

## Doença Coronária em Situações Especiais

EDUARDO NAGIB GAUI E CÉSAR CARDOSO DE OLIVEIRA

### 1) DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA NA MULHER

A doença arterial coronária, apesar de mais prevalente nos homens, ainda é a maior causa de mortalidade entre as mulheres dos países industrializados, que, mesmo variando entre as nações, é paralela à encontrada entre os homens.

A comparação internacional dos dados da mortalidade nas cidades brasileiras na segunda metade da década de 1980 com a dos países desenvolvidos demonstrou que, tanto a doença cerebrovascular como a doença coronária, apresentam taxas maiores entre as mulheres brasileiras do que entre as destes outros países, na faixa dos 45 aos 64 anos de idade. Se nos países desenvolvidos da Europa a razão de taxas masculinas/femininas varia entre 5,5 (Finlândia) a 3,6 (Portugal), nas cidades brasileiras a variação é

de 3,3 (Belo Horizonte) a 2,3 (Salvador). (2)

Os fatores de risco coronário que tem maior importância nas mulheres são: tabagismo, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, sedentarismo, obesidade, além de outros específicos, como o hipoestrogenismo e o uso de contraceptivos orais.

O tabagismo pode, pelo menos, triplicar o risco de infarto agudo do miocárdio, mesmo em mulheres pré-menopausa. A menopausa mais precoce, em média dois anos, entre fumantes, também pode induzir a aumento do risco coronariano. Baseados em dados do Nurses Health Study, o número de cigarros fumados por dia se correlaciona com o risco de doença coronária fatal, infarto não fatal e angina pectoris, com maior risco conferido àquelas mulheres já portadoras de outros fatores de risco.

O diabetes é um fator de risco de maior peso na mulher do que para o homem, mesmo na fase pré-menopausa. O diabetes, na mulher adulta, está associado com um aumento de 3 a 7 vezes no risco de desenvolvimento de eventos coronarianos.

Durante a vida, a mulher tem níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) maiores do que os dos homens, havendo um modesto declínio destes valores quando do aparecimento da menopausa. Entretanto, na juventude e na meia idade, a mulher tem níveis mais baixos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) do que o homem. Estes se elevam progressivamente com a idade, particularmente após a menopausa, vindo a ultrapassar os valores dos homens, entre os idosos. O fração do LDL é a que mais contribui para o aumento do colesterol total nas mulheres com idade avançada. A relação colesterol e doença coronária parece ser menos importante para as mulheres da raça negra do que para as de raça branca.

Os dados sobre hipertrigliceridemia como fator independente de risco coronariano para a mulher são conflitantes. Porém, quando a hipertrigliceridemia está associada a níveis baixos de HDL-colesterol, esta combinação parece conferir maior risco para a mulher do que para o homem, podendo um nível de HDL-colesterol abaixo de 45 mg/dl ser considerado um valor de alto risco para a mulher. Níveis elevados de LDL e baixos de HDL permanecem como preditores de doença coronária, mesmo na oitava década de vida.

Nos Estados Unidos, 51% das mulheres brancas e 79% das mulheres negras com mais de 45 anos de idade tem hipertensão arterial. A hipertensão está presente em mais de 70% das mulheres com mais de 65 anos de idade, e nesta faixa etária, ela é mais freqüente na mulher do que no homem. Isto ocorre porque a pressão sistólica do homem atinge seu pico máximo na meia idade enquanto que os níveis de pressão sistólica na mulher continuam a se elevar com a idade, pelo menos até os 80 anos, fazendo com que a hipertensão sistólica isolada seja mais prevalente na mulher idosa do que no homem. A hipertensão é mais prevalente em indivíduos da raça negra, desenvolvendo-se mais precocemente na vida, e impondo um risco de morbi-mortalidade 3 a 5 vezes maior nos negros do que nos brancos, sendo esta discrepância mais proeminente para a mulher do que para o homem.

O aumento da atividade física está associado à diminuição de mortalidade em ambos os sexos, mas altos níveis de atividade física parecem favorecer mais as mulheres do que os homens, em termos de redução de risco coronário. Mesmo em idades avançadas, o exercício físico de moderada intensidade é capaz de

diminuir a pressão arterial e está associado a maiores níveis de HDL-colesterol e baixas taxas de triglicerídios, entre as mulheres.

