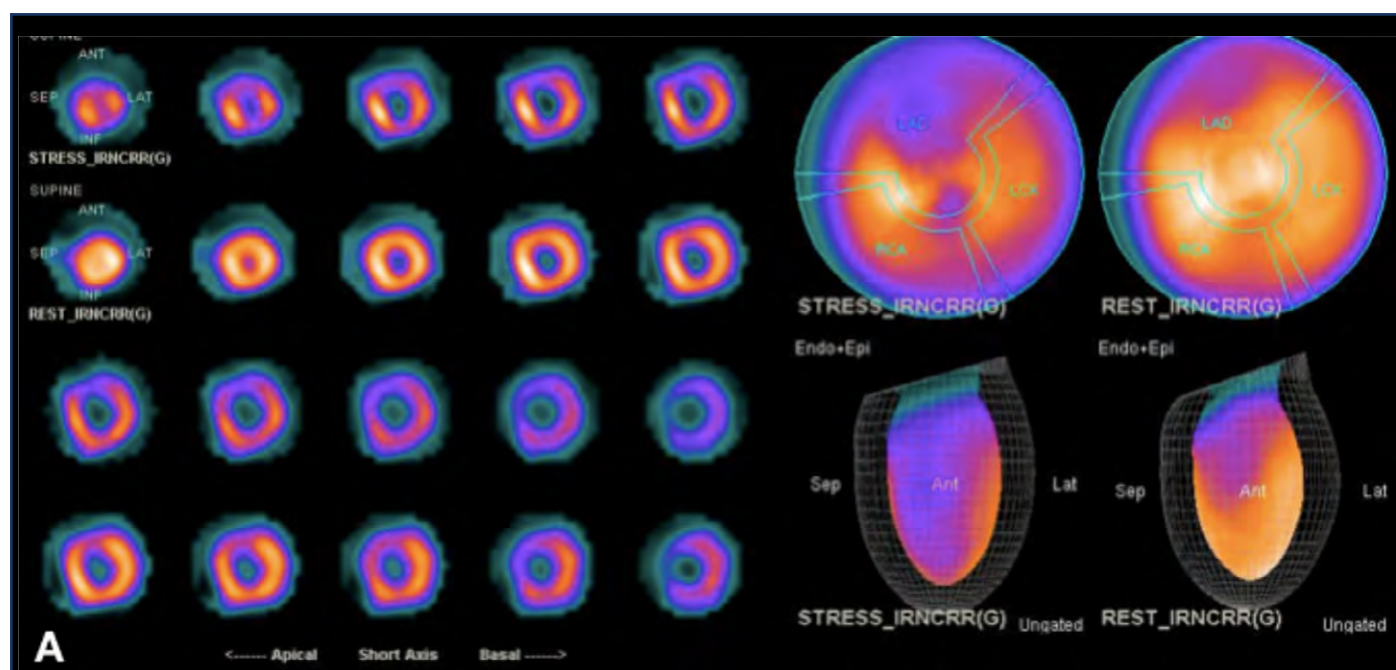


Figura 1A. Cintilografia de perfusão miocárdica com tecnécio-99m sestamibi em repouso e estresse farmacológico: (A) Observa-se defeito de perfusão reversível sugestivo de isquemia nas paredes anterior, ântero-septal e inferior apical do ventrículo esquerdo.

dos hábitos de vida, com um programa de exercícios supervisionados, dieta hipocalórica e perda ponderal. Evoluiu com melhora expressiva dos sintomas. Realizou nova cintilografia dez meses após a mudança terapêutica. O exame demonstrou redução da área de hipoperfusão do radiotraçador, sem evidências de isquemia e incremento na função ventricular esquerda (figura 1B).

Discussão

O modelo usual para o diagnóstico e tratamento da doença isquêmica do miocárdio baseia-se na identificação de DAC em pacientes sintomáticos, e, embora a obstrução por aterosclerose seja a causa mais comum de isquemia miocárdica, aproximadamente dois terços das mulheres e um terço dos homens com angina estável não apresentam DAC obstrutiva (lesões >50%) na angiografia.^{1,2}

Nas últimas duas décadas, tornou-se cada vez mais claro que uma grande proporção dos indivíduos, predominantemente mulheres, têm distúrbios vasomotores coronários (angina vasoespástica) ou disfunção microvascular.

