



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

***SCREENING FOR REFERRAL:
DIFFERENZE DI GENERE NELLA PRESENTAZIONE CLINICA DI UNA
PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DOLORE
DORSALE E/O CHEST PAIN***

Candidato:

Dott.ssa Ft. Yauheniya Hruznevich

Relatore:

Dott.ssa Ft. Monica Erbesato

PROTOCOLLO REVISIONE SISTEMATICA seguendo il PRISMA P

Informazioni amministrative

TITOLO TESI: SCREENING FOR REFERRAL: DIFFERENZE DI GENERE NELLA PRESENTAZIONE CLINICA DI UNA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DOLORE DORSALE E/O CHEST PAIN

Modifiche: In caso di modifiche del protocollo, ciascuna modifica sarà descritta e motivata

Background: La Medicina di Genere si concentra sull'impatto del genere sulla fisiologia umana, la fisiopatologia e le caratteristiche cliniche delle malattie.

Il concetto di genere si riferisce a una complessa interrelazione e integrazione del sesso – come marcatore biologico e funzionale del corpo umano – e del comportamento psicologico e culturale (a causa del background etnico, sociale e religioso).

La Medicina di Genere è una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina che vuole studiare l'influenza del sesso e del genere su fisiologia, fisiopatologia e patologia umana, vale a dire su come si instaurano le patologie, quali sono i sintomi, come si fa prevenzione, diagnosi e terapia negli uomini e nelle donne. Si prefigge di studiare o approfondire tutte le malattie che affliggono uomini e donne: malattie cardiovascolari, tumori, malattie metaboliche, osteoarticolari, neurologiche, infettive, autoimmuni. Sempre nell'ottica di garantire il più possibile un "*healthy ageing*".

Prendendo in considerazione in particolar modo le patologie cardiovascolari, esse costituiscono uno dei problemi di salute pubblica più rilevanti nel nostro Paese e nel mondo occidentale, a causa dell'elevata morbilità e mortalità di cui sono responsabili, delle disabilità conseguenti ai danni funzionali e agli eventi, degli elevati costi assistenziali e previdenziali che determinano. Per lo screening di tali patologie è necessario porre attenzione a determinati segni e sintomi, che possono indicarne la presenza, denominati "*red flags*". Fra i più importanti per i disturbi cardiovascolari rientrano la presenza di dolore toracico e/o "*chest pain*". La loro presenza aumenta sensibilmente il sospetto di una patologia seria sottostante e l'obiettivo del fisioterapista deve essere quello di escluderle per poter procedere alla propria valutazione clinica. Uno degli obiettivi della medicina di genere è quello di capire se uomini, donne e persone di genere diverso possono presentare "*red flags*" diverse con conseguente ritardo nella diagnosi con le complicità che ne derivano.

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è quello di indagare, in base a quanto presente nella letteratura, le principali differenze di presentazione clinica di un disturbo cardiovascolare fra uomo e donna nello "*screening for referral*" per un "*thoracic pain*" o "*chest pain*".

Metodi: La ricerca bibliografica verrà condotta sui motori di ricerca Pubmed, nel database elettronico MEDLINE e “The Cochrane database of systematic reviews”, oltre a Web of Science e Scopus.

Criteri di eleggibilità: Il quesito di ricerca è stato definito tramite la strutturazione del PEO (“*population*”, “*exposition*”, “*outcome*”). Nella popolazione sono stati inclusi uomini e donne, per l’esposizione si sono prese in considerazione le patologie cardiovascolari e gli “*outcomes*” non vengono definiti perché l’obiettivo è quello di identificare tutti i possibili sintomi e segni che possono far sospettare una patologia cardiovascolare nella popolazione maschile e femminile.

Informazioni sulla ricerca: La principale banca dati analizzata per svolgere questa “*review*” sistematica sarà MEDLINE (“*Medical Literature Analysis and Retrieval System*”) tramite l’interfaccia PubMed, che possiede oltre 24 milioni di riferimenti bibliografici derivanti da circa 5300 periodici biomedici. Gli altri motori di ricerca che si prenderanno in considerazione saranno Cochrane Library, Web Of Science e Scopus. Ulteriori studi saranno identificati e selezionati manualmente ricercando nella bibliografia o nelle referenze degli articoli individuati. Non saranno imposte restrizioni di lingua o di data di pubblicazione.

Strategia di ricerca: Le parole chiave utilizzate per definire la popolazione e l’intervento saranno “*men*”, “*woman*”, “*sex characteristics*”, “*gender differences*”, “*sex differences*”, “*cardiovascular diseases*”, “*heart diseases*”, “*cardiomyopathies*”, “*heart aneurysm*”, “*myocardial ischemia*”, “*aortic diseases*”, “*ischemic attack, transient*”. Saranno inoltre inseriti termini MeSH. La strategia utilizzata per la ricerca sulla banca dati PubMed viene esplicitata nella *Tabella 1*.

	Population	Exposition	Outcome
Mesh Terms	“men” OR “women” OR “sex characteristics”	<i>cardiovascular diseases</i> OR “ <i>heart diseases</i> ” OR “ <i>myocardial ischemia</i> ” OR “ <i>myocardial stunning</i> ” OR “ <i>aortic diseases</i> ” OR “ <i>ischemic attack, transient</i> ”	/

Entree Terms	"men" OR "women" OR "sex characteristic" OR "sex characteristics" OR "gender difference" OR "gender differences OR "gender characteristic" OR "gender characteristics" OR "sex difference" OR "sex differences "	"cardiovascular diseases" OR "cardiovascular symptoms" OR "heart diseases" OR "aortic diseases" OR "myocardial ischemia" OR "myocardial stunning" OR "ischemic attack, OR "heart attack"	/
-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Tabella 1: termini mesh ed entry terms utilizzati nella stringa di ricerca di Pubmed

Per quanto riguarda la ricerca sulla banca dati Cochrane saranno utilizzate le stesse parole chiave e gli stessi termini MeSH.

