

## Testes diagnósticos de doença coronária em mulheres

*Aurora Felice Garcia Castro Issa*

*Mestre em cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Cardiologista nuclear do Laboratório Cintilab. Médica da unidade coronariana  
do Hospital Miguel Couto e da Clínica São Vicente.*

### Introdução

A prevalência da doença arterial coronariana (DAC) em homens é aproximadamente o dobro do que nas mulheres de todas as idades. Esta diferença é mais pronunciada em grupos mais jovens, porém tende a diminuir progressivamente com a idade até igualar-se à dos homens por volta da sétima e oitava décadas de vida. Assim, a pesquisa clínica hoje reflete a necessidade de avaliar-se a prevenção, o diagnóstico e o tratamento desta doença em mulheres.

O diagnóstico da DAC crônica fundamenta-se na história clínica associada à identificação de isquemia direta ou indiretamente. No entanto, em qualquer idade, apresentação clínica e perfil de fatores de risco as mulheres apresentam menor risco de possuir doença coronariana obstrutiva. Portanto, torna-se intuitivo que seja mais difícil identificar mulheres que tenham DAC que homens. A cardiopatia isquêmica pode ser identificada através de diferentes métodos diagnósticos, invasivos e não invasivos, e que apresentam sensibilidade e especificidade variáveis. Os métodos disponíveis atualmente para esta avaliação são o eletrocardiograma, o teste ergométrico, a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua, a ventriculografia radioisotópica de estresse, o ecocardiograma de estresse e com contraste, a cintilografia de perfusão miocárdica associada ou não à avaliação de função ventricular esquerda, a tomografia por emissão de pósitrons, a ressonância nuclear magnética, a tomografia helicoidal e a arteriografia coronariana.

Além do diagnóstico, estes exames complementares permitem a avaliação prognóstica de pacientes com

suspeita ou com DAC diagnosticada. Este aspecto tem sido tema de vários estudos pela possibilidade de intervir-se na história natural desta doença através dos métodos terapêuticos disponíveis no momento.

Apesar das semelhanças em termos de mortalidade em homens e mulheres, um grande número de diferenças associadas ao sexo na DAC dificultam sua detecção no sexo feminino.

Na maioria das mulheres sintomáticas, uma história clínica cuidadosa, exame físico e perfil de fatores de risco são suficientes, mas em algumas os testes provocativos de isquemia ou mesmo a cineangiogramia são necessários para estabelecer a presença ou não de DAC.

As estratégias diagnósticas de doença coronária em mulheres apresentam diferenças significativas consideráveis em relação aos homens. Vários estudos grandes de diagnóstico e tratamento de DAC não incluíram mulheres ou a incluíram em número pequeno. A aplicabilidade desses estudos para mulheres é controversa em função da epidemiologia da doença coronariana, da acurácia diagnóstica dos testes, das características de desempenho dos pacientes em relação ao teste e da eficácia do tratamento diferirem entre homens e mulheres.

A pesquisa de DAC em mulheres assintomáticas apesar de parecer atraente, não é prática dados a acurácia, o custo e os riscos dos testes não-invasivos de uso corrente. Estudos com necropsia sugerem que a prevalência de DAC obstrutiva significativa em mulheres assintomáticas situa-se em torno de 3%, variando diretamente com a idade e o número

de fatores de risco. A grande maioria dos resultados anormais será portanto falso-positiva, mesmo com os testes diagnósticos mais específicos.

Na maioria das mulheres sintomáticas na pré-menopausa sem fatores de risco, a probabilidade de doença coronariana é baixa e o risco de doença significativa ainda menor, o que dificulta qualquer estratégia não-invasiva de diagnóstico.

O teste diagnóstico mais simples, o eletrocardiograma de repouso, revela uma maior prevalência de alterações da repolarização (ST-T) em mulheres com suspeita de doença coronária que em homens (32 e 23%, respectivamente).<sup>1,2</sup> Porém, estudo recente realizado por Bacquer e cols. em 4797 homens e 4320 mulheres e com um seguimento de dez anos, observou que mulheres com alterações isquêmicas no seu eletrocardiograma de repouso apresentam o mesmo risco aumentado de mortalidade que homens.<sup>3</sup>

As mulheres quando se apresentam clinicamente com doença coronariana, possuem usualmente um menor número de vasos com obstruções significativas que os homens<sup>4</sup>. A maioria dos métodos de estresse disponíveis detecta mais facilmente DAC quanto mais vasos estiverem acometidos.<sup>5,6</sup> Portanto, a DAC é mais difícil de ser detectada usando-se testes provocativos em mulheres.

Apesar de um uso adequado dos métodos complementares disponíveis, uma maior incidência de falso-positivo nos testes de estresse também é uma realidade em mulheres comparando-se com homens.

