
CARDIOPATIA ISQUÊMICA E DOENÇA CORONÁRIA NÃO-OBSTRUTIVA

ELIZABETH REGINA GIUNCO ALEXANDRE¹, CLARISSE KAORU OGAWA INDIO DO BRASIL¹,
MARIA ISABEL DEL MONACO¹, JORGE BEZERRA CAVALCANTI SETTE¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):511-24
RSCESP (72594)-1816

A doença das artérias coronárias de etiologia aterosclerótica assume importância indiscutível em razão de elevada prevalência e mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. O correto diagnóstico da doença coronária na mulher constitui inquestionável desafio aos cardiologistas, o que levou ao surgimento, nas duas últimas décadas, de extenso conhecimento relacionado às diferenças da doença coronária entre homens e mulheres.

Este artigo trata das particularidades da cardiopatia isquêmica na mulher, sob a óptica da doença coronária obstrutiva e não-obstrutiva, com especial ênfase nas alterações do território microvascular, em razão da grande quantidade de publicações recentes sobre o tema. A primeira parte do artigo trata da doença coronária obstrutiva, cujas características epidemiológicas, fisiopatológicas, de apresentação clínica e de diagnóstico complementar são examinadas, seguidas das melhores evidências relacionadas ao tratamento. A segunda parte do artigo é dedicada à doença microvascular coronária ou, como recentemente recomendado, doença coronária não-obstrutiva, que assume importância essencial na medida em que cerca de 50% das mulheres sintomáticas submetidas a cinecoronariografia não têm lesões significativas, mas, ao contrário do que se pensava, de que teriam bom prognóstico, são vulneráveis a eventos cardíacos e mortalidade, conforme demonstrado pelo estudo WISE.

Descritores: Cardiologia. Coronariopatia. Isquemia miocárdica/terapia. Mulheres.

ISCHEMIC HEART DISEASE AND NON-OBSTRUCTIVE CORONARY DISEASE

Atherosclerotic coronary disease is an extremely important pathology due to its high prevalence and mortality in developed and developing countries. The accurate diagnosis of coronary disease in women is a challenge for cardiologists and has led to the development of extensive knowledge on the understanding of the differences of coronary disease between men and women in the last few decades.

This paper discusses the particularities of obstructive and non-obstructive ischemic heart disease in women, with special emphasis on the abnormalities of the microvascular territory, due to the large amount of recent publications on this topic. The first part of the manuscript discusses obstructive coronary disease, whose epidemiologic and pathophysiology characteristics, clinical presentation and complementary diagnosis are evaluated and supported by the best evidences related to the treatment. The second part of the manuscript is dedicated to coronary microvascular disease, or, as recently recommended, non-obstructive coronary disease, which becomes extremely important since about 50% of symptomatic women undergoing coronary scintigraphy do not have significant lesions, and are vulnerable to cardiac events and mortality, in contrast to former beliefs that they had a good prognosis, as shown by the WISE study.

Key words: Cardiology. Coronary disease. Myocardial ischemia/therapy. Women.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Elizabeth Regina Giunco Alexandre – Seção Médica de Coronariopatia – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP – CEP 04012-909

INTRODUÇÃO

A doença das artérias coronárias no sexo feminino se reveste de particularidades que a diferenciam, em múltiplas dimensões, da doença no sexo masculino, constituindo um verdadeiro desafio ao cardiologista, tanto do ponto de vista de diagnóstico quanto da correta implementação do tratamento.

A doença coronária nas mulheres se apresenta com características próprias quanto a epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, apresentação clínica, interpretação dos exames complementares e tratamento.

Podem-se distinguir duas formas de acometimento da artéria coronária: a doença obstrutiva, que compromete a porção epicárdica das artérias, e a doença microvascular, que mais recentemente vem preocupando os cardiologistas em razão do comportamento próprio desse território no sexo feminino.

O termo doença isquêmica do coração foi proposto, recentemente, como mais apropriado que doença arterial coronária, em razão do conhecimento adquirido a respeito das diferenças entre os sexos. A doença aterosclerótica coronária na mulher se caracteriza por ser menos obstrutiva, isto é, com menor carga de placa, função sistólica preservada, e altas taxas de isquemia e de mortalidade. Esse paradoxo parece estar relacionado a um comportamento específico quanto a reatividade coronária anormal, disfunção microvascular, instabilização por erosão da placa e microembolização distal¹.

Este artigo vai se concentrar nas peculiaridades e diferenças de apresentação da doença coronária obstrutiva e não-obstrutiva nas mulheres, pelo fato de até o momento o modelo masculino ter sido mais utilizado como referência para o conhecimento da doença.

Este artigo tem como objetivos promover a habilidade em identificar a mulher de risco e em reconhecer precocemente os sintomas, e propiciar o melhor tratamento possível com a finalidade de reduzir a mortalidade.

DOENÇA CORONÁRIA OBSTRUTIVA NA MULHER

Epidemiologia

A doença arterial coronária é a principal causa de mortalidade em mulheres nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde relativos ao ano de 2006, as doenças circulatórias detêm o primeiro lugar como causa de mortalidade, atingindo 36,2% da população feminina. As principais doenças do sistema circulatório responsáveis pela mortalidade das mulheres brasileiras são acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Em 2006, no Brasil, comprovadamente 48.001 mulheres morreram por acidente vascular cerebral, e 38.062 mu-

lheres morreram por doença isquêmica do coração².

Nas últimas décadas houve considerável declínio da mortalidade cardiovascular graças ao desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas, novos conhecimentos e novos fármacos, que permitiram avanço no tratamento. O declínio da mortalidade por doença arterial coronária é atribuído ao melhor controle dos fatores de risco e à aplicação do conhecimento gerado pela medicina baseada em evidências; no entanto, esse declínio foi mais acentuado para o sexo masculino que para o feminino³. Embora a doença coronária de etiologia aterosclerótica seja mais prevalente no sexo masculino até a sétima década de vida, a partir dessa faixa etária a incidência entre as mulheres começa a se elevar, ultrapassando em números absolutos a incidência entre os homens.

A doença coronária obstrutiva, quando acomete as mulheres, causa maior mortalidade, quer nas apresentações agudas quer nas apresentações crônicas. Em 2009, a Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo promoveu um levantamento de dados, segundo os quais a mortalidade por infarto em mulheres é superior à dos homens, em qualquer faixa etária analisada. A taxa de mortalidade, no Sistema Único de Saúde (SUS), foi de 17,95 mortes a cada 100 mulheres internadas e para os homens, de 11,89.

Fisiopatologia

Dados consistentes indicam que o sexo tem importante influência na fisiologia e na fisiopatologia da doença cardiovascular. É possível que a mulher com doença coronária isquêmica tenha uma forma diferente ou mais grave de doença vascular, em relação ao homem⁴.

Inúmeras particularidades emergem de características próprias da mulher, como anatomia da artéria coronária, padrão da doença aterosclerótica e remodelamento arterial.

A artéria coronária da mulher é menor que no homem, bem como a circulação colateral, mesmo após a correção para a área corpórea, com implicações no que se refere a incidência de isquemia, se houver demanda, maior frequência de angina e maior mortalidade nos procedimentos de revascularização.

O padrão da doença aterosclerótica também apresenta características especiais, como maior grau de fibrose e rigidez, menor grau de estenose, maior tendência de remodelamento positivo, acometimento difuso, que se estende por todo o trajeto arterial, mecanismos de instabilização próprios e maior grau de microembolização distal⁴.