As condições predisponentes incluem os fatores de risco tradicionais para aterosclerose, como diabetes,

tabagismo e hipertensão arterial; Acredita-se também que outros fatores, como a deficiência de estrogênio, a resistência à insulina, a disfunção autonômica e a inflamação crônica também possam estar implicados.^{3,4}

A isquemia demonstrável com artérias coronárias normais (INOCA) é um termo recente usado para descrever subconjuntos de pacientes sem DAC obstrutiva, porém isso não distingue a etiologia, nem envolve avaliação direta da microvasculatura.⁵

É provável que a disfunção microvascular seja uma consequência de aspectos estruturais e funcionais alterados da microcirculação. Anormalidades funcionais podem resultar de constrição microvascular ou dilatação reduzida devido ao comprometimento da liberação de substâncias vasoativas dependentes ou independentes do endotélio. O relaxamento celular prejudicado das células musculares lisas, secundário a condições patológicas, pode mediar a disfunção microvascular não dependente do endotélio.³⁻⁶

As diversas apresentações de dor no peito persistentes e recorrentes em mulheres são um grande problema clínico. Isso não apenas afeta o prognóstico, mas também contribui para a ansiedade de não ter um diagnóstico claro e interfere diretamente na qualidade

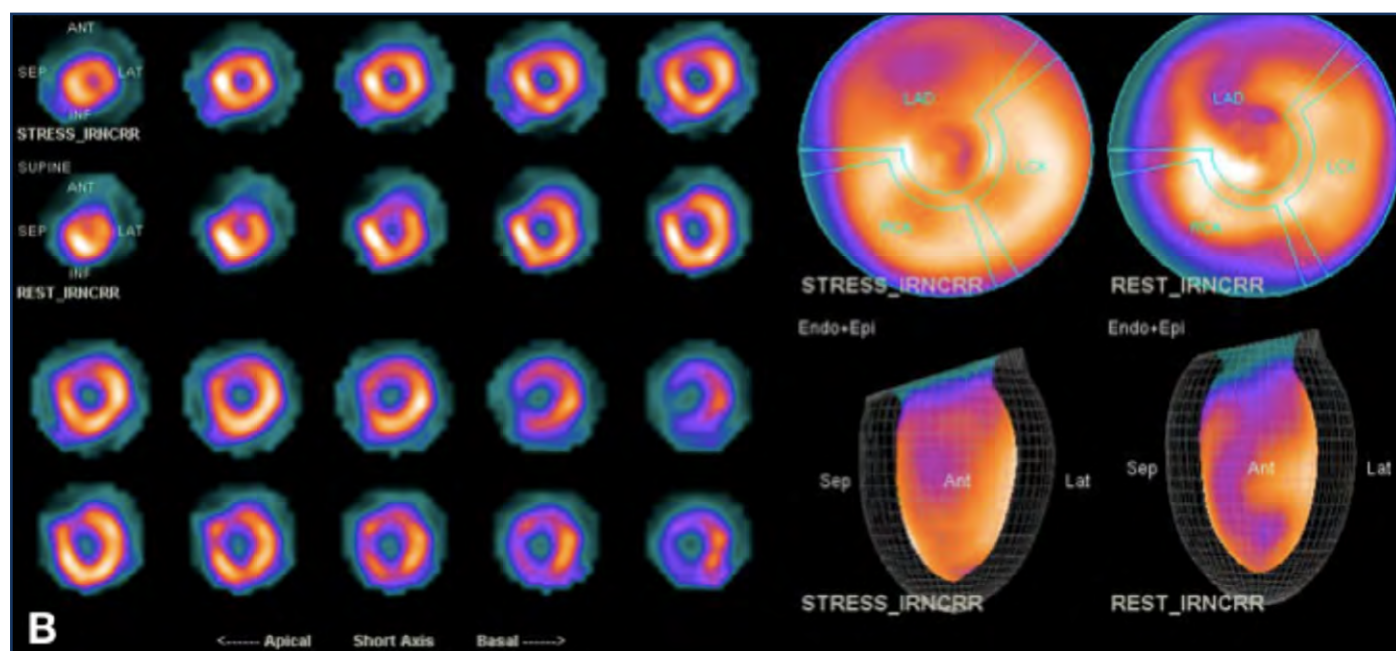


Figura 1B. Exame realizado dez meses após início da terapêutica demonstrando redução significativa da área de hipoperfusão do radiotraçador comparada ao exame anterior.

de vida.⁷ Vale ressaltar que a presença de isquemia sem artérias coronárias obstrutivas está associada a desfechos cardiovasculares adversos, apesar da ausência de estenose epicárdica anatômica.⁸

As mulheres também têm maior probabilidade de apresentar infarto do miocárdio sem DAC obstrutiva (MINOCA).⁹ Dados de mais de 750 hospitais nos Estados Unidos de 2007 a 2014 indicam que o MINOCA ocorre em 10,5% das mulheres com disfunção microvascular comparado com 3,4% dos homens.¹⁰

Nos pacientes com ou sem DAC obstrutiva, a disfunção microvascular é um preditor independente de risco aumentado de eventos cardiovasculares a longo prazo. No estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE), as mulheres com reserva de fluxo coronariano anormal apresentaram um risco aumentado de eventos cardiovasculares durante o período de acompanhamento de 6 anos.¹¹

No entanto, esses pacientes permanecem subdiagnosticados e subtratados, em parte porque nossos algoritmos de diagnóstico e terapêuticos concentraram-se na detecção e tratamento da DAC obstrutiva.