Study records

Gestione dei dati

I risultati della ricerca verranno caricati sul software RAYYAN, il quale permetterà di raggruppare i titoli e gli *“abstract”* degli articoli trovati nelle due banche dati. Sarà così possibile eliminare facilmente gli articoli doppi esaminandone il titolo, gli Autori e la data di pubblicazione. Sarà inoltre più semplice analizzare la quantità di studi che si includono o escludono dalla ricerca.

Selezione degli studi

La selezione verrà fatta da una persona in modo indipendente a partire dal titolo e dall'”*abstract*” degli articoli trovati. Verrà poi esaminato il full-text degli studi selezionati al fine di confermare la presenza dei criteri di inclusione e l'assenza dei criteri di esclusione.

Raccolta dei dati

L'estrazione dei dati verrà effettuata da una persona, la quale li classificherà in base alla tipologia. In caso di dati mancanti o incerti, verranno contattati gli Autori degli studi.

Data items

I dati raccolti riguarderanno i dati bibliometrici dei singoli studi (Autori, anno di pubblicazione, lingua), la tipologia di studio, la metodologia (incluse le procedure di arruolamento, randomizzazione e i “*settings*”), le caratteristiche della popolazione (età, sesso, sintomi) e le principali patologie cardiovascolari.

Risk of Bias negli studi individuali

La qualità metodologica degli studi sarà valutata tramite STROBE⁴⁵ e NEWCASTLE-OTTAWA SCALE⁴⁶ per gli studi osservazionali.

Sintesi dei dati

L'eterogeneità tra gli studi verrà esaminata considerando la variabilità tra i partecipanti (sesso, età, presentazione dei sintomi), tra le patologie indagate ed il rischio di bias dei singoli studi.

INDICE:

ABSTRACT	1
----------------	---

CAPITOLO 1

1. INTRODUZIONE.....	7
1.1 Medicina di genere	7
1.1.1 Evoluzione storica	8
1.2 Malattie cardiovascolari	11
1.2.1 Incidenza e prevalenze delle malattie cardiovascolari	12
1.2.2 Fattori di rischio cardiovascolari	13
1.3 Origine delle differenze.....	20
1.3.1 Ormoni sessuali	20
1.3.2 Differenze di genere nei fattori di rischio.....	21
1.3.3 Fattori di rischio tradizionali	21
1.4 Dolore toracico e chest pain	23
1.5 Diagnosi differenziale e red flags	25

CAPITOLO 2

2. MATERIALI E METODI	27
2.1 Review question	27
2.2 Obiettivo dello studio	27
2.3 Strategia di ricerca	27
2.3.1 PEO della revisione	27
2.3.2 Criteri di eleggibilità	28
2.3.3 Raccolta dati.....	28
2.3.4 Database utilizzati	30
2.3.4.1 Stringa di ricerca per Medline (tramite Pubmed)	30
2.3.4.2 Stringa di ricerca per Cochrane Library	31
2.3.4.3 Stringa di ricerca per Scopus	32
2.3.4.4 Stringa di ricerca per Web of Science	33
2.3.5 Valutazione del Risk of Bias	33

CAPITOLO 3

3. RISULTATI	34
3.1 Flowchart	35
3.2 Valutazione risk of bias	36
3.3 Tabella riassuntiva degli studi selezionati	37
3.4 Riassunto degli studi inclusi	42

CAPITOLO 4

4	DISCUSSIONE	50
4.1	Analisi delle differenze di genere nelle presentazioni cliniche di patologia cardiovascolare	50

CAPITOLO 5

5.	CONCLUSIONI	55
-----------	--------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA	57
---------------------	-----------

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 MEDICINA DI GENERE

La medicina di genere è lo studio di come le malattie differiscono tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale¹. E' una nuova disciplina medica, per anni trascurata, che sta iniziando ad evolversi solo negli ultimi decenni e che tiene conto degli effetti di sesso e genere sulla salute di donne e uomini.

Con il termine "sesso" si definiscono gli attributi biologici come la composizione genetica e il tipo gonadico; "genere", invece, viene usato in riferimento al contesto psicosociale di come il ruolo di un individuo nella società è percepito da se stesso e dagli altri, che può riflettere o meno il sesso genetico².

Nel 1991, B. Healy descrisse la sindrome di "Yentle"³. Il termine sindrome di "Yentl" è stato coniato per descrivere come una donna con una patologia cardiovascolare debba presentarsi come un uomo per ricevere le stesse cure mediche che un uomo avrebbe ricevuto. È stato coniato dopo l'eroina di Issac Bashevis Singer racconto di una giovane ragazza ebrea che si travestì da uomo per studiare il Talmud in una scuola maschile nella Polonia del diciannovesimo secolo.

L'obiettivo principale della medicina di genere è quindi quello di migliorare salute e assistenza sanitaria per entrambi, per le donne così come per gli uomini. Si basa sull'ipotesi che entrambi i sessi traggano vantaggio da approcci differenziati e migliori comprensione della loro specifica fisiopatologie⁴.

Esiste un gran numero di differenze sessuali e genetiche nelle malattie cardiovascolari, polmonari, gastroenterologiche, epatologiche, nefrologiche, malattie autoimmuni, endocrinologiche, ematologiche, neurologiche, oltre che in farmacocinetica e farmacodinamica⁵.

Lo studio della biologia delle differenze tra i sessi e lo sviluppo della medicina di genere dovrebbe essere una pietra miliare nel progresso delle nostre conoscenze nei diversi campi delle scienze biomediche. Infatti, tra questi campi di indagine rientrano tutti gli sforzi di ricerca diretti al miglioramento delle nostre conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie umane e sull'adeguatezza degli interventi medici nella pratica clinica⁶.

Significa che lo sviluppo o il progresso delle cure potrebbe trarre vantaggio dall'informazione sulle disparità di genere e sesso per accertare e sviluppare interventi differenziali tra donne e uomini.