A rigidez das artérias de grande calibre é característica comum do envelhecimento, está exacerbada em portadores de hipertensão arterial, diabetes e doença renal, e é reconhecida como importante e independente fator de risco para even-

to cardiovascular. A pressão de pulso da artéria braquial e a velocidade da onda de pulso são formas de medida da rigidez arterial. Mulheres diabéticas apresentam maior rigidez aórtica que homens diabéticos, como foi observado no estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*⁴.

A doença obstrutiva coronária na mulher se caracteriza por menor volume de placa e dessa característica decorrem algumas implicações:

- as bases diagnósticas repousam na hipótese da estenose crítica (relação oferta/consumo);
- o conceito de doença coronária significativa se refere à estenose maior ou igual a 50% em pelo menos uma artéria epicárdica;
- placas pouco volumosas, com capa fibrosa delgada, comuns em mulheres jovens, estão relacionadas aos quadros de morte súbita em pacientes assintomáticas;
- a proporção de morte súbita em mulheres com erosão de placas é maior, especialmente abaixo dos 50 anos;
- o remodelamento positivo é responsável pela falsa imagem de placa pouco volumosa ao luminograma, contribuindo para a subestimação do verdadeiro tamanho da placa;
- padrão de doença aterosclerótica mais difusa que acomete a artéria em toda sua extensão.

Em geral, as placas coronárias nas mulheres são mais celulares que nos homens, e mulheres em pré-menopausa têm demonstrado centro necrótico pequeno e pouca calcificação comparativamente aos homens ou mulheres na pós-menopausa, sendo imputada ao estrogênio ação protetora na formação de grandes centros necróticos.⁵

O remodelamento arterial coronário ocorre em condições fisiológicas (exercício, gestação) e patológicas (hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose). Nos corações transplantados, curiosamente, há adaptações diversas a depender do sexo. Quando doador e receptor são mulheres, poucas alterações ocorrem nas artérias coronárias; entretanto, quando um coração feminino é transplantado para um homem, as artérias coronárias aumentam de tamanho de forma independente da área corpórea ou da presença de hipertrofia ventricular⁶. Nesses estudos, é curioso notar que as doadoras eram mulheres que não estavam na menopausa e que tiveram seus corações transplantados para homens ou mulheres na pós-menopausa com níveis muito baixos de estrogênio plasmático.

Esses achados ressaltam a importância da inter-relação hormonal com o sistema cardiovascular, uma vez que este possui receptores para estrogênios, androgênios, progesterona e intermediários da cascata da esteroidogênese sexual, bem como variações na população desses receptores quando se comparam homens e mulheres ou mesmo mulheres mais

jovens com mulheres mais idosas⁷.

As alterações hormonais cíclicas durante as diferentes fases da vida da mulher (ciclo menstrual/gravidez/menopausa) podem ser responsáveis por diversas respostas fisiológicas. Os esteroides sexuais têm importante função protetora no sistema cardiovascular até a menopausa, quando a mulher se torna rapidamente vulnerável à doença cardiovascular. Inúmeros são os efeitos antiateroscleróticos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular, detalhados na literatura.

A doença coronária isquêmica na mulher evolui diferentemente, de acordo com a idade. Assim, as mulheres mais jovens têm menor carga de placa, apresentam tendência à instabilização por mecanismo de erosão, com evolução assintomática, e são mais frequentemente surpreendidas por morte súbita. As mulheres mais idosas têm um modelo de doença comparável ao do homem, com placas mais volumosas, capa fibrosa mais espessa e menor lago lipídico, com tendência à instabilização por ruptura, mais próximo do modelo masculino⁸.

Os mecanismos de morte súbita parecem diferir na comparação entre mulheres idosas e jovens bem como os fatores de risco podem atuar diferentemente nesse grupo de pacientes. As mulheres jovens que morrem por trombose coronária são mais frequentemente tabagistas, com erosão de placa e pouca obstrução coronária, enquanto as idosas que também morrem de trombose coronária são mais hipercolesterolêmicas, têm ruptura de placa e mais obstrução coronária. O mecanismo de morte súbita nas hipertensas e diabéticas está frequentemente associado à presença de cicatriz miocárdica de infarto e cardiomegalia. Esses dados sugerem a necessidade de modificação da abordagem dos fatores de risco especificamente aos diferentes grupos de mulheres⁸.

A taxa de embolização distal é maior nas mulheres, comparativamente aos homens, de acordo com uma série de autopsias de pacientes que haviam falecido por infarto com trombose epicárdica. A quantidade de êmbolos era independente do tipo do trombo ou da presença de necrose⁹.

A camada muscular lisa das artérias coronárias na mulher apresenta comportamento próprio mais sujeito a espasmos, principalmente logo após a menopausa, quando ocorre deprivação estrogênica e menor produção da óxido nítrico sintetase. O vasoespasma coronário ocorre não só em território epicárdico, mas também em território microvascular⁶.

Apresentação clínica

A questão central do diagnóstico da isquemia miocárdica na mulher é a apresentação clínica nas síndromes aguda ou crônica. Desde os dados iniciais de Framingham sabe-se que

a angina é mais prevalente no sexo feminino, e em recente meta-análise¹ de 74 artigos, compreendendo 13.311 mulheres e 11.511 homens, a prevalência de angina foi 11% a 27% maior nas mulheres em qualquer idade. Contudo, como a gravidade da estenose é menor e cerca de 50% das pacientes encaminhadas para cinecoronariografia não têm doença significativa, nos deparamos com um paradoxo que começa a ser explicado⁹.

A apresentação inicial da doença coronária na mulher, em 60% dos casos, ocorre como infarto agudo ou morte súbita, enquanto nos homens esse porcentual é de 50%¹⁰. Entretanto, trabalho de McSweeney et al.¹¹, realizado com o objetivo de rastrear pródromos, identificou em 95% dos casos de síndrome aguda a presença de sintomas totalmente atípicos, como fadiga, distúrbio do sono, dispnéia, dispepsia e ansiedade nas semanas que antecedem o episódio agudo. Desse grupo, 29,7% referiram desconforto torácico com proporcionalidade semelhante de dor, aperto, pressão, pontada e queimação.

Nas síndromes coronárias agudas, as mulheres apresentam, com maior frequência, angina instável (46% vs. 33%) e os homens, infarto com supradesnivelamento do segmento ST (37% vs. 27%), havendo equivalência nos quadros de infarto sem supradesnivelamento de ST (27% nas mulheres vs. 30% nos homens)¹². Sintomas típicos são fortemente preditores de síndromes agudas e são tão importantes em homens quanto em mulheres¹³.

As mulheres têm maior probabilidade de sofrer reinfarto e disfunção ventricular consequente¹⁴. No registro *Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines (CRUSADE)*¹⁵ havia 35 mil pacientes com infarto sem supradesnivelamento de ST, dos quais 41% eram mulheres, com as seguintes características: mais idosas (73 anos vs. 65 anos), mais hipertensas (75% vs. 66%) e mais diabéticas (36% vs. 31%). Houve maior mortalidade hospitalar e no primeiro ano pós-infarto, especialmente se mais jovens (com menos de 50 anos de idade), maior probabilidade de reinfarto e disfunção ventricular, acidente vascular cerebral e necessidade de transfusão. Tinham menor probabilidade de infarto ou revascularização prévia e mais disfunção ventricular por ocasião do infarto. Cerca de 20% do excesso de complicações hospitalares estava relacionado às altas frequências de comorbidades entre as mulheres.

