

ÍNDICE:

RESUMO	2
Introdução:	2
Objectivo:	2
População e Métodos:	3
Resultados:	3
Conclusão:	4
INTRODUÇÃO	5
POPULAÇÃO E MÉTODOS	8
Tipo de estudo e população	8
Critérios de exclusão	8
Desenho do estudo	8
Medicação na doença cardíaca isquémica:	9
Doença Cardíaca Isquémica:	9
Angina de Peito Estável	10
Análise Estatística	10
RESULTADOS	11
População de estudo:	11
Género e idade	11
IMC	11
Sintomas	12
Factores de risco	12
Antecedentes	13
Testes de Isquémia não invasivos:	13
Medicação prévia:	13
Comparação entre o género masculino e feminino, no que se refere aos diferentes parâmetros estudados:	14
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	27
GLOSSÁRIO	28
AGRADECIMENTOS	29
BIBLIOGRAFIA	30

RESUMO

Introdução:

A patologia cardíaca isquémica tem tido nos últimos anos uma incidência crescente. Na maioria dos casos encontra-se relacionada com aterosclerose coronária e manifesta-se por dor torácica. Com o advento da angiografia coronária, verificou-se que uma proporção significativa de doentes com angina (cerca de 40%) apresentava artérias coronárias aparentemente normais. Neste grupo incluem-se pacientes com testes de isquémia positivos. O mecanismo que desencadeia dor torácica ou até mesmo isquémia miocárdica, nestas condições, permanece controverso.

Vários termos foram propostos para caracterizar pacientes que sofriam de dor torácica do tipo anginoso e uma angiografia coronária normal: síndrome X, angina microvascular e isquémia miocárdica não-aterosclerótica.

Pensa-se que a disfunção endotelial e o vasospasmo coronário possam estar implicados na fisiopatologia.

Alguns estudos questionaram a presença de isquémia em indivíduos com coronárias normais, sugerindo que alterações da percepção da dor e/ou hipersensibilidade miocárdica possam motivar os quadros clínicos referidos.

Trata-se assim de uma população heterogénea relativamente aos processos fisiopatológicos isquémicos e não-isquémicos, que parece ter um prognóstico favorável a longo prazo.

Objectivo:

Neste trabalho pretendemos caracterizar uma população de doentes referenciados para angiografia coronária por doença isquémica e cujo resultado mostrou artérias coronárias

aparentemente normais. Como objectivo secundário propomo-nos a comparar os diferentes parâmetros estudados, entre o género masculino e o feminino.

População e Métodos:

Estudo retrospectivo, transversal, dos doentes angiografados no Laboratório de Hemodinâmica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008. Através da consulta dos processos clínicos dos doentes e das requisições de angiografia coronária, caracterizou-se a população no que se refere a: género, idade, presença de factores de risco para doença cardiovascular, motivo da realização do exame (clínica sugestiva e/ou exames não invasivos positivos) e medicação prévia.

Resultados:

Dos 507 doentes estudados, 263 pertenciam ao género masculino e 244 ao género feminino. Apresentaram uma idade média de $62 \pm 11,0$ anos e um IMC de $28,7 \pm 4,2$ Kg/m². Verificou-se que 71,0% tinham sintomatologia sendo que 58,2 % tinham um angor típico. O género feminino apresentou uma clínica de angor superior ao género masculino (76,6% vs 65,8%, $p \leq 0,05$).

Dos factores de risco estudados, verificou-se que a prevalência da hipertensão arterial foi 64,5%, da dislipidémia 59,6%, da diabetes *mellitus* 17,6%, dos hábitos tabágicos 14,2% e da história familiar 11,8%.

Foram realizados exames não invasivos de isquémia em 86,0% dos pacientes, tendo sido a prova de esforço o exame mais requisitado (61,0%).

Verificou-se que os antecedentes de SCA prévio foram mais prevalentes no género masculino (6,5% vs 2,9%, $p=0,06$).

No que toca à medicação, o AAS foi o fármaco mais prescrito (73,7%). Os nitratos foram prescritos mais no género feminino (25,0% vs 15,6%, p=ns)

Conclusão:

Verificou-se uma maior percentagem de indivíduos do género masculino na população de estudo, contudo foi o género feminino o mais sintomático. A prevalência de factores de risco para doença coronária foi superior na população de estudo que na população em geral. A positividade dos testes de isquémia, apesar das coronárias normais, levanta-nos a questão da existência de falsos positivos nas provas de esforço ou falsos negativos na angiografia coronária. Apesar disso, a disfunção endotelial poderá ser o mecanismo justificativo da sintomatologia na maioria dos casos, devido à grande prevalência de factores de risco, que contribuem para a diminuição do fluxo sanguíneo a nível microvascular.

Palavras Chave: “Síndrome X”, angina estável, coronárias angiograficamente normais, disfunção endotelial, angina microvascular

INTRODUÇÃO

A patologia cardíaca isquémica tem tido nos últimos anos uma incidência crescente. Na maioria dos casos encontra-se relacionada com aterosclerose das artérias coronárias e manifesta-se por dor torácica. A aterosclerose continua a ser a principal causa de morte e incapacidade prematura nos países desenvolvidos. A crescente incidência desta patologia encontra-se relacionada com a mudança do estilo de vida da população a nível mundial, no que se refere à alimentação hipercalórica, rica em gorduras saturadas, obesidade, tabagismo, stress e sedentarismo [1].

Com o advento da angiografia coronária, verificou-se que uma proporção significativa de doentes com angina (cerca de 40%) apresentava artérias coronárias aparentemente normais [2]. Contudo, o mecanismo que desencadeia dor torácica nestas condições permanece controverso [3].

O termo síndrome X foi usado pela primeira vez por Kent em 1973, ao constatar a incerteza na etiologia da dor torácica num grupo heterogéneo de 50 doentes que apresentavam dor torácica anginosa típica, alterações electrocardiográficas que sugeriam isquémia miocárdica e coronárias angiograficamente normais [4]. Anos mais tarde, Cannon e Epstein, propuseram que a angina microvascular seria uma etiologia adequada para descrever esta síndrome. A disfunção microvascular estaria limitada a pré-arteríolas coronárias intramurais (com um diâmetro de 100-500µm). Estes vasos teriam uma disfunção na regulação do tónus, combinando um mau relaxamento com a elevada sensibilidade às substâncias vasoconstritoras. A “angina microvascular” não teria tradução visível na angiografia coronária [5].

Encontra-se publicado um grande número de estudos que demonstram o papel da disfunção endotelial como causa da dor anginosa em pacientes com coronárias normais.

Anormalidades no fluxo coronário e evidência metabólica de isquemia coronária foram reportados por vários grupos. Contudo, existe ainda discussão quanto à etiologia da disfunção endotelial [6].