Poiché il numero di patologie umane che presentano una significativa disparità sesso/genere è in rapida crescita, la necessità di indagini specificamente dedicate a evidenziare i meccanismi alla base delle differenze di sesso o genere, e il numero di opere pubblicate sul campo sottolinea questa ipotesi.

1.1.1 Evoluzione storica

Le due anime della medicina, arte e scienza, hanno trovato per lungo tempo un importante punto di convergenza nell'occuparsi dell'uomo nel senso stretto del termine: quindi un idealtipo di maschio per di più giovane, bianco, sui 70 kg di peso. Una tendenza alla conoscenza del funzionamento del corpo, alla manifestazione delle malattie e delle terapie possibili, solo androcentrica.

Dopo il *Medioevo* e per circa un millennio, a parte l'accezione della sfera riproduttiva, maschio e femmina venivano considerati equivalenti dal punto di vista biofisiologico, con la donna intesa 'piccolo uomo'.

Occorre arrivare agli *anni Ottanta* del secolo scorso per riscontrare segni di consapevolezza che a causa di queste erronee convinzioni mediche di cui parlavamo poc'anzi, le donne non ricevevano cure adeguate alle proprie caratteristiche fisico-biologiche, con gravi diseguaglianze di trattamento.

Proprio in quegli anni uno studio dell'N.I.H, "*Neglect Women Study*", metteva in evidenza come la grande maggioranza delle ricerche destinate a comprendere la patogenesi e lo sviluppo delle malattie, la sicurezza e l'efficacia delle terapie, erano condotte prevalentemente sull'uomo. E concludeva così: "... abbiamo accumulato un tremendo ritardo, soltanto ora stiamo cominciando a comprendere le differenze fra donne e uomini".

Per esempio, gli studi di intervento e i grandi trials con farmaci per il sistema cardiovascolare e lo scompenso cardiaco hanno arruolato un bassissimo numero di donne⁷.

Una ulteriore pietra miliare della medicina delle donne fu la Conferenza di Vienna del 1994, dal titolo “La salute delle donne conta”. La Conferenza produce la famosa DICHIARAZIONE DI VIENNA che decreta l’iniziativa “Investire sulla Salute delle Donne”.

Successivamente, invece, nel *Report del 2001* l’Istituto Medico Americano (IOM) sostiene che essere donna o uomo ha un’influenza significativa sul decorso della malattia e che questa considerazione deve essere tenuta in conto nella diagnosi e nella terapia. Si dichiara che non ci sono dubbi che le manifestazioni cliniche delle malattie siano diverse in maschi e in femmine e che questo dipende dalla fisiopatologia diversa nei due sessi⁸.

Una delle principali conclusioni di quel rapporto era che il sesso conta in modi che in precedenza non erano stati apprezzati nello sviluppo, nella diagnosi, nel trattamento e nella prognosi per alcune malattie⁹.

Le principali differenze fra uomini e donne sono brevemente riassunte nelle seguenti tabelle:

Genetiche	Nella trascrizione, nell’espressione, frequenza di mutazione e trasmissione dei geni
Epigenetiche	Metilazione, acetilazione ecc
Nei recettori, enzimi e nelle proteine	Di livello tra uomo e donna, inter e intra-individuali, nei segnali di trascrizione, nella regolazione dei recettori
Nel livello di ormoni sessuali e loro effetti	Nell’espressione dei recettori, enzimi e nei legami di proteine, nella induzione degli enzimi
Nell’anatomia	Efficienza, funzione interna e di sistema e misura degli organi, suscettibilità al danno, all’invecchiamento, alla rigenerazione di ogni singolo organo
Nel metabolismo	Nella funzione e induzione metabolica, nell’espressione dei cofattori metabolici, nel metabolismo ai diversi stadi di età

*Tabella 2– Differenze biologiche/sexo*¹⁰

<p>Nella percezione personale e sociale di ruolo</p>	<p>Nella società, nel lavoro, nella famiglia e tra le mura domestiche; nello stress legato ai vari ruoli; come “<i>caretaker</i>” (custode della salute), “<i>caregiver</i>” (colui/lei che dà assistenza, “<i>shock absorber</i>” (colei/lui che si fa carico di ogni problema e preoccupazione, all’interno della famiglia)</p>
<p>Nella percezione personale e sociale e nelle strategie di adattamento alla salute/malattia</p>	<p>Comportamenti rischiosi e fattori di rischio; percezione e identificazione dei sintomi di malattia, capacità di descrivere i sintomi, le caratteristiche e la storia della malattia; tenersi in buona salute; nella disponibilità/possibilità ad accedere ai servizi sanitari; accettazione/rifiuto delle indicazioni mediche e farmacologiche; nell’acceptare la malattia</p>
<p>Negli stereotipi personali e sociali e nella attribuzione prevalente</p>	<p>Attribuzione prevalente come attribuire certe patologia solo all’uno o all’altro sesso; attribuzione stereotipata di malattia, sia da parte dei pazienti, che da parte dei medici, differenze nella diagnosi e nella terapia, nella consapevolezza di malattia a causa di stereotipi di genere; nelle elaborazioni di rapporti di ricerca da parte delle agenzie di salute pubblica</p>
<p>Di fattori non medici che influenzano l’accesso alle cure</p>	<p>Nella “<i>Health Literacy</i>” (capacità di sapere la salute, di sapersi muovere nei servizi, capire l’opportunità e posologia delle medicine, etc); nella consapevolezza dei propri diritti; nel comportamento di contrattazione o meno con i medici (es. cercare più pareri diagnostici, da medici diversi, pretendere spiegazioni esaustive, etc.); tempo dedicato; possibilità economiche; sostegno familiare e della società.</p>

Tabella 3 – Differenze psicologiche e culturali/genere¹⁰

1.2 MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte tra uomini e donne e in tutto il mondo ed esistono chiare disparità tra uomini e donne in termini di presentazione, sintomi, risposta alla terapia ed esiti¹¹.