Embora o aumento de peso corpóreo já esteja definido como preditor independente e significativo de risco de doença coronária, o aumento no risco coronário em mulheres com obesidade predominante no tronco, está relacionada, pelo menos em parte, com a concomitante intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo e hipertensão arterial. O controle de peso pode melhorar, de maneira considerável, o perfil de risco cardiovascular na mulher, qualquer que seja a sua idade.

Os antigos anticoncepcionais orais (de altas doses), sempre estiveram relacionados com aumento do risco cardiovascular, principalmente quando associados ao tabagismo. Não há evidência definitiva de aumento de risco cardiovascular com os novos anticoncepcionais orais (de baixa dosagem) usados atualmente, embora estes fármacos estejam ligados à elevação dos níveis de LDL-colesterol e diminuição dos níveis de HDL-colesterol, à discreta elevação dos níveis de pressão arterial e à efeitos adversos na tolerância à glicose e na resistência insulínica.

A reposição hormonal pós-menopausa com estrogênio parece reduzir o risco de doença coronária. Uma metanálise de estudos epidemiológicos recentes (desde 1991) confirma estas conclusões. Novos dados do Nurses Health Study confirmam os efeitos benéficos da reposição estrogênica, com redução de risco coronário também nas mulheres que fazem uso da associação estrogênio-progesterona. O estudo PEPI (Post-menopausal Estrogen/Progestin Interventions) demonstrou significativo efeito redutor do LDL-colesterol e elevação do HDL-colesterol em todos os esquemas terapêuticos testados, tendo sido observado um efeito mais significativo quando os estrógenos foram usados isoladamente.

Estes resultados aparentemente favoráveis ao emprego da reposição hormonal parecem agora desafiados pelos dados mais recentes do estudo HERS, o mais robusto até hoje publicado, onde esta mesma associação hormonal, em um período de 4 anos, não demonstrou nenhum resultado favorável sobre as taxas de mortalidade cardíaca e infarto do miocárdio não fatal em mulheres com doença coronária estabelecida, apesar dos efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico terem sido idênticos aos observados nas publicações anteriores. Algumas críticas importantes foram feitas ao estudo, como a idade média relativamente elevada e afastada do início do período de menopausa (66.7

anos), e a ausência de comparação com outros tipos de formulação hormonal mais utilizados na prática clínica.

Outro dado importante refere-se à possível duração relativamente curta do tratamento, se considerarmos a tendência de efeito favorável na fase mais tardia do estudo. Analisados em conjunto estes dados nos apontam para uma cautela e uma conclusão não definitiva em relação a fazer-se ou não, de rotina, a reposição hormonal em coronariopatas no período de menopausa. Estudos de maior duração e mais adequadamente desenhados poderão, no futuro, dar um rumo definitivo a esta polêmica. No momento, parece lógico adotar-se uma política de decisão caso a caso, mantendo a reposição nas mulheres que já façam uso da medicação ou mesmo iniciá-la, por exemplo, naquelas que não respondam ao tratamento farmacológico dos distúrbios lipídicos.

Os riscos maiores da reposição hormonal são o câncer do endométrio e da mama. No estudo PEPI, em um período de 3 anos de observação, ocorreu hiperplasia do endométrio em 25% das mulheres que tomavam estrogênio isoladamente. A mulheres previamente submetidas à histerectomia podem fazer uso de preparações estrogênicas sem se preocupar com este efeito colateral. No entanto, aquelas com útero intacto, devem fazer uso de terapia conjugada estrógenos/progestágenos, além de se submeterem à avaliações regulares.

Uma análise recente do Nurses' Health Study sugere que a terapia estrogênica isolada aumenta o risco de câncer de mama, que aumenta com a duração do uso do estrogênio. A adição de progesterona não reduziria este risco. Porém um estudo populacional de caso controle não identificou nenhum aumento no desenvolvimento do câncer de mama associado ao uso combinado de estrogênio e progesterona.

Em conclusão, diríamos que ainda faltam dados definitivos para se afirmar que, mulheres com doença coronária diagnosticada ou com alto risco de doença cardiovascular sejam candidatas à terapia de reposição hormonal de rotina.

Pensamos que, embora devamos atuar preventivamente sobre todos os principais fatores de risco coronário na mulher, da mesma forma que no homem, uma ênfase especial deve ser dada ao tabagismo, à obesidade, ao diabetes mellitus, e ao aumento dos triglicerídios, principalmente quando associado com baixos níveis de HDL colesterol.