O endotélio desempenha um importante papel na regulação do tônus vascular pela produção e libertação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, e vasoconstritoras, como a endotelina I. Alguns estudos demonstraram que os pacientes com Síndrome X têm concentrações plasmáticas aumentadas de endotelina I, em comparação com o grupo de controlo e indivíduos onde já havia sido demonstrada doença coronária [7].

Dado que a Síndrome X parece predominar no sexo feminino, na peri ou pós-menopausa, tem sido investigada a relação entre a deficiência de estrogéneo e a patologia microvascular [8].

Botker H.E. *et al*, demonstraram que a hiperinsulinémia parecia também estar implicada na disfunção microvascular [9].

A inflamação sistémica tem também sido apontada como tendo um papel importante na patogénese da disfunção microvascular. Cosin-Sales *et al*, demonstraram que pacientes com valores de proteína C reactiva aumentados tinham episódios de angina mais prolongados e episódios mais frequentes de infradesnivelamento do segmento ST em provas de esforço[10].

Contudo, a controvérsia entre a gravidade da sintomatologia e a ausência de doença obstrutiva nas artérias coronárias fizeram vários autores propor causas alternativas, extra-cardíacas, para esta síndrome. Assim, a doença do refluxo gastro-esofágico, a dismotilidade esofágica, a dor musculoesquelética ou o aumento do limiar da sensibilidade à dor, foram etiologias propostas para a sintomatologia da Síndrome X [7, 11].

Apesar da diferença de opinião no que diz respeito às causas cardíacas versus não cardíacas da dor, esta população de doentes - com dor tóraca e coronárias angiograficamente

normais - parece ter um prognóstico mais favorável [12-13]. Mas a verdade é que estes pacientes têm episódios de dor torácica que motivam vindas sucessivas aos serviços de urgência, hospitalizações frequentes e repetição de exames complementares de diagnóstico, entre os quais, o cateterismo cardíaco, com influência negativa na sua qualidade de vida bem como na despesa com a saúde [6].

O objectivo a que nos propusemos foi o de caracterizar uma população de doentes referenciados para angiografia coronária por doença isquémica e cujo resultado demonstrou artérias coronárias normais. Como objectivo secundário propomo-nos a comparar os diferentes parâmetros estudados, entre o género masculino e o feminino.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Tipo de estudo e população

Foi realizado um estudo retrospectivo, transversal, que incluiu os doentes referenciados para angiografia coronária por suspeita de doença cardíaca isquémica e cuja anatomia coronária foi considerada normal sem lesões estenóticas luminais.

Estes doentes foram estudados no laboratório de hemodinâmica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), durante o período compreendido entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008. Através da consulta dos processos clínicos e das requisições de angiografia coronária, fez-se a colheita dos dados e caracterização desta população.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os doentes que realizaram angiografia coronária de urgência por síndrome coronária aguda (SCA) e os doentes em que não foi possível completar a informação relativa ao estudo.

Os doentes que realizaram angiografia coronária electiva para exclusão de doença coronária pré transplantação hepática/ renal, cirurgia valvular ou que apresentavam patologia congénita, já tinham sido previamente excluídos e não fizeram parte do estudo.

Desenho do estudo

Através da consulta dos processos clínicos cumpriram os critérios enunciados 507 (80.3%) de uma população inicial de 631 doentes referidos para angiografia por doença cardíaca isquémica. Foram excluídos 106 (16.8%) por SCA e 18 por informação incompleta (2.8%).

Foram realizadas 1355 e 1286 angiografias coronárias em 2007 e 2008, respectivamente, perfazendo um total de 2641 exames.

A população foi caracterizada no que se referiu a: género, idade, presença de factores de risco para doença aterosclerótica índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial (HTA), dislipidémia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos, história familiar de doença coronária, sintomatologia (dor torácica, astenia), caracterização da dor torácica (angor estável - típica, atípica ou dor não anginosa), antecedentes de SCA e/ou de doença vascular central (AVC/AIT) ou periférica (DAP), exames não invasivos efectuados previamente à angiografia e cujo resultado pudesse ter motivado a sua realização (prova de esforço ,PE, e/ou cintigrafia de perfusão miocárdica,CPM, e/ou ecocardiografia de sobrecarga farmacológica), medicação prévia por classes de fármacos (aspirina (AAS), clopidogrel, estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina/ antagonistas dos receptores da angiotensina II (IECA/ARAI), β -bloqueantes, antagonistas dos canais de Ca^{2+} e nitratos).

Medicação na doença cardíaca isquémica:

Como a medicação recomendada na doença isquémica visa não só a profilaxia primária e secundária, como sintomática, analisou-se as seguintes classes de fármacos: AAS, clopidogrel, estatinas, IECA/ARAI, β -bloqueantes, antagonistas dos canais de cálcio e nitratos.

Doença Cardíaca Isquémica:

A dor torácica desencadeada pela isquémia pode ser descrita como uma sensação de peso, compressão ou constrição. Alguns pacientes negam dor, mas referem sensação de dispneia ou “ansiedade”. A localização da dor é normalmente retrosternal mas pode irradiar

para o pescoço, mandíbula, braço ou ombros. A doença cardíaca isquémica pode manifestar-se por: angina estável, SCA, insuficiência cardíaca e morte súbita [1].

Angina de Peito Estável

A angina de peito estável pode caracterizar-se como típica, atípica ou dor não anginosa. Define-se angina de peito típica, aquela que é desencadeada pelo esforço (exercício, corrida ou actividade sexual) ou emoções, cuja duração não excede os 30 minutos (2 a 5 minutos tipicamente) e que cede com o repouso ou aos nitratos sublinguais. A angina de peito atípica satisfaz apenas 2 destas 3 características, no que se refere ao factor desencadeante, à duração, e a resposta à medicação. A dor não anginosa satisfaz apenas uma desta três características[1].

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média \pm 1 desvio padrão ($M \pm DP$). Na sua comparação foi utilizada a *ANOVA* ou o *teste-T de Student* não emparelhado. As variáveis qualitativas foram apresentadas consoante a sua frequência e em valor percentual em relação ao total dos sujeitos. A comparação de frequências foi realizada através da utilização do teste do *qui-quadrado* (χ^2) com correcção através do *teste exacto de Fisher*.

RESULTADOS

População de estudo:

Durante o período compreendido entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008, foi estudado um grupo de pacientes referenciado para realização de angiografia coronária, por suspeita de doença cardíaca isquémica e cujo resultado foi normal.

Foram incluídos 507 (80.3%) de uma população inicial de 631 doentes referidos para angiografia por doença cardíaca isquémica. Foram excluídos 106 (16.8%) por SCA e 18 por informação incompleta (2.8%).