Além de serem usados para estabelecer o diagnóstico de doença coronária em mulheres, os testes não-invasivos também são realizados para avaliação prognóstica. Parâmetros como a capacidade funcional e a magnitude da isquemia detectada através do eletrocardiograma de esforço, de alterações de contratilidade segmentar ou de defeitos de perfusão nos métodos de imagem são informações úteis para esta avaliação.

O eletrocardiograma de esforço apresenta maior incidência de falso-positivos em mulheres, variando de 38 a 67%, que em homens, nos quais variou de 7 a 44% em alguns estudos, em parte devido a uma menor probabilidade pré-teste.<sup>2</sup> No entanto, mulheres têm uma baixa incidência de exames falso-negativos (12 a 22%) que se compara favoravelmente a encontrada em homens (12 a 40%). Sugere-se portanto, que um teste de rotina, quando

negativo, virtualmente exclui a presença de doença coronariana. De acordo com as diretrizes do "American College of Cardiology" e "American Heart Association" (ACC/AHA), a realização de teste ergométrico é apropriada (classe I) para homens com sintomas atípicos de isquemia miocárdica, mas de propriedade equívoca (classe II) em mulheres com história de angina típica ou atípica.<sup>7</sup> O teste também é de valor incerto em situações com possibilidade diagnóstica abaixo do ideal como pacientes em uso de digital ou com bloqueio de ramo direito no eletrocardiograma basal. É considerado um teste inapropriado (classe III) em pacientes com síndrome de pré-excitação ou bloqueio de ramo esquerdo de terceiro grau pela dificuldade de interpretação das alterações eletrocardiográficas. Outras patologias com incidência aumentada em mulheres também podem influenciar o teste, como o prolapso da válvula mitral e a síndrome X.<sup>8</sup> Além disso, o aumento da idade e as co-morbidades a ela associadas também contribuem adversamente na utilização dos testes de estresse em mulheres. A frequência cardíaca máxima atingida durante o teste, que é um importante determinante do consumo miocárdico de oxigênio, reduz-se com a idade.

Em uma base populacional quando mulheres são submetidas a seu primeiro teste de estresse para investigação de DAC, elas têm uma performance de exercício menor que a dos homens. Isto pode contribuir para uma menor eficácia dos testes de estresse como arma diagnóstica em mulheres.<sup>9</sup>

Vários estudos demonstraram o valor prognóstico do teste ergométrico em relação a ocorrência de eventos cardíacos.<sup>3, 10-12</sup> Porém, a maioria destes estudos foi realizado com populações predominantemente masculinas, proporcionando um questionamento quanto ao seu valor no sexo feminino. Dados obtidos do estudo CASS, onde foram analisados 3086 homens e 747 mulheres demonstraram que o teste ergométrico foi eficaz na avaliação prognóstica de ambos os sexos.<sup>13</sup> Em homens, a sobrevivência em 16 anos variou de 74% para pacientes com teste de esforço classificado como de baixo risco em relação ao grau de alterações do segmento ST observadas e ao estágio do teste atingido, a 48% para pacientes com teste de alto risco. Em mulheres, a mesma sobrevivência variou de 91% a 58% com resultados de teste correspondentes.

O uso da cintigrafia de perfusão miocárdica ou outras modalidades de imagem associada a estresse, ou a cineangiocoronariografia tem sido sugerido em pacientes com probabilidade de doença após um teste de esforço convencional entre 10 e 90%.<sup>14, 15</sup> A

decisão de se utilizar testes mais sensíveis e específicos, e de maior custo para pesquisar a presença de doença coronária deve ser individualizada, mas sugere-se realizar inicialmente teste de estresse com radionuclídeos ou ecocardiograma quando existe risco intermediário para doença coronariana, particularmente quando o eletrocardiograma de repouso encontra-se alterado. Alguns autores recomendaram o uso inicial da angiografia coronária como meio diagnóstico mais efetivo, mas esses modelos não obtiveram larga aceitação nem mesmo em populações masculinas das quais foram derivados.<sup>15, 16, 17, 18</sup>

Em mulheres sem história prévia de infarto do miocárdio, a ecocardiografia de esforço foi superior ao teste ergométrico na detecção de doença coronariana.<sup>19, 20</sup> Porém, o valor preditivo positivo e a sensibilidade da ecocardiografia de esforço são menores que em homens.<sup>21</sup> Como nas comparações diretas feitas entre a ecocardiografia de estresse e a cintigrafia de perfusão miocárdica não se encontram números adequados de mulheres, existe pouca evidência objetiva para selecionar uma modalidade ou outra e ambas parecem ser superiores ao teste ergométrico simples.

