

O coração da mulher é diferente?

JOÃO A. C. LIMA, AMIT NUSSBACHER

A doença arterial coronária é a principal causa de mortalidade em mulheres nos países industrializados. Manifesta-se, em média, 10 anos mais tarde que no homem, pois durante a idade reprodutora os estrógenos conferem efeito protetor. O prognóstico após infarto agudo do miocárdio e após procedimentos de revascularização do miocárdio (tanto angioplastia como cirurgia de revascularização do miocárdio) é pior nas mulheres. Esse pior prognóstico deve-se, em parte, ao fato de as mulheres apresentarem infarto do miocárdio e serem submetidas a procedimentos de revascularização numa idade mais avançada que os homens, apresentando mais fatores de risco, especialmente hipertensão arterial e diabetes melito; particularmente no tocante aos procedimentos de revascularização, estes são indicados em mulheres quando estas estão mais sintomáticas e com pior função ventricular. Além da maior prevalência de fatores de risco, parece haver particularidades biológicas próprias do sexo feminino. Dentre elas destacam-se a pior resposta à inibição plaquetária induzida pela aspirina e a menor superfície corpórea.

Descritores: mulher, doença arterial coronária, estrógeno, infarto do miocárdio.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1996;6:704-6)
RSCESP (72594)-542

Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EUA
Setor de Córdio-Geriatria do InCor, FMUSP
Endereço para correspondência:
Instituto do Coração — HC-FMUSP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
CEP 05403-000 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são as principais causadoras de mortalidade em mulheres, sendo responsáveis por 45% das mortes em mulheres em países industrializados. No entanto, o estudo de Framingham demonstrou defasagem na manifestação da doença coronária na mulher, que apresenta pico de incidência da doença cerca de 5 a 10 anos após o homem¹. A razão dessa defasagem é a proteção conferida pelos estrógenos na mulher. O "Nurse's Health Study", que envolveu 48.000 mulheres, demonstrou que as mulheres que usaram estrógeno após a menopausa tiveram redução de 50% na mortalidade por doença coronária².

Além da defasagem na instalação da doença coronária, um segundo paradoxo intrigante em relação a essa doença, na mulher, é seu pior prognóstico no sexo feminino. Discute-se se esse pior prognóstico constatado é uma diferença biológica de fato ou se poderia ser devido a um "viés" metodológico. Fiebach e colaboradores³, em estudo retrospectivo, constataram que os piores resultados encontrados em mulheres desaparecem quando há controle de outros fatores de risco, como o fato de as mulheres apresentarem a doença em idade mais avançada que os homens, por exemplo³. Outros estudos, porém, reportam pior prognóstico em mulheres mesmo quando há controle de outros fatores de risco, como por exemplo o estudo SPRINT, que avaliou a mortalidade hospitalar e após um ano em pacientes vítimas de infarto agudo do miocárdio⁴. Apesar de as mulheres serem mais velhas e apresentarem maior incidência de hipertensão arterial e diabetes melito, a mortalidade entre elas persistiu

mais elevada que nos homens mesmo quando houve controle desses outros fatores de risco, sugerindo que haveria um fator biológico colocando a mulher num patamar de risco maior, não explicado pelos fatores de risco conhecidos. Independentemente da controvérsia em relação à existência ou não de um fator biológico distinto na mulher, é importante salientar que todos os estudos demonstram que a mulher apresenta pior prognóstico que o homem em relação à doença coronária.