Durante os anos de 2007 e 2008 foram realizadas um total de 2641 angiografias coronárias. A prevalência calculada da nossa população de estudo foi de 19,20%.

Género e idade

Dos 507 doentes, 263 pertenciam ao género masculino (51.9%) e 244 ao género feminino (48.1%). Apresentaram uma idade média de $62.1 \pm 10,7$ anos, com um máximo de 88 anos e um mínimo de 19 anos.

IMC

Da informação colhida de 423 indivíduos, dos quais se conseguiu apurar o IMC, os pacientes apresentaram um valor médio de IMC de $28.7 \pm 4.2 \text{ Kg/m}^2$, com um valor de IMC mínimo de 18,2 e um valor de IMC máximo de 51,7. Daqui se retirou que desses 423 pacientes, 65 doentes (15,4%), apresentavam um IMC dentro dos valores normais, 241 doentes (56,9%) eram pré-obesos e 117 doentes (27,7%) eram obesos.

Sintomas

Foi referida dor anginosa por 360 doentes (71%). Dos doentes que apresentavam dor anginosa, 295 (58.2%) tinham um angor típico e os restantes 65 doentes apresentavam angor atípico.

A fadiga foi sintoma de referência para o exame em 217 pacientes (42.8%).

Factores de risco

Vários factores de risco para patologia coronária foram identificados. Estimou-se a prevalência da hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos, dislipidémia e história familiar de doença coronária na população em estudo. Concluiu-se que o factor de risco mais prevalente nesta população era a hipertensão arterial, estando presente em 327 pacientes (64,5%). O segundo factor de risco mais prevalente foi a dislipidémia estando presente num total de 301 pacientes (59,6%). Foram identificados 89 pacientes (17,6%) com diabetes *Mellitus* e 72 pacientes (14,2%) tinham hábitos tabágicos. Apurou-se que nesta população 60 doentes (11,8%) tinham antecedentes familiares de patologia coronária.

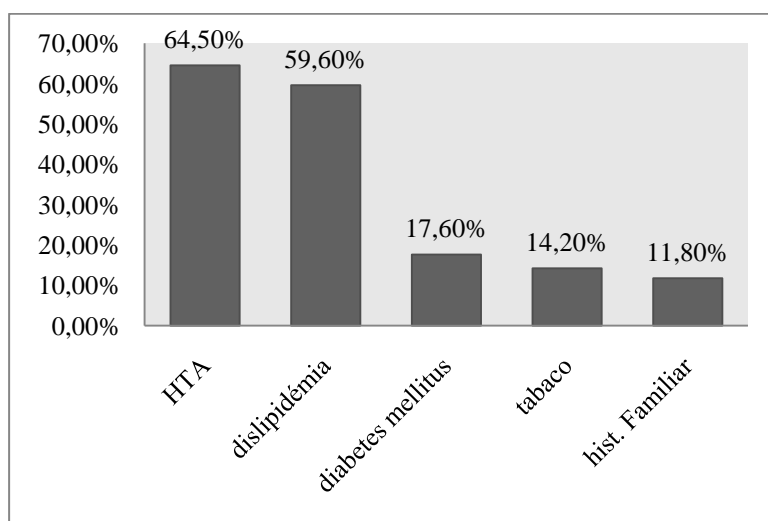


Figura 1- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de factores de risco na população em estudo.

Antecedentes

Os parâmetros que foram estudados nesta população, foi a ocorrência prévia de SCA, AVC e DAP com claudicação intermitente. Foram identificados 24 doentes (4,7%) com SCA prévio, 8 doentes (1,6%) com AVC prévio e nenhum com história de DAP.

Testes de Isquémia não invasivos:

Foram efectuados exames não invasivos de isquémia a 436 pacientes (86,0%), antes da sua referência para angiografia coronária. A prova de esforço (PE) foi o exame mais requisitado, tendo sido efectuado por 266 pacientes (61,0%). A cintigrafia de perfusão do miocárdio (CPM) foi o segundo exame mais realizado pelos pacientes. Um total de 215 doentes (49,3%) realizaram CPM. A ecocardiografia de sobrecarga foi o teste menos utilizado, tendo sido efectuado apenas por 4 doentes (0,9%).

Medicação prévia:

Investigou-se a medicação administrada pela população em estudo e concluiu-se que 467 doentes (92,1%) tomavam medicação anti-anginosa. Verificou-se que 344 pacientes (73,7%) tomavam AAS, sendo este o medicamento mais prescrito. O clopidogrel apenas foi prescrito em 73 pacientes (15,6%). As estatinas e os IECA/ARAII estavam igualmente prescritos em 257 pacientes (55,0%). No que se refere aos β -bloqueantes, estes estavam prescritos em 210 doentes (45,0%). Os antagonistas dos canais de cálcio faziam parte da medicação prescrita a 75 doentes. (16,1%). Os nitratos foram prescritos como medicação sintomática em 112 doentes (24,0%).

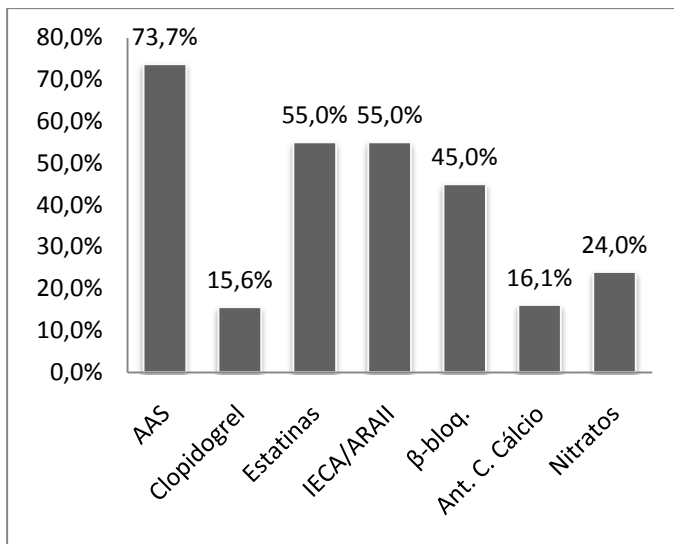


Figura 2- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa, por classe de fármacos, prescritos aos doentes da população em estudo.

Comparação entre o género masculino e feminino, no que se refere aos diferentes

parâmetros estudados:

O objectivo secundário deste trabalho era a comparação entre género masculino e feminino relativa aos diferentes parâmetros estudados. Estabeleceu-se a diferença entre o género feminino e masculino no que se referia à idade, IMC, sintomas, factores de risco, antecedentes de doença (AVC, SCA), exames não invasivos realizados previamente à angiografia coronária e medicação.

No que se refere à idade, o género masculino apresentava uma idade média de 61.4 ± 11.1 comparativamente ao feminino, que apresentava uma idade média de 62.9 ± 10.1 ($p =$ não significativo).