Le **malattie cardiovascolari** sono un gruppo di patologie che colpiscono il cuore e/o i vasi sanguigni (arterie e vene).

Si dividono in due macro-aree: congenite, se presenti dalla nascita, o acquisite, quando insorgono successivamente.

Il miglioramento terapeutico medico e chirurgico delle cardiopatie congenite ha permesso la sopravvivenza di numerosi bambini prima destinati a esiti più sfavorevoli.

Nel campo delle cardiopatie acquisite, vi sono stati enormi e diffusi progressi della cardiologia, che hanno consentito di migliorare molto significativamente gli esiti e le conseguenze dell'infarto del miocardio, dello scompenso cardiaco, delle aritmie e dell'ipertensione arteriosa. In molte circostanze legate a queste malattie, che spesso determinavano conseguenze letali o gravemente disabilitanti, oggi è spesso possibile una cura risolutiva o che comunque consente una migliore aspettativa di qualità di vita.

Le malattie cardiovascolari più frequenti sono la cardiopatìa ischemica, soprattutto l'infarto del miocardio, e lo scompenso cardiaco e l'ipertensione arteriosa con le sue conseguenze.

Le **malattie cardiovascolari** rappresentano, insieme a tumori, patologie respiratorie croniche e diabete, il principale problema mondiale di sanità pubblica: queste malattie croniche non trasmissibili sono, infatti, la prima causa di morbosità, invalidità e mortalità e il loro impatto provoca danni umani, sociali ed economici elevati. La Regione Europea dell'OMS, in particolare, presenta il più alto carico di queste patologie e il nostro Paese non fa eccezione. Rientrano in questo gruppo di malattie, tra le altre, le più frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio, sindrome coronarica acuta e angina pectoris), le malattie cerebrovascolari e le arteriopatie periferiche.

C'è un divario significativo in termini di conoscenza di specifici meccanismi cellulari correlati alle malattie cardiovascolari nelle donne, quindi le basi biologiche delle differenze di sesso nelle malattie cardiovascolari rimangono una frontiera per la scoperta.

La scarsità di informazioni relative alle differenze specifiche del sesso nelle patologie cardiovascolari è in parte dovuta al fatto che le donne sono state escluse dagli studi di ricerca e perché la maggior parte delle indagini scientifiche di base sui fattori biologici che contribuiscono a tali presentazioni cliniche sono state condotte su animali maschi.

Il carico delle malattie cardiovascolari continua il suo aumento decennale per quasi tutti i Paesi al di fuori dei Paesi ad alto reddito, mentre il tasso standardizzato per età di queste patologie ha iniziato ad aumentare in alcune località dove in precedenza era in calo nei Paesi ad alto reddito. In Italia negli ultimi anni la mortalità e l'incidenza di queste patologie si è progressivamente ridotta. Tale riduzione è stata favorita dal miglioramento dell'efficacia delle misure preventive, terapeutiche, assistenziali e riabilitative di queste patologie e dei correlati fattori di rischio. Tuttavia, l'invecchiamento della popolazione favorisce un incremento della prevalenza di cronicità cardiovascolari nella popolazione, in particolare con l'avanzare dell'età, realizzando un'esigenza di salute che richiede notevoli risorse assistenziali, con un carico per il Sistema Sanitario Nazionale sempre più gravoso.

1.2.1 Incidenza e prevalenze delle malattie cardiovascolari

Per il 2019 è stata stimata per le malattie cardiovascolari una **incidenza** a livello globale di 55,5 milioni di casi (684,3 casi per 100.000). In Italia i disturbi dell'apparato cardiocircolatorio rappresentano la maggiore causa di ricovero; nel 2019 si sono registrate per queste patologie 863.505 dimissioni (14,3% del totale), con 6.222.673 giornate di degenza (7,2 giorni di degenza media). L'insufficienza cardiaca congestizia, in particolare, è la seconda causa specifica di ricovero in assoluto (174.560 dimessi, 2,9% di tutti i ricoveri), dopo l'insufficienza respiratoria/arresto respiratorio. Negli ultimi anni il peso delle malattie cardiovascolari sui ricoveri ospedalieri è risultato in diminuzione.¹²

Per il 2019 è stata stimata per le malattie cardiovascolari **una prevalenza** a livello globale di 523 milioni di casi (6.431,6 casi per 100.000)¹². L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Associazione Italiana Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), ha condotto due indagini a distanza di 10 anni (1998-2002 e 2008-2012) (Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/"*Health Examination Survey*", OEC) su campioni casuali di popolazione generale arruolata nelle 20 Regioni, esaminata attraverso procedure e metodologie standardizzate che hanno valutato la prevalenza delle principali malattie cardiovascolari e delle condizioni a rischio più frequenti: malattie cardiache (infarto del miocardio o angina pectoris o fibrillazione atriale o ipertrofia ventricolare sinistra), malattie cerebrovascolari (accidenti cerebrovascolari o attacco ischemico transitorio) e interventi di bypass aortocoronarico o angioplastica. Per tutte e tre i gruppi di considerati è evidente un aumento della prevalenza con l'avanzare dell'età, specialmente nelle fasce di età più anziane (55-64 e 65-74 anni), in particolare per quello che riguarda gli interventi di rivascolarizzazione. Negli uomini, tra le due indagini si registra una leggera diminuzione della prevalenza per quanto riguarda le malattie coronariche (6,9% nel 1998-2002, 6,7% nel 2008-2012) e una diminuzione consistente per quelle cerebrovascolari (2,3% nel 1998-

2002, 1,5% nel 2008-2012), mentre si evidenzia un deciso aumento degli interventi di rivascolarizzazione che sostanzialmente raddoppiano (2,2% nel 1998-2002, 4,2% nel 2008-2012). Nelle donne, la prevalenza di malattia coronarica aumenta leggermente (5,9% nel 1998-2002, 6,2% nel 2008-2012), diminuisce quella cerebrovascolare (1,6% nel 1998-2002, 1,3% nel 2008-2012), e, come per gli uomini, raddoppiano gli interventi di rivascolarizzazione (0,4% nel 1998-2002, 0,8% nel 2008-2012), pur partendo da prevalenze molto basse. I dati dell'ISS, inoltre, riportano, nella fascia di età 35-79 anni, una prevalenza di angina pectoris del 3,2% negli uomini e di 4,8% nelle donne; di 5 infarto del miocardio del 2,1% negli uomini e dello 0,7% nelle donne; di ictus dell'1,1% negli uomini e dello 0,7% nelle donne.¹²

1.2.2 Fattori di rischio cardiovascolari

I **fattori di rischio** cardiovascolari sono il punto di partenza per la valutazione del rischio del singolo individuo.