Exames complementares

O diagnóstico de doença arterial coronária crônica em mulheres obedece basicamente aos mesmos princípios da do-

ença em geral, porém as mulheres apresentam peculiaridades especiais tanto para o diagnóstico como para a estratificação de risco, uma vez que no sexo feminino o componente inflamatório da doença assume importante papel.

A elaboração de detalhada história médica, incluindo aspectos relativos às características da dor, assim como a avaliação dos fatores de risco e da condição menopáusica podem identificar as pacientes de acordo com o risco para a doença. Na mulher, as manifestações frequentemente assumem características atípicas, com sintomas de fadiga, dispepsia e até mesmo distúrbio do sono.

Historicamente, a acurácia diagnóstica de testes não-invasivos na mulher está associada a reduzidas sensibilidade e especificidade para a detecção de doença obstrutiva. Esse fato era explicado como resultante da baixa prevalência da doença na mulher (teoria de Bayes); entretanto, com a evolução do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos e com a inclusão de maior número de mulheres nos estudos clínicos, associado à alta taxa de mortalidade por isquemia, começa a ser delineada uma nova perspectiva para a interpretação dos exames diagnósticos³.

Teste ergométrico

O teste ergométrico, como exame inicial para avaliação, apresenta a melhor relação custo-efetividade na prática cardiológica. Apesar do maior número de exames com desnivelamentos do segmento ST sem doença coronária obstrutiva no sexo feminino, a análise das outras variáveis pode ter significado importante na redução dos falsos positivos. Outra dificuldade comumente encontrada é a limitação para a realização da esteira, mais comum em obesas, idosas, pacientes sem condicionamento físico e com mamas volumosas¹⁶.

A presença de dor precordial e/ou sinais de disfunção ventricular (queda da pressão arterial sistólica, ritmo de galope e estertores pulmonares) associada a desnivelamento do segmento ST é altamente indicativa de doença. Entretanto, a presença de alterações eletrocardiográficas isoladas em mulheres não é sinal de doença. Essas alterações podem estar relacionadas ao estado hormonal das pacientes.

Estudos apontam correlação entre teste alterado e cinecoronariografia anormal de 62% para mulheres vs. 89% para os homens³.

Apesar da menor capacidade das mulheres para o esforço máximo, a duração do exercício é a variável de maior valor prognóstico, independentemente do sexo. Estudos demonstraram que aquelas pacientes que não conseguiram atingir 5 MET apresentaram pior prognóstico. Deve-se ressaltar que esses valores equivalem aproximadamente ao requerido para as atividades diárias¹⁶.

Independentemente da presença de dor, as alterações do segmento ST, que surgem em baixas cargas de trabalho e que se mantêm tardiamente na fase de recuperação, representam alto risco de doença e pior prognóstico, estando associadas a elevadas taxas de eventos agudos¹⁶.

Apesar de todas as dificuldades para a correta interpretação do teste ergométrico no sexo feminino, permanece a indicação classe I na avaliação de mulheres com sintomas e probabilidade intermediária de doença. O exame apresenta elevado valor preditivo negativo³.

Exames associados a imagens de perfusão

Para minimizar as limitações do teste ergométrico, cresce cada vez mais a indicação de exames associados a imagens de perfusão para a avaliação de mulheres com angina. Evidências substanciais demonstram que os exames de perfusão efetivamente identificam e estratificam o risco de doença em mulheres.

O ecocardiograma associado a estresse físico ou farmacológico permite extensa avaliação tanto regional como global da função ventricular, assim como alterações da contratilidade. Por se tratar de exame com boa acurácia para detecção das anormalidades da contratilidade ventricular em territórios onde a perfusão está comprometida por estenoses significativas, seu valor fica reduzido em mulheres, uma vez que são conhecidas as diferenças fisiopatológicas da doença no sexo feminino, em que o caráter inflamatório da afecção assume papel importante mesmo na ausência de estenoses significativas³.

Por esses motivos, os exames de perfusão utilizando radioisótopos ganham cada vez mais espaço por sua acurácia prognóstica¹. O uso de tálio-201 em mulheres obesas resulta em aumento da frequência de artefato, motivo pelo qual a utilização de tecnécio-99m é preferentemente indicada³. Entretanto, apesar de o uso desse marcador reduzir a frequência de artefatos, a diminuição da perfusão deve ser interpretada em conjunto com a análise da função ventricular e da fração de ejeção. Dessa forma, a presença de perfusão reduzida com motilidade parietal e fração de ejeção normais, assim como ausência de alterações do espessamento parietal, deve ser considerada possivelmente normal³.

Tomografia computadorizada

Poucos dados existem sobre a tomografia por emissão de pósitrons, porém os mesmos princípios da cintilografia podem ser aplicados a esse método. Em função da melhor qualidade de imagens e da maior sensibilidade do método, especialmente para obesos, pode vir a ser o método de escolha para o diagnóstico em mulheres³.

O estudo das artérias coronárias por meio de imagens tomográficas permite a quantificação do cálcio coronário bem como a determinação de escores. Na mulher, a presença de calcificação é menor que nos homens, porém o valor preditivo negativo para obstrução coronária e eventos clínicos em escores baixos é elevado.

Determinação de conduta para o diagnóstico

A determinação diagnóstica, assim como a avaliação prognóstica, da doença isquêmica coronária em mulheres vem assumindo papel cada vez mais importante em função do aumento da prevalência dessa afecção no sexo feminino. Em geral, pacientes de baixo risco podem ser efetivamente avaliadas pelo teste ergométrico e pacientes de risco intermediário a alto se beneficiarão de exames de perfusão sob estresse, tanto tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) como tomografia por emissão de pósitrons (PET). O uso de tecnécio-99m deve ser preferido.

Tratamento

A atualização das diretrizes para prevenção da doença cardiovascular em mulheres, da American Heart Association¹⁷, oferece uma nova classificação de risco para mulheres, categorizando-as como “alto risco”, “em risco” ou “risco de-sejável”. Importante também é o reconhecimento das limitações do tradicionalmente utilizado escore de risco de Framingham, com seu foco sobre o risco de doença arterial coronária em dez anos. A história familiar não está incorporada nesse escore, e, pela maior homogeneidade da população de Framingham, o risco em mulheres, homens jovens e muitas populações não-brancas fica subestimado. Preocupante também é a documentação da doença cardiovascular subclínica entre muitas mulheres com história familiar de doença arterial coronária, consideradas como baixo risco por esse escore. Além disso, aproximadamente 92% de mulheres adultas não-diabéticas são classificadas como tendo baixo risco pelo escore de risco de Framingham, aspecto que falha em correlacionar com os subgrupos de maior risco encontrados clinicamente.³

O que constitui uma mulher de alto risco? Alto risco não só inclui a presença de doença arterial coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e aneurisma de aorta abdominal, mas também destaca a importância dos equivalentes de risco coronário, como doença renal crônica terminal e diabetes melito. Também são consideradas de alto risco as mulheres com escore de risco de Framingham global maior que 20% em dez anos.