Relativamente ao IMC, o género feminino apresentou um valor ligeiramente superior (29.1 ± 4.9 vs 28.3 ± 3.5 Kg/m², $p \leq 0.05$). Apesar destas diferenças, registou-se uma maior percentagem de pré-obesos do género masculino relativamente ao feminino (59,3 % vs 54,5%, $p =$ não significativo).

As mulheres pareciam mais sintomáticas no que se referiu a angor e fadiga.

Relativamente aos factores de risco para doença coronária, verificou-se uma prevalência aumentada no género masculino, à excepção da história familiar de doença coronária, que era mais prevalente no género feminino.

O género masculino apresentava com maior frequência antecedentes de SCA prévio.

Quando aos exames realizados, as mulheres realizaram mais prova de esforço.

No que toca à medicação, os resultados foram muito semelhantes em ambos os géneros em todas as classes de fármacos estudadas, à excepção dos nitratos que foram significativamente mais prescritos nas mulheres.

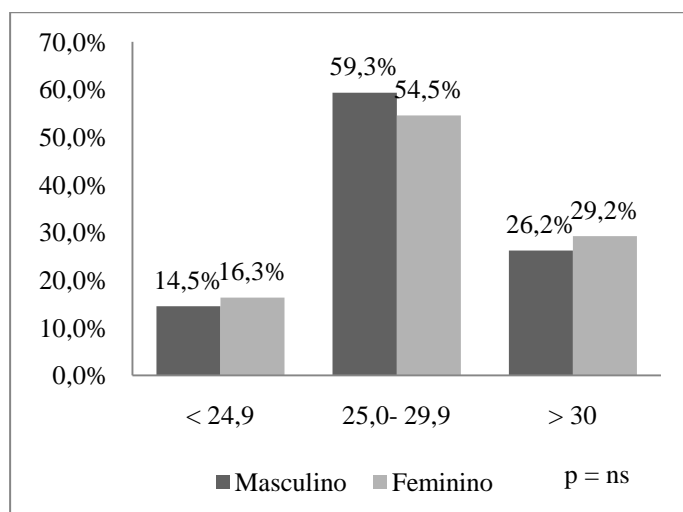


Figura 3- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de doentes, por géneros, que se encontravam com peso normal, com pré-obesidade e obesos

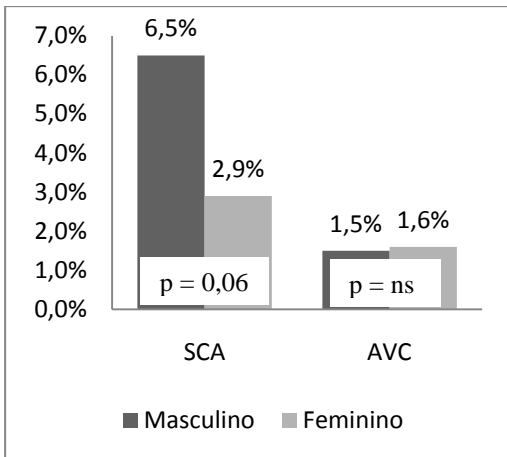


Figura 4- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de doentes do género masculino e feminino que apresentaram SCA prévio e AVC.

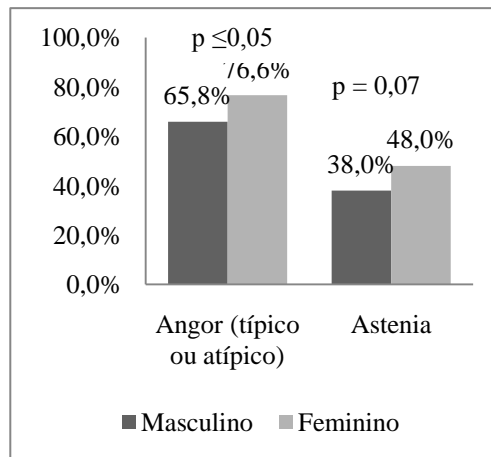


Figura 5- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de doentes do género masculino e feminino que apresentaram clínica de *angor* (típico/atípico) e astenia

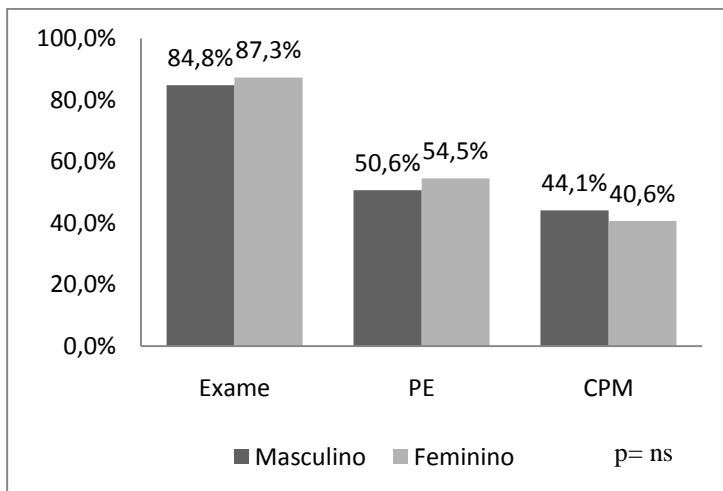


Figura 6- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de doentes do género masculino/feminino que realizaram exame evidenciador de isquémia, PE e CPM

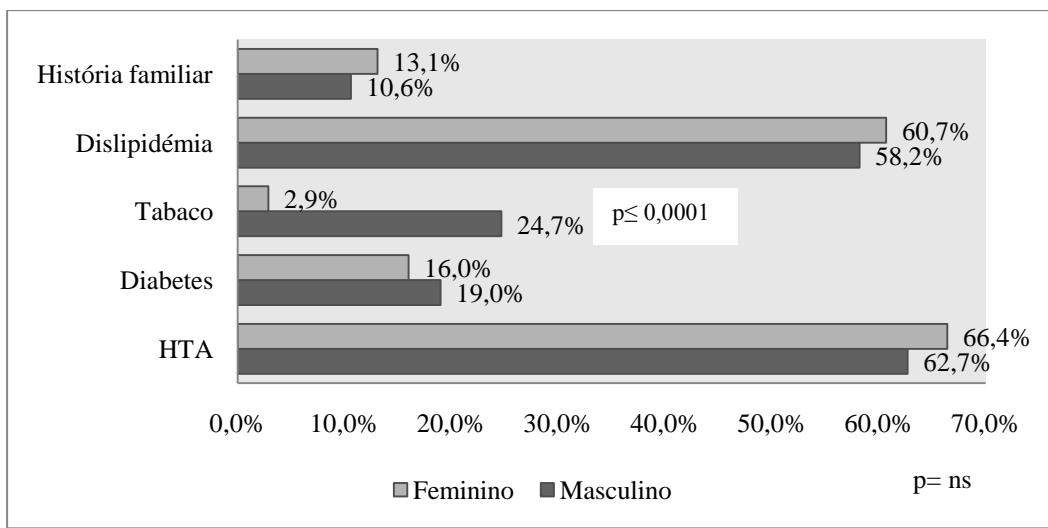


Figura 7- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de doentes do género masculino e feminino que apresentavam HTA, diabetes *mellitus*, dislipidemia, história familiar de doença coronária e que eram fumadores