Têm sido relatada uma boa acurácia diagnóstica no uso da ventriculografia por radionuclídeos<sup>22, 23</sup>, mas a ocorrência de resultados falso-positivos têm sido maior em mulheres que em homens, apesar do problema de atenuação parecer ser bem menos importante do que nos estudos de perfusão. Alguns estudos encontraram nas mulheres uma resposta do ventrículo esquerdo ao esforço nas mulheres diferente da dos homens.<sup>24, 25</sup> Foi encontrado aumento no débito cardíaco similar ao encontrado em homens, porém este foi obtido aumentando-se o volume diastólico final do ventrículo esquerdo com pouca diferença na fração de ejeção do VE entre o repouso e o exercício. Essa resposta parece ser normal em mulheres porém difere do mecanismo encontrado em homens que caracteriza-se por aumento da fração de ejeção com pouca alteração no volume diastólico final.<sup>22, 24, 26</sup> Assim, muitos dos resultados aparentemente falso-positivos em mulheres (falência em aumentar a fração de ejeção com o exercício) podem simplesmente representar uma diferença normal entre os sexos.

Técnicas não-invasivas promissoras atualmente incluem a tomografia computadorizada ultra-rápida, a ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons. A tomografia computadorizada ultra-rápida e a ressonância magnética oferecem excelente resolução espacial e

de contraste, e podem reproduzir dados tridimensionais de função cardíaca. Todos esses testes necessitam de equipamentos especializados, apresentam um alto custo inicial e não se encontram atualmente amplamente disponíveis em nosso meio. Acredita-se que estes métodos podem apresentar maior acurácia para o diagnóstico de doença coronariana em mulheres, porém ainda são necessárias investigações clínicas adicionais.

A tomografia computadorizada ultra-rápida pode detectar e quantificar a calcificação coronariana. Por ser um marcador de aterosclerose coronariana este achado parece apresentar significado prognóstico.<sup>27</sup> A ausência de calcificação implica em risco extremamente baixo de DAC significativa. O teste é portanto útil para descartar a doença, porém tem valor limitado na distinção entre doença leve, moderada e grave. Em um postulado da "American Heart Association" em calcificação arterial coronariana, os autores concluíram que existem dados insuficientes para determinar-se a relação entre cálcio nas coronárias e o risco de doença coronariana que garantam o uso da pesquisa de cálcio em pacientes de baixo risco, assintomáticos ou com fatores de risco convencionais.<sup>28</sup> São necessárias investigações posteriores antes que possam ser feitas recomendações quanto ao uso deste método na DAC.

A ressonância magnética tem o potencial de demonstrar perfusão miocárdica com o uso de contraste. A angiografia associada a ressonância magnética mostra potencial para demonstrar detalhadamente a árvore arterial coronariana. O uso da ressonância magnética para estudo da função ventricular em repouso e durante estresse com dobutamina apresenta boa acurácia. As imagens de perfusão com gadolínio ácido dietilenotriamina penta-acético (DTPA) parecem promissoras. Outro método é a cineangiressonância que mostra imagens do fluxo sanguíneo através do lúmen arterial coronariano como um sinal intenso. Em um ensaio clínico inicial, esse método mostrou excelente sensibilidade e especificidade média em pacientes nos quais imagens adequadas puderam ser obtidas. A ressonância magnética com espectroscopia mostrou alterações em fosfatos de alta energia em pacientes com estenoses coronarianas severas durante a realização de manobra de "handgrip", porém ainda é experimental.<sup>29</sup> Outros estudos são necessários para determinar o papel da ressonância magnética no diagnóstico da doença coronariana em mulheres.

Em relação a tomografia por emissão de pósitrons (PET), de modo teórico, a maior energia e os algoritmos de correção de atenuação fazem o PET

ser menos sujeito a artefatos gerados por tecidos moles, propriedade bastante interessante particularmente em mulheres. No entanto, nem todos os trabalhos mostram especificidade superior do PET em relação a cintigrafia de perfusão com tâlio.<sup>30</sup> O PET tem mostrado mais consistentemente maior sensibilidade na detecção da doença coronariana.<sup>31</sup> Essa sensibilidade aumentada tem levantado a questão do método padrão-ouro para a definição de DAC significativa. PET com o uso de estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina pode demonstrar a limitação relativa de fluxo que é vista com estenoses angiograficamente definidas como menor que 50% do diâmetro luminal.<sup>32</sup>