Si suddividono in non modificabili e modificabili; i primi rientrano nella valutazione del rischio complessivo; i secondi intervengono nelle diverse età della vita in rapporto alle abitudini alimentari, all'attività fisica, a fattori favorenti esterni e sono considerati modificabili con interventi comportamentali precoci e con terapie mirate.

I principali fattori di rischio modificabili per le malattie cardiovascolari comprendono tabagismo, sedentarietà e inattività fisica, scorretta alimentazione, sovrappeso e obesità, ipertensione arteriosa, diabete mellito e ipercolesterolemia. Nel quadriennio 2016-2019 il sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) ha rilevato che su 100 intervistati 20 presentavano una diagnosi di ipertensione, 23 di ipercolesterolemia, 34 erano sedentari, 25 fumatori, 42 in eccesso ponderale (IMC≥25) e appena 10 persone riferivano di consumare 5 porzioni di frutta e verdura al giorno ("five a day") come raccomandato. Inoltre, quasi il 5% degli intervistati riferiva una diagnosi di diabete. Complessivamente il 40% degli intervistati presentava almeno 3 dei fattori di rischio cardiovascolari sopra menzionati e solo una piccolissima quota (meno del 3%) risultava del tutto libera dall'esposizione al rischio cardiovascolare noto.¹²

Familiarità/fattori genetici	Una storia di malattie cardiovascolari a carico dei familiari di primo grado (genitori, fratelli, sorelle, figli) in età precoce, ovvero prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 65 anni nelle donne, rappresenta un indicatore del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare. ¹²
Genere	Fino alla menopausa il genere femminile ha un minor rischio cardiovascolare rispetto a quello maschile per la protezione

	ormonale naturale estro-progestinica tipica dell'età fertile. Con la menopausa il rischio tra maschi e femmine si equipara. ¹²
Età	L'età anagrafica è un importante fattore di rischio non modificabile che correla con l'invecchiamento sia fisiologico che patologico. L'età, inoltre, sommandosi ai fattori di rischio modificabili, ne accresce il ruolo. ¹²
Etnia	L'etnia comporta fattori genetici e ambientali che condizionano una diversa suscettibilità ai diversi fattori di rischio; tuttavia, il rischio complessivo è anche legato a una diversa esposizione ai fattori di rischio e alle condizioni economiche. In Italia il rischio di infarto miocardico acuto è più elevato nei soggetti provenienti dal Sud-Est Asiatico rispetto alla popolazione nativa sia nei maschi che nelle femmine ¹²

Tabella 4: Fattori di rischio non modificabili

Tabagismo	E' tra i fattori di rischio più nocivi per la salute, ed è solo in parte dipendente dalla quantità e dal tipo di tabacco utilizzato. Il fumo provoca alterazioni dell'endotelio e dell'intima media vasale determinando infiammazione, aumento della permeabilità e riduzione della capacitanza, favorendo l'aggregazione piastrinica e l'insorgenza di ipertensione arteriosa, nonché contribuendo ad aumentare la probabilità di aterosclerosi. Anche il fumo passivo contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare sia pure in modo minore. Negli ultimi anni si è diffuso, pure tra i giovani, il consumo di prodotti del tabacco senza combustione (" <i>Heat not Burn</i> ") e di sigarette elettroniche, come alternativa alle sigarette tradizionali, i cui effetti sulla salute, legati all'inalazione di sostanze nocive e pericolose e alla loro presenza nelle emissioni, non sono ancora
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>sufficientemente conosciuti; non è, comunque, da sottovalutare l'assunzione, attraverso tali prodotti, di nicotina, sostanza ad alta addittività e con ben noti effetti dannosi sul sistema cardiocircolatorio. In Italia nel 2019 il 18,4% della popolazione dai 14 anni in su (il 22,4% dei maschi e il 14,7% delle femmine) ha dichiarato di avere l'abitudine al fumo.¹²</p>
Sedentarietà/scarsa attività fisica	<p>La sedentarietà associata a scorretta alimentazione aumenta il rischio di sovrappeso. Dall'indagine multiscopo dell'ISTAT è emerso che in Italia nel 2019 il 35,6% della popolazione dai 3 anni in su non ha praticato sport né attività fisica (31,5% maschi; 39,5% femmine).¹²</p>
Consumo rischioso e dannoso di alcol	<p>L'alcol contribuisce a innalzare la pressione arteriosa, favorisce l'aumento di peso, modifica la risposta all'insulina, danneggia la funzionalità epatica e interferisce con il metabolismo di molti farmaci. L'abuso di alcol, oltre a causare la miocardiopatia alcolica, aumenta il rischio di fibrillazione atriale, infarto del miocardio e scompenso cardiaco in misura simile ad altri fattori di rischio ben consolidati¹²</p>
Scorretta alimentazione	<p>Tra i fattori di rischio alimentari per l'insorgenza di malattie cardiovascolari nella popolazione italiana vi è da un lato il basso consumo di cereali integrali, di pesce, di verdura e di frutta, inclusa la frutta secca, dall'altro l'eccessivo consumo di sodio, zuccheri e grassi saturi e trans (grassi parzialmente idrogenati), con un apporto calorico inadeguato rispetto al fabbisogno energetico. Esiste un rapporto diretto tra quantità di grassi saturi e trans nella dieta e insorgenza di malattie cardiovascolari, nonché di dislipidemie. Per quanto riguarda il sale, vi sono prove di una relazione causale tra l'introito di sodio e i livelli di pressione arteriosa: un consumo eccessivo di sodio si associa a un'aumentata prevalenza di ipertensione arteriosa e, in particolare, a un aumento</p>