Estudo multicêntrico coordenado pelo Dr. Steven P. Schulman, do Johns Hopkins Hospital e que será publicado em breve no *Circulation*, avaliou os efeitos da integrelina, um inibidor da glicoproteína plaquetária IIb-IIIa, na angina instável. Foi avaliada a presença de isquemia por meio de Holter de 24 a 72 horas, comparando-se a manifestação de atividade isquêmica em relação à proteção conferida pela aspirina. Em pacientes que receberam integrelina, não houve diferença entre os sexos quanto ao número ou à duração de episódios isquêmicos. No entanto, quando foram comparados homens e mulheres que receberam aspirina, notou-se que as mulheres tiveram muito mais episódios isquêmicos do que os homens. Quando a agregabilidade plaquetária desses pacientes foi estudada "in vitro", constatou-se que a aspirina inibiu a agregação nos homens mas não nas mulheres, ao passo que a integrelina inibiu a agregabilidade plaquetária igualmente em homens e mulheres. Esses dados sugerem que existe uma diferença biológica entre homens e mulheres no que diz respeito à inibição da agregabilidade plaquetária induzida pela aspirina, que é o agente mais utilizado para inibir a agregabilidade plaquetária na prática clínica.

Em estudo recente que realizamos no Johns Hopkins Hospital, usamos ressonância nuclear magnética com gadolênio no infarto agudo do miocárdio para avaliar a extensão (tamanho) do infarto e a presença de área de comprometimento microvascular responsável pelo fenômeno de "não-refluxo". Foram estudados 44 pacientes, sendo 10 do sexo feminino. Houve nítida influência tanto da extensão do infarto como da presença de lesão microvascular (área de "não-refluxo") sobre a mortalidade. As mulheres tiveram pior evolução, com maior ocorrência de mortalidade, reinfarto e desenvolvimento de insuficiência cardíaca. É interessante notar que a presença de obstrução microvascular foi particularmente preditora de pior prognóstico em mulheres. Houve maior incidência de lesão microvascular nas mulheres (45% dos pacientes com obstrução microvascular eram mulheres, ao passo que apenas 15% dos pacientes sem obstrução eram mulheres). A associação sexo feminino/presença de obstrução microvascular foi o maior índice determinante de complicações. As alterações plaquetárias mais prevalentes no sexo feminino, conforme já mencionado, provavelmente influenciam a maior ocorrência de obstruções microvasculares nas mulheres, e isso poderia explicar, ao menos em parte, a pior evolução

pós-infarto nesse sexo.

Talvez as alterações plaquetárias também desempenhem papel importante no pior resultado após procedimentos invasivos em mulheres, particularmente após angioplastia coronária e cirurgia de revascularização do miocárdio.

Dados do Registro Americano de Angioplastia revelam que, embora o índice de sucesso seja semelhante entre os sexos, a taxa de complicações é maior nas mulheres⁵. Da mesma maneira que no infarto, os fatores de risco são mais prevalentes entre as mulheres que se submetem a angioplastia, especialmente a idade mais avançada, maior prevalência de diabetes melito, hipertensão, angina e insuficiência cardíaca. Portanto, é possível que o pior prognóstico nas mulheres se deva à maior prevalência desses fatores de risco que reconhecidamente influenciam o prognóstico.

Quando se analisam os resultados de cirurgia de revascularização do miocárdio, novamente observa-se o mesmo perfil. Dados da Sociedade Americana de Cirurgias Cardíacas dão conta que o prognóstico após cirurgia de revascularização do miocárdio é pior nas mulheres. A mortalidade em cirurgias eletivas é maior nas mulheres. No entanto, as mulheres operadas têm maior co-morbidade, com maior prevalência de diabetes melito e hipertensão arterial, são operadas quando têm mais manifestação anginosa do que os homens, e a cirurgia ocorre em idade mais avançada. Existe ainda um potencial fator biológico distinto da mulher, qual seja, o menor tamanho corporal em relação aos homens. Essa distinção muitas vezes passa despercebida, pois relaciona-se muito menos ao peso corporal e muito mais à superfície corporal, que depende tanto de peso como da altura.