Apesar de não existir uma arma diagnóstica única que confirme ou descarte a presença de DAC, a cineangiocoronariografia têm sido vista como o "padrão-ouro" e uma arteriografia coronariana normal, virtualmente, descarta a aterosclerose como causa de dor precordial. Em pacientes com angina pectoris típica a proporção de pacientes com coronariopatia é de 72% em mulheres e 93% em homens.<sup>33</sup> Em uma revisão sobre angina em mulheres Douglas et al<sup>34</sup> recomendaram o uso de cinenangiocoronariografia em mulheres com alta probabilidade pré-teste de doença coronária (definida como maior que 80%), o que foi reforçado em estudo posteriormente publicado por Kim et al.<sup>35</sup> No entanto, sabe-se que uma estenose significativa de uma artéria coronária não é o único mecanismo fisiopatológico de dor devido à isquemia miocárdica. Alterações do tônus vascular durante o estresse ou mesmo sem fatores precipitantes pode estreitar uma artéria em mais de 70%. Mulheres são consideradas especialmente susceptíveis a este tipo de reação.<sup>36</sup>

## A cintigrafia de perfusão miocárdica no diagnóstico e prognóstico da doença coronariana em mulheres

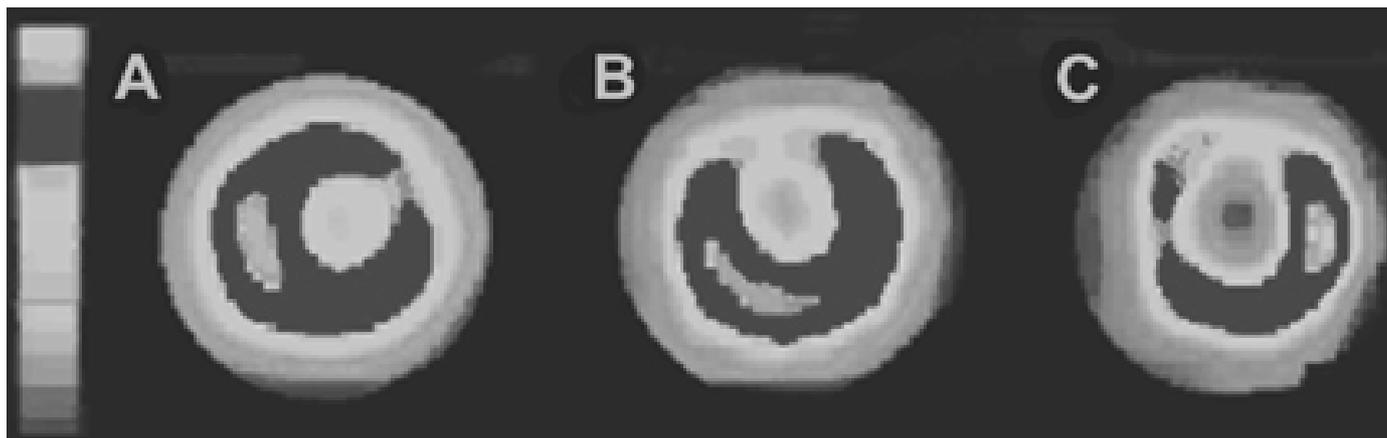
Aproximadamente um terço das mulheres testadas apresenta resultados discordantes entre o teste de esforço convencional e a cintigrafia de perfusão com Tl-201.<sup>37</sup>

Vários estudos demonstraram que a CPM com aquisição tomográfica é um método confiável na detecção de doença coronariana, identificando os pacientes com doença extensa e classificando os indivíduos em grupos de baixo e alto risco.<sup>38, 39</sup> Esses resultados, no entanto, foram obtidos em populações predominantemente masculinas. Os resultados em mulheres têm sido inconsistentes ou envolvido uma pequena amostra.<sup>31, 40, 41</sup> Em uma meta-análise realizada por Kwok e cols. foi observada uma menor sensibilidade e especificidade da CPM com Tl-201 em mulheres ao comparar-se com homens.<sup>42</sup>

Existem alguns problemas com o uso da CPM em mulheres. Artefatos de atenuação são a fonte mais comum de erro nas imagens de perfusão com aquisição tomográfica. As diferenças no hábito corporal entre homens e mulheres criam um espectro de artefatos de atenuação diferentes nas imagens de perfusão, tendo sido relatado em vários estudos que 8-30% das mulheres apresentam defeitos de perfusão secundários a atenuação.<sup>41, 43, 44</sup> A variável quantidade, localização e densidade do tecido mamário em mulheres cria diversos graus de artefatos de atenuação localizados em diferentes regiões de imagem do coração (Figura 1). Uma mudança na posição da mama nas diferentes fases de aquisição de imagens da cintigrafia miocárdica pode resultar no aparecimento de defeitos reversíveis porém, mais comumente, os artefatos de atenuação aparecem como defeitos fixos.