	età-correlato della pressione sistolica. ¹²
Sovrappeso/obesità	L'aumento di peso protratto nel tempo aumenta il rischio di malattia cardiovascolare anche perché si associa spesso a ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia. Il rischio cardiovascolare aumenta quindi al crescere dell'indice di massa corporea (IMC o "body mass index", BMI) e della circonferenza addominale. ¹²
Diabete mellito	L'iperglicemia danneggia l'endotelio e aumenta il rischio di malattie cardiovascolari. Mentre il diabete di tipo 1 aumenta il rischio di malattie coronariche, il diabete di tipo 2 è più spesso associato a obesità e aterosclerosi con conseguente maggiore incidenza di ictus e, più in generale, di malattie cerebrovascolari. ¹²
Dislipidemie	Elevati valori di colesterolemia totale (≥ 200 mg/dL) e di colesterolemia LDL, bassi valori di colesterolemia HDL ed elevati valori di trigliceridemia (≥ 150 mg/dL) aumentano sensibilmente il rischio cardiovascolare. L'ipercolesterolemia, che è associata all'età e all'eccesso ponderale, non mostra differenze di genere ed è più frequente fra le persone con bassa istruzione. ¹²
Ipertensione arteriosa	L'elevata pressione del sangue nelle arterie ($\geq 140/90$ mmHg) è uno dei fattori di rischio cardiovascolari più importanti ed è molto diffuso nella popolazione. ¹²
Sindrome metabolica	I singoli componenti della sindrome metabolica (obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, iperglicemia) aumenterebbero in modo sinergico il rischio vascolare agendo con meccanismi come l'insulino resistenza, l'ipercoagulabilità del sangue, la disfunzione endoteliale, lo stato proinfiammatorio. ¹²
Iperuricemia	Nelle donne è stata documentata un'associazione indipendente tra elevati livelli di acido urico ($>5,4$ mg/dl) e rischio di morte per cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e ictus. Negli uomini

	<p>invece è stata trovata un'associazione indipendente tra elevati livelli di acido urico (>6,7 mg/dl) e rischio di morte per scompenso cardiaco e ictus. Uno studio prospettico di popolazione ha dimostrato che una concentrazione di acido urico lievemente superiore alla norma è indipendentemente associata a un alto rischio di infarto miocardico, scompenso cardiaco e ictus.¹²</p>
Iperomocisteinemia	<p>Tale condizione è stata recentemente inserita dall'Associazione Americana degli Endocrinologi fra i fattori di rischio per le malattie vascolari.¹²</p>
Fattori correlabili all'ambiente socio-familiare e diseguaglianze nell'accesso alle cure	<p>Il tipo di professione, lo stress elevato, il basso livello culturale ed economico, unitamente alle correlate diseguaglianze nell'accesso alle cure, che possono essere favorite anche da motivi geografici, si associano a un aumento del rischio di malattia cardiovascolare. Negli ultimi 5-10 anni si sono consolidate le evidenze relativamente allo stress psico-sociale come fattore di rischio e prognostico per le malattie cardiovascolari. Lo stress in età adulta ha un ruolo importante come fattore scatenante della malattia in individui che hanno già un elevato carico di placca aterosclerotica e come determinante della prognosi e dell'esito in quelli con malattie cardio-cerebrovascolari preesistenti.¹²</p>
Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)	<p>Vi è evidenza di una relazione positiva tra OSAS e ipertensione, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e ictus. L'OSAS interessa circa il 9% delle femmine adulte e il 24% dei maschi adulti ed è stato associata a un rischio relativo di 1,7 per morbilità e mortalità cardiovascolare¹²</p>
Uso di contraccettivi orali	<p>I contraccettivi orali possono aumentare il rischio relativo di infarto miocardico e di ictus trombotico nelle donne, anche se il rischio assoluto di questi eventi rimane basso. In aggiunta, l'associazione tabagismo e contraccettivi orali ha un</p>

	<p>effetto sinergico sul rischio di infarto del miocardio, di ictus cerebrale ischemico e di eventi tromboembolici. Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) aumenta da due a quattro volte nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati (COC) rispetto a chi non li usa. Le donne che usano i cerotti transdermici o gli anelli vaginali per la contraccezione hanno rispettivamente un rischio aumentato di 7,9 e 6,5 volte di TEV confermata rispetto alle donne della stessa età che non li utilizzano. Le pillole di solo progesterone e i dispositivi intrauterini a rilascio di progestinico non aumentano il rischio di TEV. Le donne obese che assumono terapia ormonale contraccettiva hanno un rischio aumentato di infarto e di ictus moltiplicato di 5-8 volte rispetto a donne di peso normale che usano contraccettivi, e moltiplicato di 10 volte rispetto a donne normopeso che non usano contraccettivi. In donne con assetto trombofilico il rischio è quadruplicato rispetto al basale¹²</p>
<p>Terapia ormonale sostitutiva (HRT)</p>	<p>È ancora dibattuto il possibile ruolo sfavorevole della HRT nello sviluppo di patologie cardio-cerebrovascolari. Secondo un recente studio, che ha coinvolto 43.405 donne non ipertese prima della menopausa, la terapia ormonale sostitutiva si associa a un significativo aumento del rischio di ipertensione arteriosa correlato alla durata della terapia. Al contrario secondo uno studio precedente la terapia sostitutiva con estrogeni transdermici sembra favorire la riduzione della pressione arteriosa. Occorre segnalare tuttavia che la HRT costituisce un fattore di rischio per la trombosi venosa e arteriosa.¹²</p>
<p>Uso di droghe</p>	<p>L'assunzione di droghe, in particolare di cocaina, amfetamine e metanfetamine, può arrecare gravi danni all'apparato cardiovascolare, tra cui aritmie, ictus cerebrale, infarto del miocardio e morte improvvisa. La somministrazione</p>