O sintoma de dor torácica é a manifestação inicial

predominante na mulher portadora de doença arterial coronária, ocorrendo em 47% dos casos. Da mesma forma que no homem, a forma típica, nas mulheres, associa-se mais frequentemente com doença coronária do que a forma atípica. Entretanto a angina típica é associada à aterosclerose coronária, definida pela angiografia, em apenas 58% das mulheres, enquanto que nos homens esta taxa se aproxima de 90%. A angina atípica, muito prevalente entre as mulheres, está relacionada com doença coronária em apenas 35% dos casos. Portanto, do ponto da aterosclerose, quando comparado aos homens, a forma típica deve ser valorizada com cautela e a forma atípica não deve ser desconsiderada.

O teste ergométrico tem um índice elevado de resultados falso positivos no sexo feminino, pelos conhecidos efeitos vasoespásticos, mais comuns nelas do que nos homens, o que talvez explique a maior prevalência de dor torácica e artérias coronárias normais (5 vezes maior) ou com menor grau de obstrução no sexo feminino. Sendo assim, o valor diagnóstico deste método é menos importante entre as mulheres, e, dadas às dificuldades de interpretação dos mesmos, a cintigrafia de perfusão miocárdica e a ecocardiografia de estresse devem ser mais frequentemente considerados nestes casos. Lembramos, no entanto, que resultados falsamente negativos podem também ocorrer com a cintilografia miocárdica, por atenuação artificial, em função do aumento do volume das mamas, principalmente quando se usa o Talio.

As indicações de angiografia coronária e as linhas básicas das medidas preventivas e do tratamento farmacológico não tem características específicas e já foram delineadas no capítulo Angina Estável sem Infarto Prévio.

De um modo geral, não existem grandes diferenças em relação aos resultados do tratamento por revascularização miocárdica (angioplastia/cirurgia) quando se compara homens e mulheres com formas crônicas da doença coronária. No entanto, apesar dos dois tipos de tratamento mostrarem os mesmos bons resultados a longo prazo, em termos de mortalidade e sobrevida livre de eventos, a cirurgia costuma evidenciar maior mortalidade operatória e maior índice de complicações nas mulheres.

É necessário que se intensifique os esforços em relação à detecção e à prevenção da doença arterial coronária na mulher, lembrando, neste ponto, as informações do projeto MONICA, sugerindo que as alterações na mortalidade da doença arterial coronária, no sexo feminino, seriam muito mais dependentes de

redução na incidência da doença do que efeitos do tratamento médico ou cirúrgico, o que demonstra a importância do combate aos fatores de risco.

## **2) DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA NO IDOSO**

A população de idosos no Brasil tem crescido ultimamente de forma marcante. O Brasil está deixando de ser um país de jovens e sofrendo uma transformação no seu perfil populacional. Acredita-se mesmo que, em torno do ano 2025, passará a ser a sexta população de idosos do mundo em números absolutos, com mais de 33 milhões de indivíduos em idade superior a 60 anos, ou seja, 15% da população. Daí a importância da avaliação, em separado, deste tipo de paciente em nosso Consenso.

A importância da avaliação e do controle dos principais fatores de risco coronário, como o tabagismo, a hipertensão arterial, o diabetes, a obesidade e a dislipidemia está bem estabelecida em pacientes idosos. Até recentemente, discutia-se a validade do controle rigoroso dos lípides sanguíneos, especialmente os níveis de colesterol, nesta faixa etária. Entretanto, após os resultados de estudos de prevenção secundária como o 4S e o CARE, mostrando uma nítida relação entre queda dos níveis de LDL colesterol e redução da mortalidade, ficou claro o papel do tratamento da dislipidemia nos idosos.

Sabemos que há limitações importantes relativas à atividade física nesta faixa etária, porém são evidentes seus benefícios e esta deve ser sempre indicada, desde que haja uma orientação especializada e reavaliações periódicas.

A frequência da aterosclerose coronária aumenta com a idade, porém a doença tende a ser mais difusa e severa, e suas manifestações clínicas nem sempre são uniformes, como em faixas etárias menores. A análise da dor ou desconforto torácico em pessoas idosas pode ser difícil. A coexistência de outras doenças e as limitações à atividade física fazem com que a dor anginosa, precipitada por exercício físico, possa ser menos evidente nesta faixa etária, sendo substituída pelos chamados equivalentes anginosos, em especial os sinais clínicos de baixo débito sistêmico e dispnéia, reflexos da disfunção ventricular esquerda, que deverão ser valorizados.