Figura 1

Exemplificação de artefatos de atenuação secundários a mama, envolvendo as regiões ântero-lateral (A), anterior (B) e ântero-septal (C).



Graus variáveis de atenuação de contagens miocárdica pelo tecido mamário levam a três problemas inter-relacionados: mais resultados falso-positivos, número aumentado de resultados não-diagnósticos (incertos) e mais resultados falso-negativos. O aumento de resultados falso-negativos ocorre quando médicos adotam critérios estritos para distinguir resultados anormais, tentando diminuir o grau de falso-positivos.<sup>45</sup>

É descrita por alguns autores a prática de tentar-se isolar rotineiramente a mama das pacientes durante o exame, incluindo-se o uso de fitas adesivas, porém não há consenso quanto a sua utilização.<sup>46</sup>

As razões precisas das diferenças relacionadas ao sexo nos resultados da CPM com aquisição tomográfica são desconhecidas, porém vários mecanismos podem ser postulados. É possível que a severidade da doença coronária em mulheres esteja superestimada pelo menor tamanho dos vasos coronarianos. Estudos anteriores mostram que mesmo a angiografia quantitativa tem dificuldade em determinar a severidade da estenose em vasos pequenos.<sup>47, 48</sup> É também possível que haja interpretação tendenciosa das imagens pela percepção de menor prevalência de doença arterial coronariana em mulheres. Isso pode resultar em avaliação errônea de verdadeiras anormalidades como artefatos de atenuação. Outro importante mecanismo a ser relatado é a menor carga de exercício e menor duplo produto durante o exercício em mulheres. A melhora na sensibilidade do exame no sexo feminino com adenosina, comparando-se ao exercício, também suporta este argumento.<sup>49</sup> Em indivíduos normais, durante o exercício máximo, o fluxo miocárdico de sangue aumenta por um fator de 2 ou 3 acima do fluxo durante o repouso. Por existir uma relação linear entre fluxo e duplo produto, espera-se que o aumento no fluxo sanguíneo seja menor no exercício submáximo que no máximo.<sup>50</sup> O aumento do fluxo por outro lado é 4 a 5 vezes durante adenosina e não está relacionado ao duplo produto.<sup>51</sup>

Até o presente momento, nenhuma diferença relacionada ao sexo no fluxo miocárdico foi descrita, apesar de um declínio relacionado a idade ter sido observado tanto em mulheres como em homens.<sup>52</sup> Como a DAC tende a ocorrer aproximadamente uma década mais tarde em mulheres que em homens<sup>53</sup>, o impacto do declínio do fluxo sanguíneo miocárdico relacionado a idade nas imagens de perfusão pode ser maior em mulheres. Além disso, a disfunção endotelial pode ser difusa e envolver vasos remotos. Foi demonstrado que em pacientes com doença de um

vaso, o fluxo hiperêmico medido pela tomografia por emissão de pósitrons estava diminuído em vasos remotos em resposta a estímulo de marcapasso e dipiridamol comparado a medidas similares em pacientes sem DAC.<sup>54</sup> No entanto não está claro se esta disfunção endotelial é mais comum em mulheres que em homens. Estudos anteriores mostraram que o fluxo sanguíneo hiperêmico em mulheres aumenta em resposta à administração de estrogênio, mesmo em vasos normais.<sup>55, 56</sup> A disfunção endotelial pode ser também um importante mecanismo de contribuição para uma menor sensibilidade em doenças de um vaso ou multivascular.

Vários estudos confirmam a superioridade da CPM em detectar doença univascular em relação a outros métodos diagnósticos não-invasivos, porém também é bem estabelecido que o estudo com radionuclídeos apresenta maior acurácia diagnóstica em pacientes com doença multivascular. Esse achado pode ter maior impacto em mulheres na pré-menopausa por sua maior prevalência de doença univascular. Alguns estudos mostraram superioridade da CPM em mulheres na detecção de doença multivascular que doença univascular.<sup>41, 46</sup>

Outra possibilidade para diferenças relacionadas ao sexo pode ser devido à massa muscular do ventrículo esquerdo.<sup>57</sup> A menor massa ventricular esquerda pode também contribuir para infartos menores em mulheres, mais difíceis de serem identificados nos estudos de perfusão.