	endovenosa di eroina favorisce l'insorgenza di endocarditi infettive con possibilità di disseminazione di emboli settici. ¹²
Fattori climatici e inquinamento atmosferico	Nell'ultimo decennio, un numero crescente di evidenze epidemiologiche e cliniche ha dimostrato il ruolo dei fattori climatici come fattore di rischio cardiovascolare di primaria importanza. Di particolare interesse è il ruolo svolto dai diversi inquinanti ambientali che includono monossido di carbonio, ossido di azoto, anidride solforosa, ozono, piombo e il particolato, rappresentato dalle polveri totali sospese nell'aria che respiriamo. Questi inquinanti sono associati a maggiore ospedalizzazione e mortalità per malattie cardiocerebrovascolari, soprattutto nelle persone con insufficienza cardiaca congestizia, aritmie frequenti o entrambe. Il secondo elemento riguarda la temperatura ambientale. Una riduzione della temperatura, che si verifica nella stagione invernale, è infatti associata a una aumentata incidenza di eventi cardiocerebrovascolari e recenti evidenze implicano anche il ruolo della temperatura nelle abitazioni. ¹²

Tabella 5: Fattori di rischio modificabili

1.3 ORIGINE DELLE DIFFERENZE

1.3.1 Ormoni sessuali

L'origine fondamentale di tutte le differenze di sesso nella salute e nella malattia deriva dalla presenza dei cromosomi sessuali (XX per le femmine e XY per i maschi). I geni su questi cromosomi influenzano l'espressione dei geni sugli autosomi, oltre a dirigere lo sviluppo degli organi riproduttivi e, infine, la produzione gonadica degli steroidi sessuali estrogeni e testosterone¹³¹⁴.

Un'importante interazione tra i cromosomi sessuali e gli ormoni sessuali, è attraverso il gene per il recettore degli androgeni situato sul cromosoma X. Le variazioni di questo gene avranno effetti maggiori nei maschi che portano solo una copia del cromosoma X. Le femmine hanno due copie del cromosoma X ma una è inattivata riducendo l'effetto del dosaggio genico, che si traduce anche in una distribuzione a mosaico delle varianti genetiche su ciascuna X in vari tessuti del corpo. Queste differenze nei geni e negli ormoni forniscono la base per tutte le differenze di sesso nei meccanismi di regolazione cardiovascolare nella salute e nella malattia. È essenziale quando si considera l'espressione di varie malattie cardiovascolari ricordare diversi punti: 1) i recettori per gli steroidi sessuali sono presenti nella maggior parte dei tessuti del corpo, ma la loro espressione relativa può variare; 2) l'estrogeno è un prodotto metabolico del testosterone, quindi sia il testosterone che gli estrogeni sono presenti negli uomini e nelle donne ma in proporzioni diverse; 3) le concentrazioni degli steroidi sessuali variano nel corso della vita come prova dell'aumento della produzione durante la pubertà, dell'aumento durante la gravidanza e della diminuzione nelle donne durante la transizione alla menopausa¹⁵.

Numerosi studi inoltre stanno suggerendo un ruolo protettivo degli estrogeni. Gli estrogeni hanno tratti protettivi sulla modulazione lipidica, sull'inibizione dell'iperplasia delle cellule muscolari lisce, sulla produzione di ossido nitrico e prostaciline e sulla sintesi del fattore di crescita dell'endotelio vascolare¹⁶.

L'estrogeno ha un effetto antinfiammatorio sulle placche aterosclerotiche che si traduce nella stabilizzazione della placca. Dopo la menopausa, però, la composizione della placca aterosclerotica cambia. Diventano più vulnerabili alla rottura con un maggiore coinvolgimento di fattori infiammatori¹⁷.

La diretta conseguenza di tutto ciò è che le comorbidità e la mortalità da malattia cardiovascolare sono più elevate negli uomini, ma il divario si riduce dopo la menopausa¹⁸.

1.3.2 Differenze di genere nei fattori di rischio

Diversi fattori di rischio modificabili per i disturbi cardiovascolari sono simili negli uomini e donne. Tuttavia, alcuni di questi sono predittori più forti di malattie cardiache nelle donne rispetto agli uomini. Sono stati rilevati fattori di rischio tradizionali, fattori di rischio specifici per sesso e fattori di rischio psicosociale, con ampie differenze anche nella loro gestione¹⁹.

Fattori di rischio tradizionali	Fattori di rischio specifici per sesso	Fattori di rischio psicosociale
Iperensione	Ormonali/menopausa precoce	Depressione
Diabete mellito Fumo	Malattie infiammatorie croniche come il LES	Mancanza di sostegno
Storia familiare	Complicanze legate alla gravidanza come le preclampsia	Isolamento sociale
<hr/>		
Obesità		
Colesterolo totale		
HDL		
LDL		
Trigliceridi		

Tabella 6: Fattori di rischio per malattie cardiovascolari nelle donne¹⁹

1.3.3 Fattori di rischio tradizionali

Un'analisi specifica per genere dallo studio "INTERHEART" mette in evidenza i nove fattori responsabili dell'infarto miocardico nella maggior parte dei pazienti, ovvero fumo,

ipercolesterolemia, ipertensione, diabete mellito, dieta ad alto rischio, alcol, inattività fisica, obesità addominale e fattori psicosociali²⁰.

Lo studio ha mostrato che l'ipertensione, il diabete, l'assunzione di alcol e l'inattività fisica erano più fortemente associati a infarto miocardico nelle donne rispetto agli uomini.