Os métodos atuais de avaliação da microcirculação coronariana são baseados na quantificação do fluxo sanguíneo coronariano em resposta a estímulos vasoativos e na avaliação angiográfica do 'blush miocárdico'. Todos os métodos avaliam o "status" funcional da microcirculação coronariana por índices de fluxo sanguíneo, uma vez que a visualização da microcirculação usando as técnicas atuais ainda não é possível. Testes não invasivos, incluindo a avaliação da reserva de fluxo coronário pela tomografia por emissão de pósitrons (PET), várias técnicas e medidas baseadas em ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca foram validados e utilizados para avaliar a disfunção microvascular. Apesar do trabalho contínuo com ferramentas não invasivas, os testes invasivos continuam sendo o padrão-ouro, medindo a reserva de fluxo coronariano em resposta à adenosina e acetilcolina com um cateter Doppler intracoronariano.¹²

Não somente o diagnóstico, mas o tratamento também é desafiador. As evidências científicas para o tratamento da disfunção microvascular ainda são escassas. Na presença de causas secundárias, o tratamento se concentra na otimização da

patologia subjacente. Para pacientes com disfunção microvascular primária, o tratamento inclui medicamentos para alívio dos sintomas e controle dos fatores de risco cardiovasculares. Pequenos estudos demonstraram diminuição da frequência de angina em pacientes com disfunção microvascular tratados com betabloqueadores. Os bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos foram avaliados nesses pacientes com resultados inconsistentes.¹³ Mais recentemente foi avaliado o medicamento antianginoso *Ranolazina* para disfunção microvascular. O mecanismo de ação não é muito claro, e os resultados dos estudos são conflitantes. Metha e col. demonstraram em um estudo piloto que a *Ranolazina*, comparada ao placebo, aliviou os episódios anginosos e aumentou a capacidade de exercício nesses pacientes.¹⁴ No entanto, esse mesmo grupo, através de um grande estudo recente randomizado de duas semanas de *Ranolazina versus* placebo, não encontrou diferença nos sintomas ou na reserva de perfusão do miocárdio.¹⁵

Considerações Finais

Mulheres com sintomas estáveis ou agudos de isquemia são menos propensas a apresentar DAC epicárdica obstrutiva devido à aterosclerose quando comparadas aos homens. As causas alternativas de isquemia miocárdica podem ser mediadas por alterações na estrutura vascular coronariana. Esse caso ilustra bem as alterações na perfusão miocárdica de uma mulher, sem DAC obstrutiva, e a importância do tratamento pleno, incluindo as modificações no estilo de vida, proporcionando alívio dos sintomas anginosos e incremento na qualidade de vida.

Esforços contínuos, com uso de ferramentas avançadas de diagnóstico ajudarão a estabelecer as bases para uma melhor compreensão e o desenvolvimento de novos tratamentos direcionados para essas importantes entidades clínicas.

Potencial Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências:

1. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. 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*. 2001; 141 (5): 735-41. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.114198>.
2. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable Angina Pectoris With no Obstructive Coronary Artery Disease is Associated with Increased Risks of Major Adverse Cardiovascular Events. *Eur Heart J*. 2012; 33 (6): 734-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>.
3. Ahmed B. New insights into the Pathophysiology, Classification, and Diagnosis of Coronary Microvascular Dysfunction. *Coron Artery Dis*. 2014; 25 (5): 439-49. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000119>.
4. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction: An Update. *Eur Heart J*. 2014; 35 (17): 1101-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf513>.
5. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda For the Next Decade. *Circulation*. 2017; 135: 1075-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534>.
6. Lanza GA, Crea F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Presentation, Pathophysiology, And Management. *Circulation*. 2010; 121: 2317-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191>.
7. Shaw LJ, Merz CNB, Pepine CJ, et al. The Economic Burden of Angina in Women With Suspected Ischemic Heart Disease: Results From the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2006; 114 (9): 894-904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990>.
8. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (25): 2825-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>.
9. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e891-e908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>.
10. Mahajan AM, Gandhi H, Smilowitz NR, et al. Seasonal and Circadian Patterns of Myocardial Infarction by Coronary Artery Disease Status And Sex in the ACTION Registry-GWTG. *Int J Cardiol*. 2019; 274: 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.103>.
11. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Out-Come in Women Evaluated for Suspected Ischemia Results from the National Heart, Lung and Blood Institute Wise (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2825-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>.
12. Ahmed B, Creager MA. Alternative Causes of Myocardial Ischemia in Women: an Update on Spontaneous Coronary Artery Dissection, Vasospastic Angina and Coronary Microvascular Dysfunction. *Vasc Med*. 2017; 22 (2): 146-60. <https://doi.org/10.1177/1358863X16686410>.
13. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al. Atenolol Versus Amlodipine Versus Isosorbide-5-Mononitrate on Anginal Symptoms in Syndrome X. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 854-6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00450-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00450-6).
14. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, et al. Ranolazine Improves Angina in Women With Evidence of Myocardial Ischemia But no Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4 (5): 514-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.007>.
15. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Late Na Current Inhibition (Ranolazine) In Coronary Microvascular Dysfunction (CMD): Impact on Angina and Myocardial Perfusion Reserve. *Eur Heart J*. 2016; 37 (19): 1504-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv647>.