As mulheres em risco são aquelas que têm um ou mais dos fatores de risco maiores para doença arterial coronária,

incluindo tabagismo, dieta inadequada, obesidade (especialmente adiposidade central), história familiar de doença cardiovascular prematura, hipertensão arterial sistêmica ou dislipidemia. Também são consideradas mulheres em risco aquelas com evidência de doença vascular subclínica, como calcificação coronária, síndrome metabólica e características de risco recentemente identificadas, incluindo baixa capacidade física no teste ergométrico e/ou recuperação anormal da frequência cardíaca no período de recuperação após cessar o exercício.

A mulher com risco desejável é aquela com escore de risco de Framingham global menor que 10% em dez anos, estilo de vida saudável e nenhum dos fatores de risco maiores.

A Figura 1 resume o algoritmo para cuidados preventivos da doença cardiovascular na mulher¹⁷.

O tratamento da doença arterial coronária pode ser norteado pelas recomendações das diretrizes internacionais e nacionais (American College of Cardiology, American Heart Association, Sociedade Brasileira de Cardiologia), que surgem a partir dos dados da medicina baseada em evidências; para a mulher, porém, essa possibilidade fica restrita pela falta de dados sólidos provenientes de grandes estudos, uma vez que as mulheres foram, por muitos anos, sub-representadas em estudos clínicos randomizados. Em relação ao tratamento farmacológico, a possibilidade de respostas diferentes à terapêutica em mulheres e homens tem surgido como parte dos temas relacionados ao gênero na doença cardiovascular. A revisão de Jochmann et al.¹⁸ chama a atenção para as diferenças na farmacocinética, na farmacodinâmica e na fisiologia, que podem contribuir para uma resposta diferente aos medicamentos cardiovasculares na mulher quando comparada com o homem. Além disso, as diferenças quanto à resposta aos medicamentos entre mulheres e homens podem estar relacionadas a peso corporal mais baixo, menor tamanho dos órgãos e maior proporção de gordura corporal na mulher. Níveis hormonais e diferenças no metabolismo podem afetar a absorção e a eliminação dos medicamentos.

Intervenção percutânea coronária

Dados recentes de uma meta-análise de 8 estudos em síndrome coronária aguda foram utilizados para comparar redução de risco entre estratégia invasiva e estratégia conservadora¹⁹. Para ambos os sexos, a estratégia invasiva resultou em redução de risco de 19% a 27%, quanto aos desfechos compostos: morte, infarto do miocárdio ou síndrome coronária crônica recorrente. Contudo, mostrou diferenças significativas na redução de risco entre mulheres com biomarcadores positivos e negativos: a estratégia invasiva foi associada a risco de desfechos compostos 33% menor em mulhe-

res com biomarcador positivo, enquanto o risco nos desfechos aumentou para as mulheres com biomarcador negativo. Da mesma forma, mulheres e homens com síndrome coronária aguda obtêm benefícios com stents farmacológicos²⁰.

Na doença arterial coronária crônica, a utilização de stents farmacológicos melhorou a evolução após intervenção percutânea em relação aos stents metálicos e não houve diferença entre mulheres e homens quanto a eventos²¹. Por outro lado, o benefício mais importante da intervenção percutânea coronária em doença arterial coronária crônica estável é o alívio dos sintomas e a melhora da qualidade de vida, como foi demonstrado em vários estudos²².

A evolução após intervenção percutânea coronária em mulheres tende a ser menos favorável que para os homens, com maior taxa de mortalidade a curto e longo prazos, maior número de eventos cardíacos e necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência³. Essa diferença em relação ao sexo na evolução pós-intervenção percutânea coronária tem sido atribuída a menor peso corporal nas mulheres e a menor diâmetro do vaso, constituindo fator de risco para complicações vasculares periprocedimento.

Cirurgia de revascularização miocárdica

Durante muitos anos tem sido tema de debate se o sexo feminino constitui fator de risco para eventos adversos após cirurgia de revascularização miocárdica. Estudos recentes continuam a relatar resultados controversos, uns demonstrando risco aumentado de morte nas mulheres, outros não mostrando diferenças de mortalidade quando idade e comorbidades são consideradas, e outros demonstrando melhor sobrevivência a longo prazo. Contudo, a maioria dos trabalhos aponta para taxas maiores de mortalidade e complicações após cirurgia de revascularização miocárdica nas mulheres, especialmente no curto prazo. Examinando diferenças no gênero, as mulheres mais jovens têm maior mortalidade quando comparadas com homens da mesma idade.

Tratamento medicamentoso

Um fator que pode contribuir para maior risco na cardiopatía isquêmica na mulher é a prescrição menos intensiva de terapêutica medicamentosa recomendada, apesar de as diretrizes demonstrarem seus benefícios¹⁷: aspirina, betabloqueador, estatina, inibidor da enzima conversora da angiotensina e orientação sobre estilo de vida. Registro mais recente¹⁵ indica que essa recomendação não modificou a conduta médica, demonstrando que mulheres receberam menos aspirina na alta hospitalar após síndrome coronária aguda (87,5% vs. 90,4%), betabloqueador (80,5% vs. 82,7%) e estatinas (55,9% vs. 69,4%), quando comparadas a homens.

O recente estudo COURAGE²³ demonstrou que mulheres com doença arterial coronária e com angina estável crô-