Hansen e cols. descreveram uma menor acurácia diagnóstica da CPM com tálio-201 em mulheres em relação a homens e atribuíram essa diferença em grande parte ao fato das mulheres apresentarem menores cavidades ventriculares.<sup>58</sup> A explicação mais provável para esse achado seria a ocorrência de uma distorção das imagens durante a aquisição e reconstrução destas, e este efeito seria relativamente maior em pacientes com cavidades pequenas. Postularam portanto que ao melhorarem a acurácia diagnóstica do exame em pacientes com cavidades ventriculares pequenas melhorariam esta acurácia em mulheres e testaram duas estratégias para isso.<sup>59</sup> Em primeiro lugar, a avaliação dos exames com bancos de dados baseados não somente no sexo dos pacientes, como em geral é feito nos estudos que destes se utilizam, mas também no tamanho da cavidade ventricular. Em segundo lugar testaram o efeito da inversão da filtragem utilizada nas imagens com um filtro que possui essa propriedade (filtro de Wiener), com o objetivo de diminuir a distorção das imagens.

Porém, nenhuma das duas estratégias mostrou melhora na acurácia diagnóstica do exame.

O Tc99m ligado a agentes de perfusão, como o sestamibi tem ganho aceitação para estudo de perfusão em mulheres.<sup>60,61</sup> Apesar de existir número limitado de publicações com populações exclusivamente femininas, os radiofármacos com Tc99m oferecem algumas vantagens teóricas em relação Tl-201, particularmente na utilização de aquisição tomográfica. A meia vida mais curta do Tc99m permite o uso de dose maior do que a utilizada com o Tl-201, e contagens maiores que são de particular valor na aquisição tomográfica. A maior energia do Tc99m (140 keV) também resulta em menos dispersão por tecidos moles (mama) e imagens distorcidas em relação ao Tl-201 (69-83 keV).

Ao compararem a acurácia da cintigrafia de perfusão miocárdica com aquisição tomográfica com Tl-201 e Tc99m MIBI, Taillefer e cols. encontraram sensibilidade semelhante para detecção de DAC em mulheres, porém a especificidade foi significativamente melhor com Tc99m MIBI e houve ainda um aumento desta com o uso da sincronização ao ciclo cardíaco.<sup>61</sup>

A técnica "ECG gated SPECT" parece ser particularmente útil na avaliação de DAC em mulheres. Como já descrito, os artefatos de atenuação secundários a mama na maioria das vezes aparecem como defeitos de perfusão fixos. Portanto, se ao realizar-se a sincronização com o eletrocardiograma observar-se função ventricular normal na área do defeito, presume-se que o defeito seja artefactual. Em estudo realizado por DePuey e Rozanski<sup>62</sup> este achado foi corroborado, tendo sido observada uma diminuição na incidência de exames falso-positivos com o uso desse método. A técnica portanto, apresenta boa acurácia em mulheres com aumento da especificidade sem queda da sensibilidade.

Estudos prognósticos com radionuclídeos em mulheres passaram a ser realizados apenas recentemente.

Na avaliação prognóstica da doença coronariana, a CPM com tálio-201 e aquisição tomográfica foi considerada um método eficaz em mulheres em estudo realizado por Pancholly e cols, porém não houve comparação com a avaliação prognóstica em homens.<sup>63</sup>

Hachamovitch e cols. encontraram na CPM realizada com dois isótopos (Tl-201 no repouso e

Tc99m MIBI no esforço) com aquisição tomográfica, um método eficaz para estratificar e classificar tanto homens como mulheres como pacientes de baixo risco para eventos cardíacos.<sup>64</sup> Além disso, o método foi mais eficaz na caracterização dos pacientes como de alto risco para eventos cardíacos futuros em mulheres.

Foram estudadas por Chae e cols., 243 mulheres no intuito de avaliar-se a capacidade da CPM com estresse físico e aquisição tomográfica com Tl-201 em identificar pacientes consideradas como de alto risco por serem portadoras de doença coronariana trivascular ou de lesão de tronco de coronária esquerda. Concluíram que o exame é eficaz na identificação destas pacientes e que os dados de perfusão foram mais importantes que os dados clínicos e ergométricos neste objetivo.<sup>65</sup>

Para confirmar-se o valor prognóstico de uma CPM com dobutamina-atropina e aquisição tomográfica normal, Geleijnse e cols. estudaram um grupo de 80 mulheres com probabilidades pré-teste de doença coronariana variadas que apresentaram imagens de perfusão normais. As pacientes foram acompanhadas por 23 + 13 meses para eventos cardíacos subsequentes. Após este período, duas pacientes no grupo de alta probabilidade foram submetidas a revascularização e nenhuma paciente apresentou evento cardíaco do tipo morte ou infarto agudo do miocárdio. Houve portanto, uma taxa de eventos anual de 1.3%.<sup>66</sup>

Os dados apresentados evidenciam que o real valor diagnóstico e prognóstico da cintigrafia de perfusão miocárdica não está ainda bem estabelecido, particularmente em nosso meio.