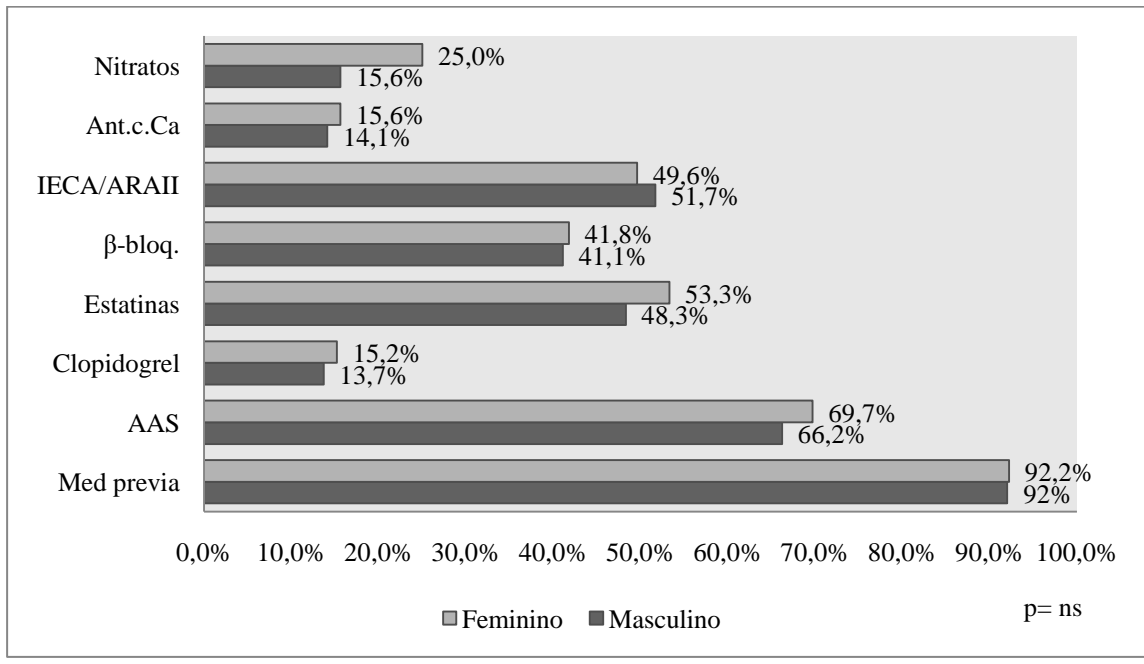


Figura 8- Gráfico demonstrativo da percentagem relativa de doentes do género masculino e feminino que faziam medicação prévia e desses os que tomavam AAS, clopidogrel, estatinas, beta-bloqueantes, IECA/ARAII, antagonistas dos canais de cálcio e nitratos

DISCUSSÃO

Durante o período compreendido entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008, foi estudado um grupo de pacientes que foram referenciados para realização de angiografia coronária por suspeita de doença cardíaca isquémica, mas cujo resultado mostrou coronárias normais. De uma população de 507 pacientes, verificou-se que o género masculino predominava e que a idade média era de 62.0 ± 11.0 anos. Contudo, a literatura é consistente em demonstrar uma predominância não só do género feminino como de indivíduos mais jovens, comparativamente aos doentes com doença coronária obstrutiva[14]. De facto, a maioria dos pacientes, que sofrem de Síndrome X - angina de peito, com depressão do segmento ST na prova de esforço e coronárias angiograficamente normais - são mulheres (aproximadamente 70%) na peri ou pós-menopausa[15-16].

Para estimar o excesso de peso ou obesidade da nossa população, foi usado o índice de massa corporal (IMC). É um método útil, simples e fácil de realizar. Contudo, como não diferencia género nem idade torna-se um método grosseiro, não avaliando a percentagem de gordura de cada indivíduo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define “peso normal” como um IMC compreendido entre 18,5 e 24,9; pré-obesidade entre 25,0 e 29,9 e obesidade a partir de 30 (www.who.int/).

Vários estudos têm demonstrado a elevada prevalência do excesso de peso na população portuguesa. Segundo o estudo da *SPEO* em 2004, a percentagem geral de homens com pré-obesidade é de 44,1% e com obesidade é de 14,5%. A percentagem geral de mulheres com pré-obesidade é de 31,9% e com obesidade 14,6% (www.adexo.pt/speo.htm). No estudo por nós realizado verificou-se que a percentagem de indivíduos com excesso de peso era superior no sexo masculino relativamente ao sexo feminino (59,3 vs 54,5%), contudo numa percentagem superior relativamente à população em geral.

Para melhor caracterizar a nossa população de doentes, avaliámos a prevalência dos principais factores de risco para doença coronária, tais como HTA, diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidémia e história familiar de doença coronária. Verificámos que o factor de risco mais prevalente era a HTA, afectando 64,5% dos pacientes. De facto, a HTA é muito prevalente na população portuguesa e as percentagens de diagnóstico, tratamento e controlo da hipertensão são muito baixos. Segundo um estudo levado a cabo em 2003, 42,1% da população adulta portuguesa com idade entre 18 e 90 anos tinham hipertensão arterial, sendo esta mais prevalente no género masculino que no feminino e aumentando com a idade [17].

A dislipidémia foi o segundo factor de risco mais prevalente na nossa população de estudo (60,7% mulheres e 58,2% homens). Estudos na população portuguesa mostram que a sua incidência é maior no género masculino e aumenta com a idade [18].

A incidência da diabetes também tem vindo a aumentar nos seus principais subtipos 1 e 2, para os quais factores genéticos e ambientais - como a obesidade e o sedentarismo - têm concorrido nestas últimas décadas, apesar da maior atenção no diagnóstico precoce e dos avanços terapêuticos farmacológicos entretanto alcançados. De acordo com os dados do estudo VALSIM, publicado em 2010, a incidência da diabetes *mellitus* numa população de 16.856 utentes dos Cuidados de Saúde Primários, ajustada ao sexo e à idade, foi de 14,9%, aumentando progressivamente com a idade e foi superior no género masculino (H: 16,8%; M: 13,2%) [19]. Verificámos que a prevalência da diabetes *mellitus* na nossa população foi de 17,6%, sendo o género masculino o mais afectado (19,0% vs 16,0%)

Cerca de 19% da população com idade igual ou superior a 10 anos refere ser fumadora de mais de 20 cigarros por dia [20]. Na nossa população em estudo 14,2% dos doentes eram fumadores, sendo que este factor de risco predominava no género masculino relativamente ao feminino (24,7% vs 2,9%).