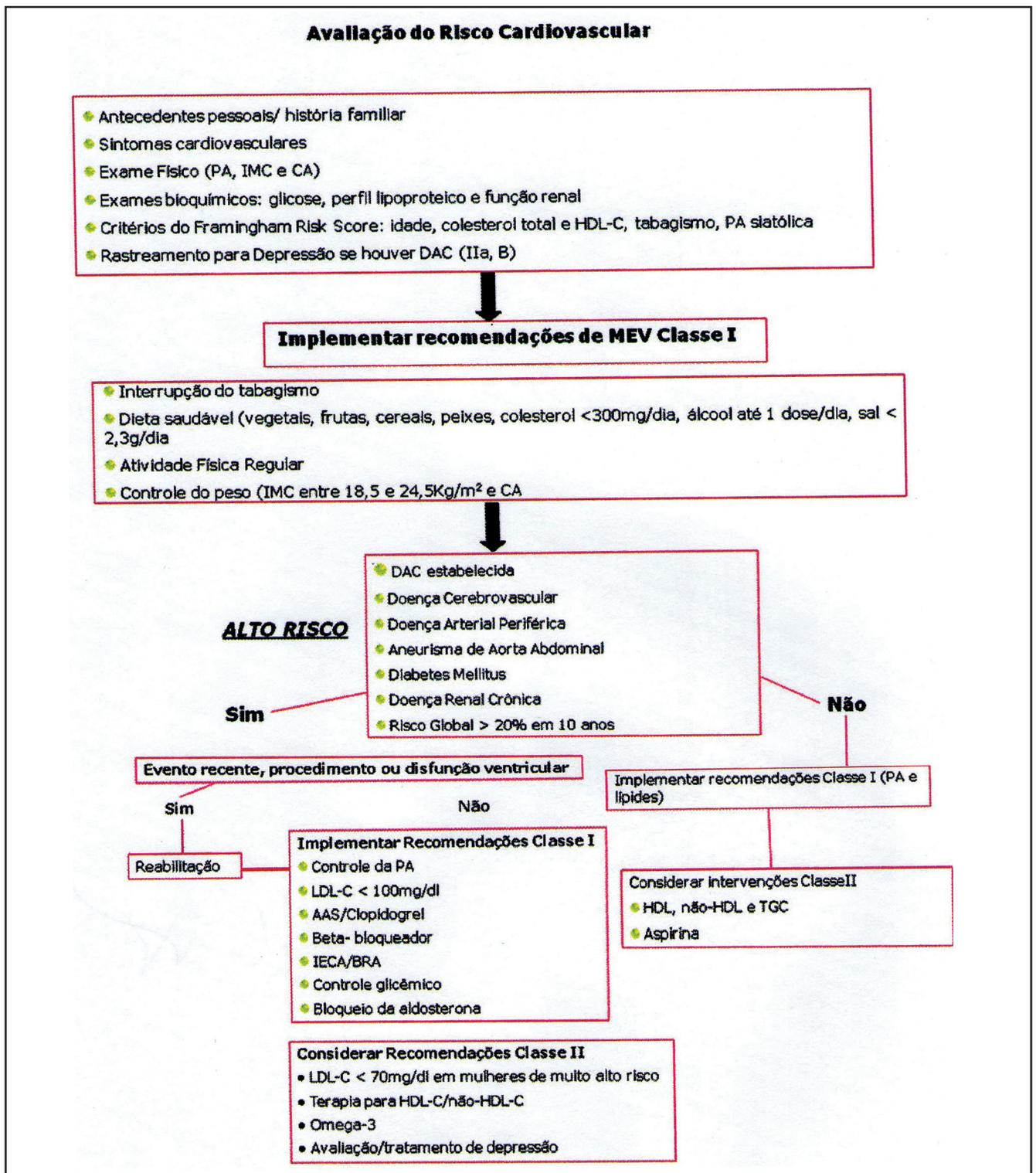


Figura 1. Algoritmo para cuidados preventivos da doença cardiovascular na mulher. (Adaptado de Mosca et al.¹⁷) AAS = ácido acetilsalicílico; BRA = bloqueadores do receptor do tipo 1 da angiotensina II; CA = circunferência abdominal; DAC = doença arterial coronária; HDL-C = colesterol de lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*); IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; IMC = índice da massa corporal; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*); MEV = modificações do estilo de vida; PA = pressão arterial; TGC = triglicérido.

nica obtiveram benefício comparável ao dos homens com terapêutica medicamentosa otimizada em longo prazo, e que não houve benefício adicional com intervenção percutânea coronária.

Ainda em relação à terapêutica medicamentosa, podem ser considerados os aspectos relevantes específicos ao sexo para o tratamento crônico¹⁸:

- Mulheres apresentam maiores níveis plasmáticos que os homens sob uso de betabloqueadores, levando a redução mais acentuada da pressão arterial, com menor frequência cardíaca durante exercício. Com respeito à redução da mortalidade após infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, a terapia com betabloqueador exibe benefícios similares para mulheres e homens.
- Meta-análise de terapia com inibidor da enzima conversora da angiotensina em insuficiência cardíaca sugere tendência a redução menos efetiva da mortalidade e da morbidade nas mulheres. Tosse, efeito colateral mais comum dessa classe de medicação, ocorre com frequência duas vezes maior nas mulheres.
- Apesar das diferenças na farmacocinética específicas ao sexo, no que se refere aos bloqueadores dos canais de cálcio, o impacto na farmacodinâmica é pequeno. A redução da pressão arterial é mais acentuada em mulheres que em homens. Estudos clínicos não mostram diferenças relevantes entre mulheres e homens com relação à mortalidade e à morbidade por doença cardiovascular.
- Na prevenção secundária da doença cardiovascular, a terapêutica com aspirina é igualmente bem documentada para mulheres e homens, com benefícios equivalentes. O benefício do uso da aspirina na prevenção primária de infarto agudo do miocárdio é menos claro para as mulheres.
- Em relação às estatinas, tanto os estudos de prevenção primária como os de prevenção secundária demonstraram benefícios comparáveis para homens e mulheres.

DOENÇA CORONÁRIA NÃO-OBSTRUTIVA NA MULHER

Uma nova abordagem, baseada não apenas no percentual de obstrução coronária mas também na disfunção microvascular coronária, tem sido integrada à prática clínica nos últimos anos, visto que a disfunção dessa fina rede de artérias e capilares se mostra importante marcador de morbidade e mortalidade. Diversas ferramentas diagnósticas e propostas terapêuticas estão em estudo para melhorar a qualidade de vida dessas mulheres, já que, como sugerido pelos investidores do estudo *Woman's Ischemia Syndrome Evaluation*

(WISE)²⁴, essas pacientes não têm prognóstico tão benigno.

Definição e etiologia

A doença coronária não-obstrutiva, definida como coronárias normais ou com obstruções menores que 50% à angiografia, com alterações isquêmicas em provas funcionais ou dor torácica tipo anginosa²⁴, tem na disfunção microvascular seu maior representante, associada a espasmo coronário e limiar aumentado para dor cardíaca.

Fisiopatologia da disfunção microvascular

O sistema arterial coronário está didaticamente dividido em três compartimentos de limites imprecisos: o compartimento proximal, de condutância, representado pelas artérias epicárdicas coronárias; o intermediário, representado pelas pré-arteríolas responsáveis por manter o fluxo e a pressão de perfusão durante o trajeto até as arteríolas; e estas, por sua vez, compõem o compartimento distal, intramiocárdico, responsável pelo equilíbrio fino entre oferta e consumo da célula miocárdica, com influência dos metabólitos celulares²⁵.

Na doença coronária epicárdica, o fluxo distal fica comprometido, a despeito da máxima dilatação dos outros compartimentos no intuito de preservar o fluxo coronário. No entanto, quando ocorre disfunção do compartimento distal, a despeito da condutância adequada, não se consegue aumentar o fluxo para a célula miocárdica, o que causa isquemia com artérias epicárdicas normais.

O principal fator que contribui para a disfunção endotelial é o óxido nítrico, que, quando apresenta alterações em sua atividade ou quantidade, provoca diminuição da vasodilatação arterial. Dentre os fatores que influenciam sua atividade estão o aumento da síntese da dimetilarginina assimétrica, que conhecidamente diminui a biodisponibilidade de L-arginina para a síntese de óxido nítrico.

Também se sabe que não apenas a falta da vasodilatação está envolvida na disfunção endotelial, mas também o excesso de fatores vasoconstritores. A endotelina-1 já foi encontrada no sangue periférico de pacientes com disfunção microvascular e relacionada a tal cenário. Marcadores inflamatórios, como interleucina-1, aumento da função adrenérgica e influência do pH intracelular, resultante da atividade do trocador de Na/H da membrana, também estão envolvidos na fisiopatologia da doença microvascular, interferindo na disfunção celular do músculo liso (Figura 2).

Fatores de risco para doença microvascular na mulher

Os fatores de risco tradicionais para doença coronária na mulher, como diabetes e hipertensão, provavelmente contribuem para a disfunção microvascular, particularmente pelo

mecanismo de vasodilatação dependente do endotélio. Todavia, sabe-se que os fatores de risco tradicionais subestimam o risco cardiovascular nas mulheres. Logo, novos fatores, como deficiência estrogênica, resistência insulínica e um pequeno grau de inflamação, surgem como fatores adicionais para ajudar na melhor estratificação de risco e conhecimento da doença²⁴.