A métodos não invasivos de diagnóstico da isquemia miocárdica podem, em razão do exposto no parágrafo anterior, ser de grande valia nos idosos. A sequência de utilização deve ser a mesma da população geral. No entanto, em função da frequente limitação da atividade física nesta faixa etária, muitas vezes o teste

ergométrico torna-se inexecutável, devendo-se recorrer à cintilografia miocárdica com dipiridamol e à ecocardiografia de estresse.

As indicações de estudo hemodinâmico, e consequente revascularização miocárdica neste grupo de pacientes, não são, em tese, diferentes dos coronariopatas mais jovens. Entretanto, pela reconhecida maior morbi-mortalidade da cirurgia (em especial) e da angioplastia coronária nos idosos, a decisão pela investigação e terapêutica invasivas, deve estar sempre pautada em uma avaliação ainda mais criteriosa, para que uma resolução de melhor relação custo-benefício seja adotada.

A terapia medicamentosa no idoso, embora semelhante em linhas gerais aos pacientes de outras faixas etárias, requer, no entanto, cuidadosa individualização das doses a serem utilizadas, em função das peculiaridades na farmacocinética e farmacodinâmica, próprias dos idosos, além de uma tendência comum à polifarmácia, e ao consequente risco de interações medicamentosas desastrosas.

## **3) DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA EM DIABÉTICOS**

A doença cardíaca, representada pela doença coronária, é a maior causa de morte em pacientes com Diabetes Mellitus.

Os achados do estudo Framingham mostram ser o Diabetes Mellitus um fator de risco independente para a doença coronária, duplicando sua incidência nos homens e triplicando-a nas mulheres. Em relação ao sexo feminino, o risco de desenvolvimento da doença coronária, em presença do diabetes, se iguala ao dos homens no período pré-menopausa, anulando assim o efeito protetor de estrogênio, possivelmente em consequência da frequente associação de outros fatores de risco, muito comuns nas mulheres, como a obesidade, a hipertensão, o hiperinsulinismo, a hipertrigliceridemia e os baixos níveis de HDL colesterol.

O Diabetes também aumenta a morbimortalidade da doença coronária. Dados oriundos do estudo MRFIT indicam que a simples presença da doença pode elevar em 4 a 5 vezes a mortalidade por coronariopatia.

O risco relativo de desenvolvimento de Infarto Agudo do Miocárdio pode ser 50% maior em homens e 150% maior em mulheres diabéticas do que nos coronariopatas não portadores da doença, em idade compatível. Dados mais ou menos semelhantes foram encontrados, em relação à taxa de morte súbita e à incidência de lesão multivascular.

Os mecanismos que facilitam o desenvolvimento da aterosclerose coronária nos diabéticos estão ligados a uma associação de fatores metabólicos e de pró-coagulação, que incluem aumentos nas taxas de triglicéridios, das sub-frações de LDL denso e pequeno, da Lp(a), do fibrinogênio, do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), da agregação plaquetária, do fator de von Willebrand, além da queda nos níveis de HDL colesterol, do hiperinsulinismo e da disfunção endotelial.

A exteriorização clínica é, reconhecidamente, muito mais sutil e oculta nos coronariopatas diabéticos do que nos não diabéticos, deixando, muitas vezes, de revelar a manifestação anginosa clássica da doença, fato provavelmente causado pela denervação autonômica do coração, habitualmente encontrada nestes pacientes. Em relação aos pacientes não diabéticos, observa-se maior frequência de infartos do miocárdio não reconhecidos (-39% x 22%-), maior incidência de depressão silenciosa de ST ao Holter e de defeitos de perfusão à cintilografia miocárdica (-69% x 35%-), além do prolongamento do limiar de percepção anginoso durante o teste de esforço, isto é, o tempo que vai do início de mudanças eletrocardiográficas até o início da angina, mostrando, neste tipo de paciente, como é importante a valorização dos métodos complementares de exteriorização da isquemia miocárdica em comparação com a observação clínica isolada.