Verificámos no nosso estudo, que todos estes factores de risco são mais prevalentes na população em estudo do que na população em geral, à excepção do tabaco.

É sabido que a redução da capacidade de vasodilatação a nível coronário pode causar um fluxo sanguíneo insuficiente no que toca às necessidades metabólicas, causando isquémia. Vários são os factores que podem contribuir para a redução do fluxo sanguíneo a nível microvascular. Em situações como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémia e insulino-resistência, a libertação de espécies reactivas de oxigénio aumenta e ocorre disfunção endotelial. Esta situação faz diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico, que diminui a capacidade de vasodilatação e aumenta a actividade inflamatória e pró- trombótica, através da actividade de citocinas e do aumento da actividade das plaquetas e do inibidor-1 do activador das plaquetas, respectivamente. A disfunção endotelial poderá tratar-se do primeiro estadio de aterosclerose das artérias coronárias [21]. Devido à elevada prevalência destes factores de risco na nossa população, este pode ser considerado um dos mecanismos justificativos da sua sintomatologia. Alguns autores demonstraram ainda que a optimização do controlo desses factores de risco, combinado com o uso de IECA's, pode normalizar a função endotelial [22].

A isquémia miocárdica ocorre quando a oferta de oxigénio não satisfaz as necessidades metabólicas do miocárdio. Tal poderá ser secundário a disfunção microvascular. Esta manifesta-se por angina de peito estável crónica, sintomatologia esta que é comparável à angina causada por estenose aterosclerótica das artérias coronárias epicárdicas. Contudo, estudos mostram que, nos pacientes com Síndrome X, a crise anginosa tende não só a ser mais prolongada no tempo, apresentar menor resposta aos nitratos sublinguais como também a responder menos a medicação anti-isquémica profiláctica. Outra constatação é que estes pacientes apresentam frequentemente antecedentes psiquiátricos como distúrbios de pânico e ansiedade, que podem ajudar a explicar o aumento da sensibilidade à dor e a ansiedade injustificada relativamente ao prognóstico[23].

Alguns dos critérios de exclusão do nosso estudo foram patologias que se sabe podem contribuir para a isquémia, mas cuja etiologia era perfeitamente conhecida, como: patologia valvular (estenose aórtica) e hipertrofia ventricular esquerda, que dariam uma explicação razoável para os sintomas. Outra possível justificação seria o espasmo coronário, onde uma artéria epicárdica sofre uma súbita vasoconstrição da sua parede.

No que toca a complicações cardíacas, os estudos mostram que a SCA, em pacientes com coronárias angiograficamente normais, é mais diagnosticado em mulheres dos 35 aos 50 anos [24]. Pensa-se que pode estar associado a espasmo coronário, embolia e trombose, coagulopatia, vasculite, disfunção endotelial e doença dos pequenos vasos. Contudo, aquilo que se verificou neste estudo é que o género masculino foi mais afectado com SCA prévio, que o género feminino, sendo também o género mais prevalente da população em estudo. As mulheres eram, no entanto, referenciadas para angiografia por sintomas passíveis de atribuir a isquémia.

Perante esta clínica uma larga percentagem dos doentes estudados (86,0%) realizaram um exame não invasivo que se revelou positivo para isquémia. Esta foi demonstrada pela depressão transitória do segmento ST na prova de esforço e imagens mostrando defeitos de perfusão durante crises de dor anginosa ou induzida pelo esforço ou por stresse farmacológico. Por essa razão foram referenciados para angiografia coronária.

A prova de esforço continua a ser o teste de primeira linha no diagnóstico de doença cardíaca isquémica num doente que se apresente com dor torácica e esteja apto ao exercício físico. Isto deve-se não só ao seu baixo custo como também devido à sua relativa acessibilidade e segurança e por esse facto foi o exame mais efectuado na nossa população em estudo [25].

Contudo, apesar da positividade do exame, as coronárias eram normais o que levanta a questão da existência de falsos positivos que podem ocorrer na prova de esforço, como

previamente demonstrado [26-27]. A especificidade do teste pode estar diminuída devido à toma de digoxina, hipertrofia ventricular esquerda ou no género feminino devido a factores hormonais. De facto parece que a toma de estrogéneos exógenos parece contribuir para a depressão do segmento ST durante o exercício, através de um mecanismo não-isquémico (semelhante à digoxina). Assim a digoxina e a terapêutica hormonal de substituição deverão ser suspensas antes da realização do exame. Curiosamente, no nosso estudo verificou-se que foi o género feminino quem mais realizou a prova de esforço, apesar destas limitações. As *guidelines* referem que nas mulheres cuja prova de esforço for submáxima, dever-se-á fazer um teste de stress farmacológico antes de serem submetidas a angiografia coronária. Contudo ainda não existem dados suficientes até ao momento que demonstrem que um exame de imagem deva ser o de primeira linha nas mulheres com suspeita de doença cardíaca isquémica[26].

Quando está indicada uma modalidade de imagem, a decisão sobre o uso de ecocardiograma ou cintigrafia depende não somente de factores clínicos como também das disponibilidades locais [1].

A cintigrafia de perfusão do miocárdio foi realizada em 49,3% dos doentes. Trata-se de um exame com uma boa acuidade diagnóstica na doença cardíaca isquémica [1].

A ecocardiografia de stress apenas foi realizado em 4 doentes. É um exame útil por fornecer informações estruturais adicionais. Curiosamente, Lanzarini *et al*, demonstraram num estudo levado a cabo em 10 pacientes com Síndrome X, que a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina não evidenciou em nenhum dos pacientes alteração na mobilidade da parede ventricular identificadora de isquémia, não sendo portanto um bom exame de escolha no pacientes com disfunção microvascular [28].

Apesar das inúmeras razões que condicionam falsos positivos nos exames não invasivos, na realização de uma arteriografia coronária podem surgir situações que conduzem

a falsos negativos. Exemplo disso é a tendência para um estreitamento ateromatoso difuso das artérias coronárias. Nesta situação, como não existe um estreitamento óbvio de um determinado segmento da artéria, poderá ter sido escolhido para comparação um segmento aparentemente normal e que na realidade estaria estenosado. É também uma técnica operador-dependente e um resultado normal poderá ter sido mal interpretado. Por outro lado, a dor anginosa poderá surgir por vasospasmo das artérias coronárias, sem patologia subjacente visível, apresentando por isso artérias angiograficamente normais [29].