O efeito deletério do diabetes melito e da resistência insulínica na vasculatura e, particularmente, na função endotelial está em sua capacidade de aumentar o potencial vasoconstritor e trombogênico local. Em estudo recente, foi demonstrada importante disfunção microvascular em resposta à infusão de adenosina e ao *cold pressor test* em pacientes jovens com diabetes não-complicada. Observações similares foram vistas em diabetes dos tipos 1 e 2²⁵.

Na hipertensão, já foram demonstradas alterações na reserva de fluxo coronário em pacientes hipertensos sem hipertrofia e coronárias angiograficamente normais. Isso acontece principalmente pelo remodelamento de estruturas vasculares e extravasculares (fibrose intersticial, remodelamento de arteríolas intramurais) e por mudanças na hemodinâmica coronária. Essas alterações levam à diminuição da densidade de vasos e ao aumento das forças de compressão extravascular, que resultam em aumento das pressões sistólica e diastólica e à disfunção diastólica.

O tabagismo, a deficiência estrogênica e a dislipidemia também são fatores importantes para a disfunção da microcirculação. Em tabagistas assintomáticos sem evidências de doença coronária obstrutiva, foi observada redução de 21% na reserva de fluxo coronário, em relação ao não-fumantes²⁵. Nos dislipidêmicos, da mesma forma, tem-se relação inversa entre medida da reserva de fluxo coronário e frações lipídicas. A deficiência estrogênica também está relacionada a disfunção endotelial. Sabe-se que a reposição de estrogênio, a longo prazo, aumenta a transcrição da enzima óxido nítrico sintetase, com consequente aumento da atividade do óxido nítrico e, a curto prazo, da vasodilatação dependente do endotélio.

A proteína C-reativa e a interleucina-1 não se apresentam como fatores de risco, mas sim como marcadores de risco para disfunção coronária microvascular. Lanza²⁷ demonstrou maior concentração de proteína C-reativa e de interleucina-1 em pacientes com síndrome X, comparativamente a pacientes saudáveis e com resposta aos antagonistas do receptor de interleucina-1, semelhante a pacientes com doença coronária obstrutiva.

Diagnóstico e diagnósticos diferenciais

O diagnóstico da doença coronária não-obstrutiva na mulher é de exclusão. Assim, faz-se necessário eliminar a hipótese de que a causa da alteração nos testes não-invasivos ou da dor

torácica sejam decorrentes de obstruções significativas em artérias epicárdicas. Surpreendentemente, no estudo WISE, aproximadamente 60% das mulheres submetidas a estratificação invasiva para investigação de doença isquêmica ou por sintomas ou por testes não-invasivos positivos não apresentam estenoses significantes à angiografia.⁹ Isso denota diferença não desprezível entre os gêneros e necessidade de exames mais específicos para essas pacientes, objetivando reduzir riscos e custos com o diagnóstico invasivo (Figura 3).

O papel da angiotomografia de coronárias se tornou importante nesse cenário diagnóstico, uma vez que apresenta valor preditivo negativo de aproximadamente 95% para doença obstrutiva e é não-invasivo³. No entanto, a opção por tal ferramenta diagnóstica deve ser individualizada, tendo em vista a clínica, fatores de risco e alterações em testes não-invasivos.

Após o diagnóstico da doença não-obstrutiva, surgem os questionamentos para elucidar suas principais causas: limiar aumentado da dor, espasmo coronário e doença microvascular. O limiar aumentado para dor cardíaca, situação na qual ocorre angina com artérias coronárias não-obstrutivas e testes não-invasivos sem isquemia, é alvo de estudos e alguns trabalhos sugerem que esse mecanismo pode ter sua gênese no córtex cerebral, na região subcortical ou em receptores cardíacos. Outros estudos também sugerem hipóteses de microinfartos difusos não-diagnosticados por exames de imagem, assim como associação da doença microvascular e seu componente inflamatório com o aumento do limiar da dor²⁷.

A despeito do mecanismo fisiopatológico para o limiar aumentado de dor, seu diagnóstico é de exclusão e algumas medicações, como a imipramina, que tem sido testada com resultados variados, necessitam de estudos maiores para definir seu real papel no tratamento, apesar de sua utilização na prática clínica.

O espasmo coronário faz parte principalmente do diagnóstico diferencial de síndromes instáveis, sendo responsável por até 2% a 3% dos pacientes submetidos a cineangiogramas por dor torácica. Dor torácica intensa, principalmente em repouso, e alterações eletrocardiográficas do segmento ST sugerem o diagnóstico em paciente sem obstrução coronária. Em casos excepcionais, realiza-se o teste da ergonovina em laboratório de hemodinâmica para o diagnóstico. O tratamento baseia-se em cessação do fumo, bloqueadores de canal de cálcio, nitratos e estatina.²⁹

Existem duas maneiras principais de avaliar a disfunção microvascular: a primeira, por meio de testes focados diretamente na isquemia miocárdica; e a segunda, acessando a resposta ao fluxo coronário ou resistência vascular coronária a estímulos vasoativos.

