

Editorial

Reperusão em mulheres com IAMCST: um encontro para não chegar atrasado!

Reperfusion in women with STEMI: a date not to be late!

“Você pode adiar, mas o tempo não posterga”

Benjamin Franklin

Resultados de estudos de grande porte que investigaram desfechos clínicos após infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST) têm sugerido que esses desfechos são piores nas mulheres, em comparação com os homens,¹ independentemente da estratégia de reperusão empregada. Contudo, a maioria dessas observações tem se fundamentado em resultados de grandes estudos clínicos nos quais as mulheres contribuíram com apenas 20 a 30% da população total em estudo.²⁻⁴ Foram postuladas algumas explicações para os piores resultados em mulheres incluindo a média de idade mais avançada à apresentação, comorbidades diversas, doença arterial coronariana mais extensa, apresentação tardia e demora no diagnóstico.^{5,6} No entanto, ainda não foram adequadamente definidos os preditores independentes específicos para uma resposta insatisfatória à terapia de reperusão e, portanto, para desfechos clínicos sombrios em mulheres e, quando os resultados foram ajustados para diferença nas características basais, diversos estudos mostraram que a mortalidade não foi significativamente diferente.⁷

Nessa edição da Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, Sousa et al. relataram os resultados de uma análise retrospectiva de 327 mulheres que se apresentaram com IAMCST e que foram tratadas com trombólise como tratamento de primeira linha.⁸ Esses autores relataram sua experiência com relação aos desfechos clínicos de mulheres com reperusão bem-sucedida em seguida à lise, em comparação com pacientes malsucedidas e que necessitaram de angioplastia de resgate. Além disso, os autores tentaram identificar, nesse grupo de pacientes, preditores independentes para insucesso do tratamento por lise. Da coorte total de 1.261 pacientes no registro, 327 (26%) eram mulheres que foram submetidas à trombólise e cateterização precoce com sucesso após reperusão (n = 206) ou por angioplastia de resgate, em decorrência de insucesso da lise (n = 121). Não foram notadas diferenças nas características basais entre os grupos, consistindo em mulheres com alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares, incluindo história de tabagismo, dislipidemia e hipertensão. De início, devemos mencionar algumas observações gerais. Em primeiro lugar, em mulheres que se apresentam com IAMCST e não podem receber prontamente a angioplastia primária, tratamento de referência, a administração de regimes contemporâneos de trombólise é medida segura; houve apenas uma ocorrência de acidente vascular cerebral hemorrágico em cada grupo estudado nessa coorte de pacientes. Em segundo lugar, e concordando com observações precedentes,³ essa população “geral” representativa demonstrou que a trombólise é malsucedida em aproximadamente um terço das mulheres que se apresentam com

IAMCST, tendo resultado em desfechos clínicos que foram significativamente piores (mortalidade hospitalar de 22% vs. 2,5%; $p < 0,001$). Esse fato reforça a prática da transferência das pacientes para centros capacitados com angioplastia em seguida à administração da lise, para que, se necessário, seja possível realizar imediatamente uma angioplastia de resgate de emergência. Finalmente, como seria de se esperar, o grupo de pacientes com lise malsucedida demonstrou menor prevalência de fluxo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 2-3 pós-intervenção coronária percutânea (ICP) e *blush* miocárdico 2-3 pós-ICP, com subsequente fração de ejeção significativamente pior, além de maior incidência de insuficiência cardíaca quando comparados aos pacientes com reperusão bem-sucedida. Especificamente com relação à predição da falência da lise, os autores identificaram “tempo entre dor torácica e fibrinólise superior a 3 horas”, “escore de risco de Zwolle” (que considera o tempo de isquemia como componente contributivo) e “presença de disfunção renal” como preditores independentes em mulheres, em apoio às conclusões aplicáveis à população como um todo.

Mas é preciso considerar que esse estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, como ocorre em qualquer análise retrospectiva, os achados estão sujeitos a vieses confundidores. Em segundo lugar, a pequena amostra da população em estudo e, portanto, o baixo poder estatístico, impede um ajuste multivariado adequado e a detecção de outras covariantes independentemente associadas à necessidade de ICP de resgate. Em terceiro lugar, os autores não informaram variáveis procedurais e angiográficas importantes, como, por exemplo, tratamento antiplaquetário e anticoagulante, sítio de acesso arterial, localização do infarto e características da artéria culpada, o que limita a interpretação dos resultados de desfechos desfavoráveis associados à ICP de resgate.