As diferenças antropométricas foram bem descritas pelo "Baltimore Longitudinal Study of Aging", que demonstrou, por meio de estudos radioisotópicos e ecocardiográficos, que o coração da mulher é menor que o do homem e a fração de ejeção em repouso é maior nas mulheres, ao passo que o coração do homem é um pouco mais hipertrófico. No entanto, quando esses índices são normalizados para a superfície corpórea, todas as diferenças desaparecem. Essas diferenças antropométricas relacionadas à menor superfície corpórea no sexo feminino podem potencialmente explicar em parte os piores resultados que as mulheres apresentam quando submetidas a procedimentos invasivos, como angioplastia e cirurgia de revascularização do miocárdio, uma vez que as técnicas desenvolvidas para esses procedimentos foram originalmente idealizadas para tratar homens e tiveram como base medidas antropométricas masculinas. Assim, por exemplo, até muito pouco tempo atrás só havia um único tamanho de balão intra-aórtico, que era desenhado para medidas masculinas.

As considerações acima levam, atualmente, a intenso debate na literatura mundial. Existe um "viés"

em termos de utilização de procedimentos cardiovasculares mais complexos, que justifique, em parte, sua menor indicação em mulheres e sua indicação em condições menos ideais, em idade mais avançada, com maior presença de co-morbidade e somente quando a paciente está muito mais sintomática em relação ao homem? Parece de fato haver esse "viés"⁶. Esse "viés" talvez seja explicado por dois fatores principais. A baixa prevalência de doença arterial coronária em mulheres jovens e de meia-idade, quando estão protegidas pelos hormônios femininos, leva muitos de nós, cardiologistas, a valorizar menos a queixa de dor precordial numa mulher como sendo devida a possível doença arterial coronária. Já na mulher idosa o "viés" é ao contrário: os piores resultados de procedimentos invasivos em mulheres levam muitos cardiologistas a adotar conduta menos agressiva em pacientes do sexo feminino.

CONCLUSÕES

1. A doença arterial coronária manifesta-se, em mé-

dia, 10 anos mais tarde do que no homem, devido ao efeito protetor dos estrógenos.

2. O prognóstico após infarto agudo do miocárdio é pior nas mulheres do que nos homens. Se isso se deve somente ao fato de as mulheres apresentarem mais fatores de risco ao infartar ou se de fato há um fator biológico distinto que as coloca num patamar de risco superior ainda é motivo de controvérsia e requer mais estudos elucidativos.
3. Complicações após procedimentos de revascularização, tanto angioplastia como cirurgia de revascularização do miocárdio, são mais comuns nas mulheres. Isso se deve a três potenciais fatores: menor superfície corpórea, maior presença de fatores de risco quando submetidas a esses procedimentos e, possivelmente, fatores biológicos.
4. A agregação plaquetária é menos responsiva à aspirina em mulheres. Isso pode desempenhar importante papel no pior prognóstico observado em mulheres após infarto e após procedimentos de revascularização, uma vez que a aspirina é pedra fundamental no tratamento dessas condições.

Is woman's heart different?

JOÃO A. C. LIMA, AMIT NUSSBACHER

Coronary artery disease is the leading cause of death in women in industrialized countries. It is manifested on average ten years later than in men due to the protective effects of estrogen during the woman's reproductive years.

The prognosis after a myocardial infarction or after revascularization procedures (PTCA or CABG) is worse in women. This is due in part to the fact that female patients are older when they infarct or when they are submitted to invasive procedures. They also have a higher incidence of major risk factors such as hypertension and diabetes. Furthermore, invasive procedures are performed in women when they are more symptomatic and have worse LV function than men. Besides the greater prevalence of risk factors, there seems to be some biological properties that are unique to women such as the worse response to aspirin and the lower body surface area.

Key words: women, coronary artery disease, estrogen, myocardial infarction.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1996;6:704-6)

RSCESP (72594)-542

REFERÊNCIAS

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
3. Fiebach NH, Biscioli CM, Horwitz RI. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? *JAMA* 1990;263:1092-6.
4. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation* 1991;83:484-91.
5. Kelsey SF, James M, Holubkov AL et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985-1986 National Heart Lung and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1993;87:720-7.
6. Steingart RM, Packer M, Hamm P et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and ventricular enlargement investigators. *N Engl J Med* 1991;325:226-30.