Em alguns coronariopatas diabéticos a doença pode exteriorizar-se através um quadro clínico clássico de cardiomiopatia, predominantemente do ventrículo esquerdo, frequentemente precedido por alterações da distensibilidade ventricular, que é causado por envolvimento aterosclerótico das artérias epicárdicas (responsável por extensas áreas de fibrose miocárdica) e vasoespasmos + fibrose das arteríolas intramiocárdicas (responsáveis por focos de fibrose localizados), que conduzem a uma fibrose difusa, seguida de hipertrofia reacional dos miócitos não envolvidos no processo inicial. Este aspecto da doença geralmente se acompanha de alterações do segmento S-T (depressão) e aumentos da massa ventricular, que são características de gravidade e de mau prognóstico. Em relação a abordagem terapêutica, alguns fatos devem ser destacados. A medicação antiisquêmica deve privilegiar o uso de nitratos, antagonistas do cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina, pela reconhecida ausência de efeitos metabólicos destes fármacos. Os betabloqueadores, salvo contra-indicações, devem ser usados rotineiramente após um infarto do miocárdio, em função de seus efeitos favoráveis, já demonstrados nestas circunstâncias. No entanto, nos pacientes

anginosos, sem infarto prévio, só devem ser utilizados com indicação precisa e, assim mesmo, com cuidado, em função de riscos de hiperglicemia e hiperinsulinismo e pela possibilidade de bloqueio na exteriorização da hipoglicemia medicamentosa. O uso alternativo dos bloqueadores seletivos, desde que não usados em doses elevadas, pode atenuar este efeito desfavorável.

Os pacientes diabéticos tem, reconhecidamente, maior incidência de complicações e piores resultados a curto prazo quando submetidos à angioplastia coronária e à cirurgia de revascularização miocárdica, provavelmente em função da maior reatividade vascular e maior propensão ao desenvolvimento de hiperplasia intimal. Observa-se, por outro lado que, da mesma forma que na população não diabética, a cirurgia é superior ao tratamento médico em termos de resultados a longo prazo, quando há lesão triarterial ou envolvimento do tronco da coronária esquerda, e, resultados recentes do estudo BARI confirmam estes dados.

Nos últimos anos, evidenciou-se a importância do uso dos Stents quando da utilização da angioplastia coronária como método terapêutico. Van Belle e col., avaliando incidência de reestenose angiográfica no sexto mês pós dilatação, demonstraram que quando se utilizava somente o balão, pacientes diabéticos apresentavam um índice de 63% contra apenas 36% nos não diabéticos ( $p=0.0002$ ). Por outro lado, no grupo que utilizou balão + stent não havia diferenças no grau de reestenose entre diabéticos (25%) e não diabéticos (27%), deixando clara a importância do uso rotineiro da prótese, sempre que se indicar uma angioplastia coronária em coronariopatas diabéticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Kannel, W, McGee, D Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59; 8.
- 2) Krowlewski, A, Kosinski, E, Warram, J, et al. Magnitude and determinants of coronary disease in juvenile-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59; 750.
- 3) Stamler, J, Vaccaro, O, Neaton, J, et al. Diabetes, other risk factor, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16; 434.
- 4) Barret-Connor, E, Orchard, T. Insulin dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 1985; 8; 65.
- 5) Waller, B, Palumbo, P, Roberts, W. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. *Am J Med* 1980; 69; 498.

- 6) Watkins, P, Mackay, J. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92; 304.
- 7) Faerman, I, Faccio, E, Milei, J, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial ischemia in diabetic patients: histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977; 26; 1147.
- 8) Lloyd-Mostyn, R, Watkins, P. Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1975; 25; 15.
- 9) Margolis, JR, Kannel, W, Feinlab, M, et al. Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and symptomatic. *A J Cardiol* 1973; 32; 1.
- 10) Nesto, R, Phillips, R, Kett, K et al. Angina and exercional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: Assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108;170.
- 11) Nesto, R, Watson, F, Kowalchuck, G, et al. Silent Myocardial ischemia in diabetics with peripheral vascular disease: Assessment with dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart L* 1990; 120; 1073.
- 12) Ranjadayalan, K, Umachandran, V, Ambepityla, G, et al. Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: Effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16; 1120.
- 13) Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and betablockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1990;11:43-50
- 14) Alderman E, Andrews K, Bost J, Bourassa M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996; 335:217-225
- 15) Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis Rates in Diabetic Patients: A Comparison of Coronary Stenting and Balloon Angioplasty in Native Coronary Vessels. *Circulation*. 1997; 96:1454-1460
- 16) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberb C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1998; 280:605-613