Vários estudos têm revelado que o tabaco é um factor de risco importante para espasmo coronário e, como tal, a cessação é imprescindível no seu tratamento [30-31].

Quando existe história de dor torácica temporária que se associa ao consumo de cocaína, poderemos inferir pelo vasospasmo como mecanismo precipitante. Contudo, na maioria das vezes a causa da dor torácica, não é objectiva e é difícil justificar não só a sua ocorrência como a possibilidade de recorrer [24].

A angina de Prinzmetal deverá ser considerada quando a história e a clínica assim o sugerir. É um tipo variante de angina, frequente em jovens, onde ocorre supra-desnívelamento do segmento ST devido à vasoconstrição súbita de uma artéria epicárdica.

A disfunção microvascular pode causar dor anginosa devido à isquémia produzida por diminuição do fluxo sanguíneo de reserva das coronárias. O tratamento da doença de base (dislipidémia, hipertensão, diabetes, ansiedade), assim como o controlo dos factores de risco (tabaco, álcool), deverá ser o primeiro passo na terapêutica destes pacientes. Se mesmo assim os sintomas persistirem, a terapêutica anti-anginosa deverá ser considerada. Contudo, a absoluta efectividade das intervenções terapêuticas na síndrome X permanecem desconhecidas e as estratégias de tratamento empíricas [3].

Como a dor anginosa está comumente associada a aterosclerose, a terapêutica antiplaquetária é prescrita em grande parte dos doentes com esta sintomatologia para reduzir

os efeitos trombóticos que podem surgir por instabilização das placas. A aspirina foi mais prescrita relativamente ao clopidogrel (73,7% vs 13,6%), visto o clopidogrel ser usado em prevenção secundária.

Quando se pretende o tratamento a longo prazo da angina é fundamental tratar a doença de base. Como tal as estatinas estavam presentes em 55,0% dos doentes.

Os IECA's são fármacos amplamente prescritos em prevenção primária e secundária, aumentando a sobrevida a longo prazo. Estes estavam prescritos em 55,0% dos doentes estudados.

Os β -bloqueantes podem produzir uma melhoria da angina induzida pelo exercício (em doentes com tónus simpático aumentado), por diminuírem a frequência cardíaca, pressão arterial e contactilidade miocárdica, reduzindo as necessidades de oxigénio do miocárdio. Já os ACC também podem ajudar na redução dos ataques de angina, sendo particularmente úteis em caso de angina de *Prinzmetal* [1]. Os β -bloqueantes estavam prescritos em 45,0% dos doentes e os antagonistas dos canais de cálcio em 16,1% dos doentes. Como alguns estudos demonstraram que os β -bloqueantes aumentam a esperança de vida depois de um EAM, diferentemente dos ACC, o primeiro grupo é preferível em doentes com clínica de angina crónica.

Diversos estudos demonstram que os nitratos, apesar de serem frequentemente prescritos para as crises, são efectivos em 50% dos doentes. Os doentes com Síndrome X não só tendem a ter crises mais duradouras como também menor resposta aos nitratos sublinguais[23]. Os nitratos estavam prescritos em 24,0% dos doentes, com predominância no género feminino (25,0% vs 15,6%). Possivelmente isto deve-se ao facto de as mulheres apresentarem com maior frequência queixas de *angor*.

Tem sido testada a eficácia da aminofilina e dos bloqueadores adrenérgicos α -1 em pacientes com Síndrome X. A aminofilina poderá ser um tratamento razoável em pacientes

que têm um metabolismo da adenosina anormal, contudo este subgrupo de pacientes é difícil de identificar. Pensa-se que possa actuar como analgésico por bloquear os receptores de adenosina A1. Já os bloqueadores adrenérgicos α -1 (doxazosina) aumentam o volume coronário de reserva, mas ainda não foram demonstrados efeitos nos pacientes com angina.

Outros fármacos, como analgésicos não opióides e anti-depressivos tricíclicos, poderão ser utilizados, mas o seu benefício não foi comprovado. Actualmente estudam-se novos métodos não farmacológicos de actuar nestes doentes como exercício físico, meditação, estimulação nervosa transcutânea ou estimulação da espinhal medula [23].

Como muitos estudos demonstraram a relação entre disfunção microvascular e deficiência de estrogéneos, começou a ser estudada a possibilidade de administração de estrogéneos a curto ou longo prazo no tratamento do Síndrome X. Rosano *et al*, estudaram 25 mulheres pós-menopausicas com síndrome X e verificaram que o estradiol-17 β usado por via sublingual era eficaz no tratamento da isquémia [32].

No último ano foi publicado um estudo levado a cabo nos EUA, envolvendo 663 hospitais do *American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry (NCDR)*, onde foram identificados 398.978 pacientes, que realizaram angiografia coronária electiva e nos quais se desconhecia a existência de doença coronária. As variáveis incluídas neste estudo foram as características demográficas, presença de factores de risco, os sintomas (assintomático/ angina atípica/ angina estável) e testes de isquémia não invasivos (prova de esforço/ C.P.M./ ecografia de stress farmacológico). Tal como no nosso estudo, foram excluídos os pacientes que haviam colocado STENT, cirurgia de *bypass* coronário, patologia valvular, coronariografia feita de urgência (SCA) e coronariografia electiva antes da transplantação. A média das idades foi 61 anos, 52,7% dos pacientes eram homens, 26,0% tinham diabetes e 69,6% tinham hipertensão. Testes não invasivos de diagnóstico de doença isquémica tinham sido feitos em 83,9% dos pacientes. No cateterismo cardíaco, apenas 37,6%

dos pacientes apresentavam de facto doença cardíaca isquémica (definida como uma obstrução do lúmen do vaso > 50%), sendo que 39,2% dos pacientes apresentavam coronárias normais ou quase normais (definida como < 20% de estenose em todos os vasos). Pouco mais que um terço dos pacientes apresentava de facto doença coronária na angiografia o que coloca em questão a estratificação de risco actualmente utilizada [2]. Contrariamente ao nosso estudo, no grupo de doentes do *NCDR* que apresentavam angiografia com coronárias normais ou quase normais, havia predominância do género feminino (55,4%) com sintomatologia atípica. A predominância dos factores de risco nesta população também era superior à população em geral.

As principais limitações deste estudo foram secundárias ao facto de se tratar de um estudo retrospectivo e como tal, apenas tivemos acesso às informações constantes nos processos e nas requisições de angiografia coronária. Não só os doentes poderiam ter patologias importantes não descritas, que os excluía do estudo, como apenas constar informação relatada pelos doentes. Numerosas vezes, os factores de risco foram presumidos com base na medicação prescrita.