Motivou-se, portanto, a realização de estudo em laboratório de cardiologia nuclear situado no Rio de Janeiro, onde avaliou-se retrospectivamente 411 pacientes (175 mulheres e 236 homens) submetidos a cintigrafia de perfusão miocárdica com Tc99m-sestamibi no período de abril a novembro de 1992.<sup>66</sup> Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 6, 4 anos. As análises uni e multivariada foram utilizadas para identificar variáveis independentes clínicas e cintigráficas de valor prognóstico. O objetivo primário composto foi morte cardíaca ou infarto do miocárdio (eventos maiores) e como desfecho alternativo considerou-se revascularização miocárdica ou angina instável (eventos menores).

A CPM evidenciou alto valor preditivo negativo para eventos futuros tanto nos homens como nas mulheres. Valor preditivo positivo menor foi

demonstrado na estratificação do risco das mulheres comparadas aos homens. A regressão logística múltipla identificou uma cintigrafia normal como variável isolada de maior valor prognóstico apenas nos homens. Idade, hipertensão arterial sistêmica e eletrocardiograma de esforço também foram variáveis independentes nos homens. Nas mulheres, idade, dislipidemia e tabagismo estavam independentemente associadas com evolução desfavorável.

Este estudo demonstrou que a cintigrafia de perfusão miocárdica pode ser utilizada para estratificação do risco de indivíduos de ambos os sexos com suspeita clínica de doença arterial coronariana. A interpretação dos achados cintigráficos deve, no entanto, ser realizada incluindo as variáveis clínicas e laboratoriais devido as diferenças observadas relacionadas ao gênero dos pacientes.

## Conclusão

Um grande número de diferenças associadas ao sexo dos pacientes dificultam a detecção de DAC no sexo feminino. As estratégias diagnósticas de doença coronária em mulheres apresentam diferenças consideráveis em relação aos homens. O reconhecimento destas diferenças ao serem utilizados os métodos laboratoriais atualmente disponíveis, e uma avaliação clínica criteriosa antes da realização de cada exame otimizam sua aplicação e orientam melhor a conduta clínica e terapêutica após os resultados obtidos.

## Referências bibliográficas

- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301:230-5.
- Gibbons RF. Exercise ECG testing with and without radionuclide studies. In Wenger NK, Speroff L, Packard B, editores: *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Greenwich, CT: Le Jacq Communications, Inc; 1993. p 73.
- Bacquer D, Backer G, Komitzer M, et al. Prognostic value of ischemic electrocardiographic findings for cardiovascular mortality in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:680-5.
- Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patients subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64:360-7.
- Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, et al. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: A receiver operating characteristic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:600-12.
- Martin CM, McConahay DR. Maximal treadmill exercise electrocardiography. *Circulation* 1972; 46:956-62.
- Gibbons et al. Exercise testing guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:260-311.
- Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, et al. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. *Circulation* 1979; 60:1021-1027.
- Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA et al. Gender differences in use of stress testing and coronary heart disease mortality: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JACC* 1998; 32:345-52.
- Bruce RA, DeRouen TA, Hammermeister KE. Noninvasive screening for enhanced 4-year survival after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1979; 60:638.
- McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 57:64.
- Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325:849-853.
- Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, et al. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Bypass Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1995; 75:865-870.
- Melin JA, Wijns W, Vanbutssele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness of probability analysis. *Circulation* 1985; 71:535-42.
- Patterson RE, Eng C, Horowitz SF, et al. Bayesian comparison of cost-effectiveness of different clinical approaches to diagnose coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:278-89.
- Pichard A. Coronary arteriography for everyone? *Am J Cardiol* 1976; 38:533-5.
- Bickell NA, Pieper KS, Lee KL, et al. Referral patterns for coronary artery disease treatment: gender bias or good clinical judgment? *Ann Intern Med* 1992; 791-7.
- Mark DB, Pryor ED. Risk screening and diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, editores. *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Greenwich CT: Le Jacq Communications, Inc. 1993; 81-90.
- Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS, et al.: Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1440.