O primeiro grupo é o de testes clássicos: teste ergométrico

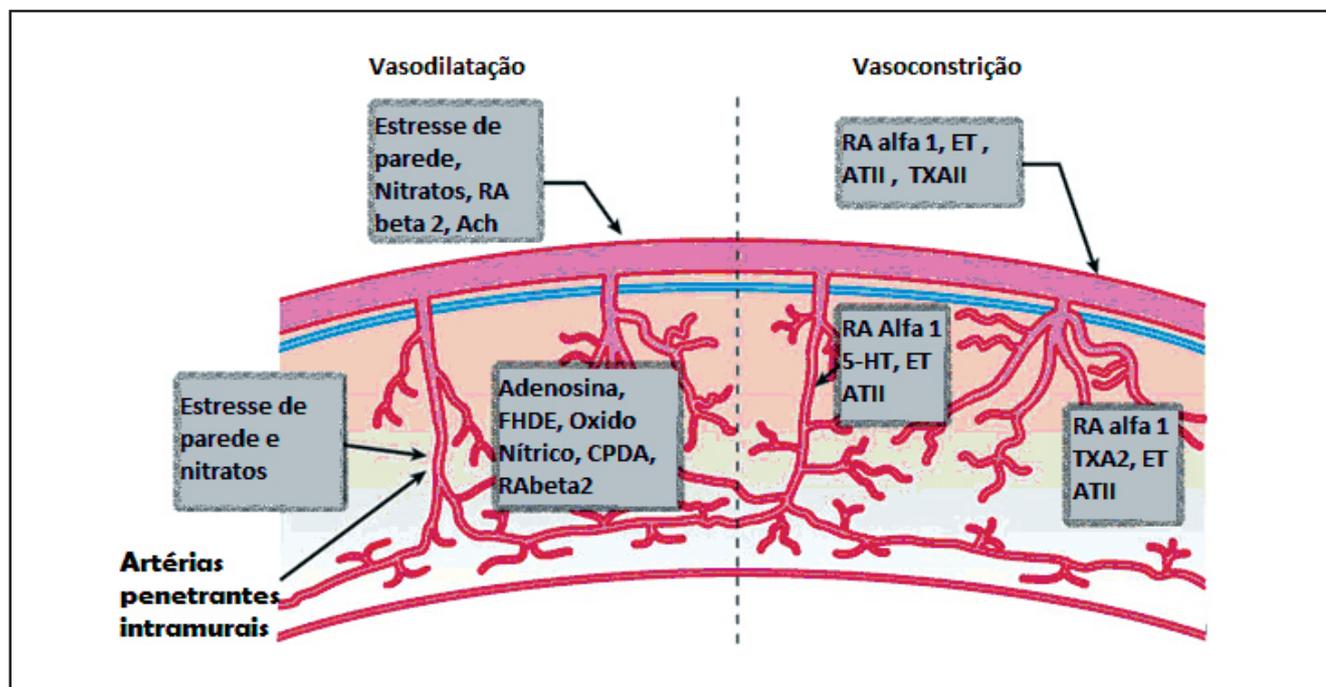


Figura 2. Distribuição transmural da resistência vascular coronária. Principais mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores nas artérias epicárdicas e nos demais locais da microcirculação. (Modificado de Libby et al.²⁶) 5-HT = serotonina; Ach = acetilcolina; CPDA = canal de potássio dependente de ATP; ET = endotelina; FHDE = fator hiperpolarizante dependente do endotélio; RA alfa 1 = receptores adrenérgicos alfa 1; RA beta 2 = receptores adrenérgicos beta 2; TXA2 = tromboxano A2.

evidenciando infradesnivelamento do segmento ST durante exercício, e defeitos de perfusão na cintilografia e de contratilidade segmentar no ecocardiograma com estresse farmacológico. No entanto, alguns autores sugerem uma prova de isquemia mais objetiva com exames mais específicos e alterações convincentes, incluindo alterações metabólicas isquêmicas e alterações de mobilidade segmentar do ventrículo esquerdo específicas para confirmar a alteração microvascular. No segundo grupo, dividem-se testes que utilizam agentes que apresentam vasodilatação independentemente do endotélio (dipiridamol, adenosina e papaverina), que podem ser avaliados de forma invasiva por meio de termodiluição, Doppler intracoronário, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética, e outros com agentes dependentes do endotélio, como teste com acetilcolina, realizado em laboratório de hemodinâmica, e testes também invasivos com ergonovina para aumentar a resposta vasoconstritora. No Brasil, infelizmente, esses testes não são aplicados de forma rotineira para o diagnóstico, uma vez que são invasivos em sua maioria e de alto custo, apesar de ajudarem na decisão terapêutica, como sugerido na Figura 3.

Tratamento

Para o tratamento adequado da doença coronária não-

obstrutiva na mulher, é importante tentar elucidar seus mecanismos fisiopatológicos. A mudança de estilo de vida e o controle dos fatores de risco para doença coronária aterosclerótica são de fundamental importância na mulher, objetivando as metas estabelecidas pelos consensos mais recentes.

Especificamente para a disfunção endotelial, existem pesquisas sendo feitas com derivados de xantina, imipramina, reposição estrogênica, inibidores de endotelina-1, do trocador de Na-H e das rho-quinases, porém ainda em fases experimentais e com resultados controversos²⁷.

Tratamento da mulher com isquemia e doença arterial coronária não-obstrutiva

O tratamento das mulheres com doença arterial coronária não-obstrutiva tem sido direcionado para melhorar os sintomas ou a função vascular¹.

Muitos fármacos com ação anti-isquêmica foram avaliados: os betabloqueadores parecem ser altamente efetivos para melhorar os sintomas anginosos³⁰, enquanto os antagonistas dos canais de cálcio podem reduzir a reserva de fluxo coronário e não melhorar os sintomas³¹, porém são estudos isolados que não podem ser utilizados como referência para o

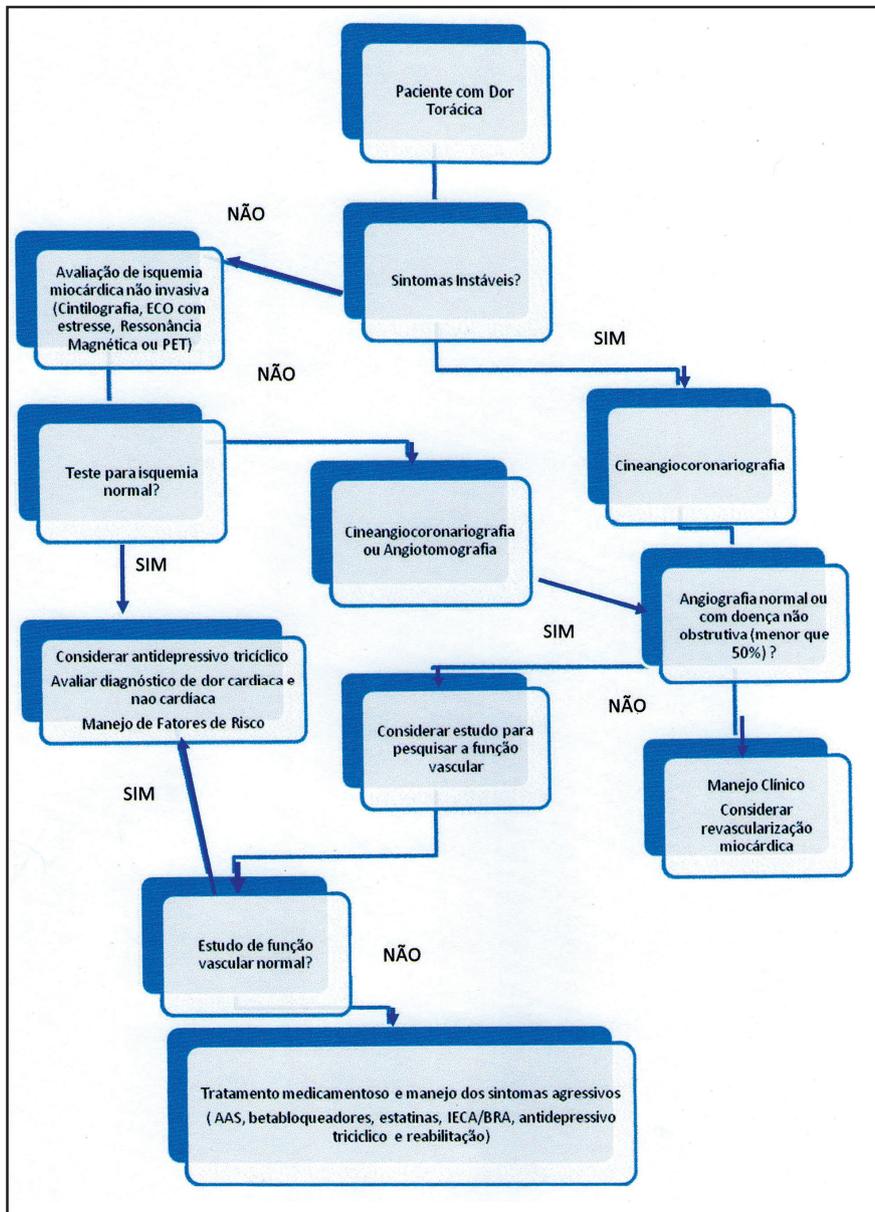


Figura 3. Algoritmo para o manejo do paciente com sintomas anginosos e ausência de doença coronária obstrutiva. (Adaptado de Bugiardini et al.²⁸.) AAS = ácido acetilsalicílico; BRA = bloqueadores do receptor do tipo 1 da angiotensina II; ECO = ecocardiografia; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; PET = tomografia por emissão de pósitrons.

lheres com angina e/ou isquemia e artérias coronárias normais. Pesquisas futuras deverão caracterizar especificamente as pacientes quanto aos mecanismos fisiopatológicos da doença em relação à presença ou não de disfunção microvascular para desenhar um estudo clínico com o objetivo de melhorar o prognóstico da cardiopatia isquêmica na mulher.