CONCLUSÃO

Verificamos no nosso estudo uma maior prevalência, embora que pouco significativa, de doentes do género masculino referenciados para realização de angiografia coronária por suspeita de doença cardíaca isquémica, mas que apresentavam coronárias normais. Apesar disso verificou-se que de facto foi o género feminino o mais sintomático e o que tomava mais nitratos.

Todos os factores de risco avaliados eram mais prevalentes na nossa população de estudo, do que na população portuguesa em geral, à excepção do consumo de tabaco.

Como apesar da positividade dos testes de isquémia as coronárias eram angiograficamente normais, levantando-nos a questão da possibilidade da existência de falsos positivos nos testes de isquémia, assim como falsos negativos na angiografia coronária.

Apesar disso a disfunção endotelial poderá ser o mecanismo justificativo da sintomatologia na maioria dos casos, devido à grande prevalência de factores de risco, que contribuem para a diminuição do fluxo sanguíneo a nível microvascular.

GLOSSÁRIO

- AIT- Acidente vascular transitório
- ACC- Antagonistas dos canais de cálcio
- ARAII- Antagonistas dos receptores da angiotensina II
- AAS- Ácido acetilsalicílico, aspirina
- AVC- Acidente vascular encefálico
- CPM- Cintigrama de perfusão do miocárdio
- DAP- Doença arterial periférica
- EAM- Enfarte agudo do miocárdio
- HTA- Hipertensão arterial
- HUC- Hospital da Universidade de Coimbra
- IECA- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
- IMC- Índice de massa corporal
- OMS- Organização Mundial de Saúde
- PE- Prova de esforço
- SCA- Síndrome coronário agudo

AGRADECIMENTOS

Um sincero obrigado aos funcionários do Arquivo dos HUC pela disponibilidade em nos ceder não só os processos dos doentes com grande celeridade como também o espaço para o nosso trabalho.

Um especial agradecimento à Professora Doutora Maria João Ferreira e ao Doutor Rogério Teixeira, orientador e co-orientador da Tese, respectivamente, pela disponibilidade e ajuda prestada na realização da mesma.

Não posso deixar de agradecer à minha colega Beatriz Santos pelas longas horas passadas no preenchimento da base de dados e ao Diogo Monteiro pela ajuda na formatação.

Por fim dedico esta Tese aos meus pais pelo apoio incondicional que me deram ao longo da minha vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Fauci, B.e.a., *Harrison, Internal Medicine*. 17th ed. Vol. 2. 2009. 1500, 1521-24.
2. Patel, M.R., et al., *Low diagnostic yield of elective coronary angiography*. N Engl J Med, 2010. **362**(10): p. 886-95.
3. Melikian, N., et al., *The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X)*. Prog Cardiovasc Dis, 2008. **50**(4): p. 294-310.
4. HG, K., *Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms*. Am J Cardiol, 1973. **32**: p. 375-6.
5. Cannon RO, E.S., *Microvascular angina as cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries*. Am J Cardiol, 1988. **61**: p. 1338-43.
6. Cannon, R.O., 3rd, *Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(10): p. 877-85.
7. Sztajzel, J., F. Mach, and A. Righetti, *Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries*. Postgrad Med J, 2000. **76**(891): p. 16-21.
8. Rosano GM, C.P., Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, *Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency*. Eur Heart J, 1995. **16**: p. 610-4.
9. Botker, H.E., et al., *Myocardial insulin resistance in patients with syndrome X*. J Clin Invest, 1997. **100**(8): p. 1919-27.
10. Cosin-Sales J, P.C., Brown S, et a, *C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**: p. 1468- 1474.

11. Cannon, R.O., 3rd, et al., *Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries*. J Am Coll Cardiol, 1990. **16**(6): p. 1359-66.
12. Kemp HG, V.P., Cohn PF, Gorlin R, *The anginal syndrome associated with normal coronary angiograms: report of a six year experience*. Am J Med, 1973. **54**: p. 735-42.
13. Pasternak RC, T.G., DeSanctis RW, Hutter AM, *Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction: clinical presentation and long-term follow-up*. Am J Med, 1980. **68**: p. 813.
14. Hasdai DH, D.R.J., Higano ST, et al, *Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**: p. 1133–40.
15. Kaski, J.C., *Overview of gender aspects of cardiac syndrome X*. Cardiovasc Res, 2002. **53**(3): p. 620-6.
16. Kaski JC, R.G., Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA, *Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow-up study*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**: p. 807–814.
17. Macedo ME, L.M., Silva AO, et al., *Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal*. Rev Port Cardiol, 2007. **26**(1): p. 21-39.
18. Costa J, B.M., Oliveira E, et al, *Incidência e Prevalência da Hipercolesterolemia em Portugal: Uma Revisão Sistemática da Literatura*. Rev Port Cardiol, 2003. **22**(6): p. 829-836.
19. Cortez-Dias N, M.S., et al, *Prevalência, tratamento e controlo da diabetes mellitus e dos factores de risco associados nos cuidados de saúde primários em Portugal*. Rev Port Cardiol, 2010. **29**(04).

20. DGS, ed. *Programa Nacional de Prevenção e Controlo das doenças cardiovasculares*. 2006: Lisboa.
21. Zipes, L.B.M., *Heart Disease*. 8th ed. 2008: Sanders Elsevier. 1097.
22. Mancini, G.B., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study*. *Circulation*, 1996. **94**(3): p. 258-65.
23. Crawford MH, D.J., et al *Cardiology*. 2th ed. 2004: Mosby. 279-84.
24. Klein, L.W., *Acute coronary syndromes in young patients with angiographically normal coronary arteries*. *Am Heart J*, 2006. **152**(4): p. 607-10.
25. Bigi, R. and B. De Chiara, *Prognostic value of noninvasive stressing modalities in patients with chest pain and normal coronary angiogram*. *Herz*, 2005. **30**(1): p. 61-6.
26. Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(8): p. 1531-40.
27. Henzlova, M.J., L.B. Croft, and J.A. Diamond, *Effect of hormone replacement therapy on the electrocardiographic response to exercise*. *J Nucl Cardiol*, 2002. **9**(4): p. 385-7.
28. Lanzarini, L., et al., *Results of dobutamine stress echocardiography in patients with syndrome X*. *Int J Card Imaging*, 1994. **10**(2): p. 145-8.
29. R.W. , A.R.C., Schlant; V. , Fuster *Hurst's The Heart*. 9th ed. Vol. 1. 1998: McGraw-Hill. 566-70.
30. Sugiishi, M. and F. Takatsu, *Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm*. *Circulation*, 1993. **87**(1): p. 76-9.

31. *Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version.* Circ J, 2010. **74**(8): p. 1745-62.
32. Rosano GMC, S.P., Poole-Wilson PA, et al, *Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease.* Lancet, 1993. **342**: p. 133-136.