Apesar dessas limitações, o presente estudo enfatiza a importância do “tempo” para o tratamento contemporâneo de IAMCST em uma população de mulheres brasileiras. Tanto o tempo entre dor torácica e fibrinólise como o escore de risco de Zwolle foram preditores robustos de insucesso da lise em mulheres. Dados precedentes sugerem que cada minuto de atraso no tratamento de pacientes com IAMCST exerce efeito significativo na mortalidade, em seguida ao tratamento trombolítico e também depois da reperusão por ICP primária.⁹ O fator “sexo feminino” resultou em constante associação com atraso na apresentação, reperusão e subtratamento.^{7,10,11} Ademais, já ficou demonstrado que a ocorrência de IAMCST em mulheres está associada a desfechos mais sombrios, em comparação com pacientes homens. Vários mecanismos distintos poderiam explicar o maior efeito do IAMCST na mortalidade em mulheres: (i) já foi sobejamente descrito o maior risco para complicações hemorrágicas, com subsequente impacto na morbidade e na mortalidade;¹² (ii) perfil de

risco clínico mais adverso no início do tratamento, em comparação com os homens;¹ e (iii) maior ônus da injúria e necrose do miocárdio, com maior risco secundário de remodelação miocárdica negativa e morte por insuficiência cardíaca, em comparação com os homens.¹³ Um subestudo do HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) relatou maiores porcentuais de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) no período de hospitalização, depois de 30 dias e depois de 3 anos, e de hemorragia em mulheres comparadas aos homens pós-IAMCST.¹² Mas, nesse estudo, não foram observadas diferenças em mortalidade entre sexos depois do ajustamento multivariado para fatores de confusão basais e procedurais.¹² Evidências mais robustas também foram oferecidas por metanálise de grande porte estruturada para sexo, com inclusão de mais de 18 mil mulheres; esse estudo informou maior mortalidade durante a hospitalização e depois de 1 ano em mulheres pós-IAMCST.¹⁴ Assim, o efeito multiplicador entre IAMCST e sexo feminino na mortalidade pode ficar independentemente acentuado por atrasos no primeiro contato clínico.

Com esses dados em mente, como podemos melhorar a saúde cardiovascular da mulher e a identificação precoce e o prognóstico do infarto agudo do miocárdio? Um primeiro passo seria uma ação com base na comunidade, objetivando tomar maior ciência da prevalência, incidência e importância das doenças cardiovasculares na população feminina, por meio de ações como educação das pacientes, iniciativas da saúde pública e esforços para a promoção de pesquisas cardiovasculares em mulheres.¹¹ Na mulher, as doenças cardiovasculares são frequentemente subdiagnosticadas e subtratadas.¹¹ O estudo de Sousa et al. sugere a presença desse problema em uma população brasileira.⁸ Portanto, é de fundamental importância um esforço colaborativo com vistas a uma mudança uniforme na percepção, do médico e de sua paciente, para que as mulheres possam gozar de melhor saúde cardiovascular.

Conflitos de interesse

Drs. Giustino, Ruparelia e Chieffo não têm conflitos de interesse a revelar. Dra. Mehran foi agraciada com bolsas de pesquisa institucional de The Medicines Company, Bristol-Myers Squibb, Sanofi Aventis, Lilly, Daiichi Sankyo, Regado Biosciences e STENTYS; presta consultoria para Abbott Vascular, AstraZeneca, Boston Scientific, Covidien, CSL Behring, Janssen Pharmaceuticals, Merck e Sanofi Aventis; e tem títulos e é acionista de Endothelix, Inc.

Referências

- Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009; 302(8):874-82.

- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al.; Investigators H-AT. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218-30.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al.; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
- Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413-9.
- Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M, et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: a prospective observational community-based study. *Israeli Thrombolytic Survey Group. Circulation*. 2000;102(20):2484-90.
- Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med*. 1999;341(4):217-25.
- Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Ordian DL, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):487-93.
- Sousa JMA, Barbosa AHP, Caixeta A, Moraes PIM, Peternelli DG, Ferreira GM, et al. Predictors of rescue percutaneous coronary intervention after pharmacoinvasive strategy in women. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2015;23(1):12-6.
- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-5.
- Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1991;325(4):221-5.
- Chieffo A, Hoye A, Mauri F, Mikhail GW, Ammerer M, Grines C, et al. Gender-based issues in interventional cardiology: a consensus statement from the women in innovations (WIN) initiative. *EuroIntervention*. 2010;5(7):773-9.
- Yu J, Mehran R, Grinfeld L, Xu K, Nikolsky E, Brodie BR, et al. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the horizons-ami trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(3):359-68.
- Shacham Y, Topilsky Y, Leshem-Rubinow E, Laufer-Perl M, Keren G, Roth A, et al. Comparison of left ventricular function following first ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in men versus women. *Am J Cardiol*. 2014;113(12):1941-6.
- Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1822-30.

**Gennaro Giustino^{a,1}, Neil Ruparelia^{b,1}, Roxana Mehran^a,
Alaide Chieffo^{b,*}**

^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nova York, NY, Estados Unidos

^bInstituto Scientifico Universitario San Raffaele – Servizio di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica – Milão, Itália

¹Os dois primeiros autores contribuíram igualmente para o manuscrito.

*Autor para correspondência: Alaide Chieffo, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele – Servizio di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica – Via Olgettina 60, Milano, Italia.
E-mail: chieffo.alaide@hsr.com (A. Chieffo).