Prognóstico

Há muito se achava que o prognóstico das mulheres com doença coronária não-obstrutiva e angina era semelhante ao das pacientes saudáveis. Entretanto, quando comparados os resultados do estudo WISE, que incluiu pacientes com dor torácica para realização de cineangiocoronariografia e seguimento de 4,7 anos, aos resultados do *St. James Women Take Heart Project* (WTH), que incluiu mulheres assintomáticas da comunidade sem história de doença cardíaca

acompanhadas por dez anos, evidenciou-se que as pacientes com sinais ou sintomas sugestivos de isquemia miocárdica, porém sem lesão coronária obstrutiva, apresentaram maior risco de eventos cardiovasculares adversos relativamente às mulheres assintomáticas em um período de cinco anos. Na Figura 4 estão apresentados os resultados dessa comparação.

CONCLUSÕES

A doença coronária não-obstrutiva surge como um gran-

tratamento desse grupo de pacientes.

Não existem estudos controlados avaliando o efeito dos nitratos para esse segmento de pacientes. Já as estatinas e os inibidores da enzima conversora da angiotensina melhoram a disfunção endotelial e podem ser benéficos para as mulheres com doença arterial coronária não-obstrutiva³²⁻³⁴. Efeitos benéficos das estatinas sobre a microcirculação coronária têm sido documentados em estudo clínico³⁵ e a associação de fármacos, especificamente estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina, podem ampliar esses benefícios.

Não existem estudos randomizados comparando tratamentos para a redução de risco e custo/efetividade em mu-

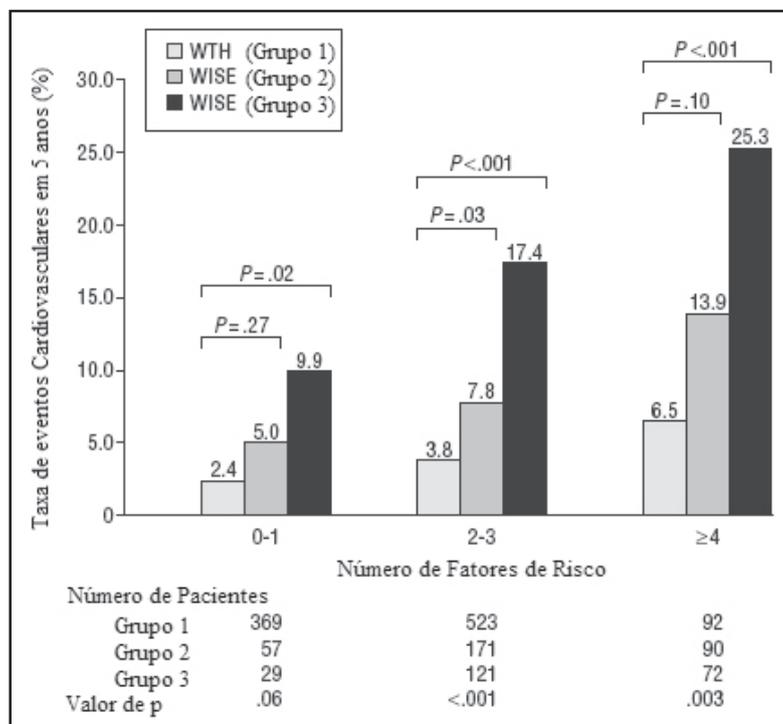


Figura 4. Comparação entre o estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) e o *St. James Women Take Heart Project* (WTH). Grupo 1 = pacientes do estudo WTH assintomáticas; Grupo 2 = mulheres sintomáticas do estudo WISE, com angiografia não-obstrutiva (< 49% de obstrução); Grupo 3 = pacientes com sintomas e lesões obstrutivas do estudo WISE.³⁶

de desafio para o cardiologista, que se depara com um novo paradigma de padrão patológico coronário. Antes tida com resultado falso positivo nos testes não-invasivos, a disfunção microvascular, intersecção entre doença coronária estabelecida e ausência de sua manifestação, encontra-se repre-

sentada em importante parcela de mulheres com fatores de risco para aterosclerose e acrescentando risco cardiovascular às mesmas. Testes não-invasivos e de fácil acesso seriam objetivos a serem alcançados no intuito de reconhecer e tratar de forma mais eficaz essas pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shaw L, Bugiardini R, Merz NB. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1561-75.
- Indicadores e Dados Básicos – Brasil, 2008 – RIPSAs – Ministério da Saúde. Disponível em: www.tabnet.datasus.gov.br.
- Wenger NK, Shaw LJ, Vaccarino V. Coronary heart diseases in women: Update 2008. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.*
- Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, et al. Some thoughts on vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl:30S-35S.
- Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild C, Muller JE. What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1855-917.
- Herity NA, Lo S, Lee DP, Ward MR, Filardo SD, Yock PG. Effect of a change in gender on coronary arterial size: a longitudinal intravascular ultrasound study in transplanted hearts. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1539-46.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* 2005;308:1583-7.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation.* 1998;97:2110-6.
- Merz NB, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Wise study. Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl:21S-29S.
- Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson BD, Johnson PA, et al. Women's Ischemia Syndrome Evaluation: current status and future research di-

- rections: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: October 2-4, 2002: Section 1: Diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation*. 2004;109:44e-46e.
11. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elbersson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:2619-23.
 12. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van der Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1999;341:226-32.
 13. Milner KA, Funk M, Arnold A, Vaccarino V. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J*. 2002;143:283-8.
 14. Wenger NK. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:199-229.
 15. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al.; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832-7.
 16. Meneghelo RS, Buglia S, Santos RD. Teste ergométrico e coronariotomografia na mulher. In: Aldrighi JM, Faludi AA, Mansur AP, editores. *Doença cardiovascular no climatério*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 117-38.
 17. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al., for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115:1481-501.
 18. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female specific aspects in pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1585-95.
 19. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive versus conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non ST segment elevation MI: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
 20. Solinas E, Dangas G, Kirtane AJ, Lansky A, Franklin-Bond T, Boland P, et al. Angiographic patterns of drug eluted stent restenosis and one-year outcomes after treatment with repeated PCI. *Am J Cardiol*. 2008;102:311-5.
 21. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al., for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
 22. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: A quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9667):911-8.
 23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
 24. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 Suppl):S21-9.
 25. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830-40.
 26. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1172.
 27. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart*. 2007;93:159-66.
 28. Bugiardini R, Merz CNB. Angina with normal coronary arteries. *JAMA*. 2005;293:477-84.
 29. Stern S, Luna AB. Coronary artery spasm. A 2009 update. *Circulation*. 2009;119:2531-4.
 30. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1999;84:854-6.
 31. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hers OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol*. 1995;52:135-43.
 32. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaril coenzyme: a reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation*. 2004;109:53-8.
 33. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J*. 2003;24:1999-2005.
 34. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary micro-

- vascular function in patients with Syndrome X. *Am J Cardiol.* 2002;90:974-82.
35. Manfrini O, Pizzi C, Morgagni GL, Fontana F, Bugiardini R. Effects of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1391-3.
36. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in woman with nonobstructive coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):843-50.
-