20. Williams MJ, Marwick TH, O'Gorman D, et al. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994; 74:435-8.
21. Roger VL, Pellika PA, Bell MR, et al.: Sex and test verification bias: Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. *Circulation* 1997; 95:405-410.
22. Jones, RH, McEwan P, Newman, GE, et al. Accuracy of diagnosis of coronary artery disease by radionuclide measurement of left ventricular function during rest and exercise. *Circulation* 1981; 64:586-601.
23. Bacharach SL, Green MV, Borer JS. Instrumentation and data processing in cardiovascular nuclear medicine: evaluation of ventricular function. *Semin Nucl Med* 1979; 9:257-74.
24. Higginbotham MB, Morris KE, Coleman RE, et al. Sex-related differences in the normal cardiac responses to upright exercise. *Circulation* 1984; 70:357-66.
25. Hanley PC, Zinsmeister AR, Clements IP, et al. Gender-related differences in cardiac responses to supine exercise assessed by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:624-9.
26. Gibbons RJ. Rest and exercise radionuclide angiography for diagnosis in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 84:I93-I99.
27. Detrano R, Hsiai T, Wang S, et al.: Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:285-90.
28. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: Pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1996; 94:1175-92.
29. Patterson RE, Churchwell KB, Eisner RL. Diagnosis of coronary artery disease in women: Roles of three-dimensional imaging with magnetic resonance or positron emission tomography. *Am J Card Imaging* 1996; 10:78-88.
30. Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1990; 31:1899-905.
31. Marwick TH, Lauer MS, Neumann DR, et al. Diagnosis of coronary artery disease in women using thallium-201 SPECT and rubidium-82 PET [abstract]. *J Nucl Med* 1995; 36-78P.
32. Wackers FJTh. Planar, SPECT, PET: The quest to predict unpredictable? *J Nucl Med* 1990; 31:1906-8.
33. 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.
34. Douglas P, Ginsburg G: Current concepts: The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334:1311-35, 1996.
35. Kim C, Kwok YS, Saha S, Redberg RF. Diagnosis of suspected coronary artery disease in women: A cost-effectiveness analysis. *Am Heart J* 1999; 137:1019-27.
36. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, et al. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991; 324:648-54.
37. Gitler B, Fishbach M, Steingart RM. Use of electrocardiographic-thallium exercise testing in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:262-72.
38. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, et al. Independent and incremental prognostic value of test performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:237-248.
39. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging: a diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 83:363-81.
40. Taillefer R, DePuey GE, Udelson J, et al. Comparative diagnostic accuracy of thallium-201 and Tc-99m sestamibi (perfusion and gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:69-77.
41. Hung J, Chaitman BR, Lam J, et al.: Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:8-16.
42. Kwok Y, Kim C, Segal M, et al: Exercise testing to detect coronary artery disease in women: A meta-analysis. *Circulation* 1996; 8:I-497.
43. DePuey EG, Garcia, EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med* 1989; 30:441-9.
44. Goodgold HM. Improved interpretation of exercise Tl-201 myocardial perfusion scintigraphy in women: characterization of breast attenuation artifacts. *Radiology* 1987; 165:361-6.
45. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8:283-98.
46. Chae SC, Heo J, Iskandrian AS, et al. Identification of extensive coronary artery disease in women by exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1305-11
47. Robert AR, Melin JA, Detry JM. Logistic discriminant analysis improves diagnostic accuracy of exercise testing for coronary artery disease in women. *Circulation* 1991; 83:102-9.

48. Reiber JHC, von Land CD, Koning G, et al. Comparison of accuracy and precision of quantitative coronary artery analysis between cine film and digital systems. In: Reiber JHC, Serruys PW, editores. *Progress in quantitative coronary arteriography*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1994. p 67-85.
49. Iskandrian AS, Heo J, Nguyen T, et al. Assessment of coronary artery disease using single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia. *Am J Cardiol* 1991; 67:1190-4.
50. Uren NG, Melin JA, Bruyne ED, et al. Relation between myocardial blood flow and severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330:782-8.
51. Wilson RF, Wyche K, Christensen GV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82:1495-606.
52. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995; 36:2032-6.
53. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 32:1758-66.
54. Sambucetti G, Marzullo P, Giorgetti A, et al. Global alteration in perfusion response to increasing oxygen consumption in patients with single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1994; 90:1696-705.
55. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90:786-91.
56. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor response to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:52-60.
57. Iskandrian AE, Heo J, Nallamothu N. Detection of coronary artery disease in women with use of stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1997; 4:329-35.
58. Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. 1996; 28:1214-9.
59. Hansen CL, Kramer M, Rastogi A. Lower accuracy of Tl-201 SPECT in women is not improved by size-based normal databases or Wiener filtering. *J Nucl Cardiol* 1999; 6:177-82.
60. Sporn V, Balino N, Holman L, et al. Simultaneous measurement of ventricular function and myocardial perfusion using technetium-99m isonitriles. *Clin Nucl Med* 1988; 13:77-81.
61. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:69-77.
62. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36:952-5.
63. Pancholy SB, Fattah AA, Kamal AM. Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single photon emission computed tomographic imaging in women. *J Nucl Cardiol* 1995; 2:110-6.
64. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:34-44.
65. Geleijnse ML, Elhendy A, van Dorberg RT, et al. Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol* 1996; 77:1057-61.
66. Issa A, Pantoja M. Valor prognóstico da cintigrafia de perfusão miocárdica em mulheres comparado com homens com suspeita clínica de doença arterial coronariana [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2000. 93p.