1. **Ipertensione:** l'ipertensione è più diffusa nelle donne rispetto agli uomini dopo i 65 anni di età. Anche se le donne ipertese beneficiano della terapia farmacologica come gli uomini ed è più probabile che le vengano prescritti farmaci antipertensivi rispetto agli uomini, hanno ancora meno probabilità di raggiungere una pressione arteriosa sotto controllo. Il motivo di ciò non è completamente compreso e può essere dovuto a meccanismi fisiologici sconosciuti come rigidità arteriosa o minore "compliance".

2. **Diabete mellito:** le donne con diabete di tipo 2 sono a rischio più elevato di patologie cardiovascolari rispetto agli uomini con diabete, oltre a mostrare un rischio maggiore di mortalità.

3. **Ipercolesterolemia:** le donne in premenopausa hanno il colesterolo totale (TC), i trigliceridi (TG), LDL-C e VLDL-C più basso rispetto agli uomini o alle loro controparti postmenopausali. Quando le donne si avvicinano alla menopausa invece si ha un notevole aumento del loro livello di colesterolo LDL. Questo aumento è maggiore di quello osservato in uomini alla stessa età ed è simile a quello visto nelle donne dopo ovariectomia.

È stato dimostrato che le pazienti di sesso femminile con malattie cardiovascolari traggono lo stesso beneficio dalla terapia con statine dei pazienti di sesso maschile. Nonostante questi vantaggi di statine, l'ipercolesterolemia rimane significativamente sottotrattata nelle donne.

Le donne con patologie cardiovascolare sono meno probabili di ricevere statine basate sull'evidenza e statine ad alta intensità rispetto agli uomini. La causa di questa disparità di genere può essere correlata alla percezione di un inferiore rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti in pazienti di sesso femminile con patologia sottostante, una percezione di minor beneficio dalle statine in queste donne, o aumento degli effetti collaterali delle statine che portano a un tasso più elevato di interruzione nelle donne²¹²²

1.4 DOLORE TORACICO E “CHEST PAIN”

Per dolore toracico si intende un dolore compreso fra T1 e T12 nella regione posteriore della colonna, mentre il “*chest pain*” viene definito come dolore, pressione, oppressione o altro disagio che ha origine o si irradia al torace in regione anteriore e che coinvolge il costato.

Seppur pressoché irrilevante dal punto di vista epidemiologico (tra l'1% e il 3% negli accessi alle cure primarie) il dolore toracico la cui prevalenza raggiunge un picco in età 21 – 40 anni, rappresenta una patologia infrequente e da indagare attentamente per via delle numerose “*red flags*” ad esso associate.

Si definisco “*red flags*” tutti quei segni e sintomi riscontrati nella storia clinica e nell'esame fisico del paziente che possono essere legati a un disturbo o ad una patologia grave e che possono mimare una disfunzione muscolo-scheletrica²³²⁴²⁵²⁶²⁷.

Una valutazione funzionale ed un esame approfondito devono essere volti ad escludere patologie gravi sottostanti, poiché il dolore toracico e/o “*chest pain*” può avere sia un'origine somatica che viscerale e, qualora sussista un possibile coinvolgimento non muscolo-scheletrico, il processo di diagnosi differenziale risulta fondamentale.

Nel caso di dolore con origine somatica le strutture coinvolte fanno parte del sistema muscolo-scheletrico, esso è distinto dal disturbo su base viscerale poiché risponde alle terapie conservative, può essere rievocabile alla palpazione e con movimenti in sede di esame clinico (dolore meccanico)²⁸.

Il dolore con origine viscerale può essere un dolore riferito che talvolta si accompagna alla presenza di “*red flags*” e che non risponde a modelli di sindromi dolorose su base meccanica (sintomi con presentazione atipica, con origine lontano dal sito effettivo di insulto, a carattere vago e noioso) che si può irradiare e che non viene influenzato dal cambiamento di posizione o dal movimento

Il dolore toracico e “*chest pain*” costituisce un indicatore importante di disturbi cardiaci o cardiovascolari potenzialmente gravi. E' uno dei sintomi più comuni per i quali gli adulti cercano la cura di un medico. Poiché l'eziologia probabile spesso può essere determinata dalla sola storia, il clinico dovrebbe valutare sistematicamente le caratteristiche del dolore.

La definizione precisa del dolore consente di restringere l'elenco delle possibili cause e guida l'esame fisico e la scelta dei test diagnostici²⁶.

Il dolore può provenire da diverse strutture all'interno del torace, tra cui la pelle, le costole, i muscoli intercostali, la pleura, l'esofago, il cuore, l'aorta, il diaframma o le vertebre toraciche. Il dolore può essere trasmesso dai nervi intercostale, simpatico, vago e frenico. Le innervazioni delle strutture profonde del torace seguono percorsi comuni al sistema nervoso centrale, rendendo difficile localizzare la fonte del dolore²⁹.

Si possono riscontrare cause di dolore toracico specifico in sedi corporee non strettamente connesse con la zona toracica o TLJ; l'origine della dorsalgia può risiedere essenzialmente in quelle strutture situate al di sopra del diaframma ad esclusione dell'apparato urinario (retroperitoneale) in cui i reni possono riflettere dolore in zona toracica o alla schiena manifestando un disturbo improvviso, accompagnato da possibile nausea e febbre con associata comorbidità a infezioni urinarie frequenti³⁰.

Tra gli altri apparati responsabili ci sono il gastrointestinale del quale sono contemplati come fonte di dolore toracico, esofago, stomaco, piccolo intestino, fegato, cistifellea, condotto biliare e pancreas , e apparato cardiovascolare con cuore e aorta e sistema polmonare con polmoni e pleura . I suddetti sistemi possono dare dolore al petto, retrosternale e in zona toracica medio-alta. Non sono altresì da escludere come cause di dorsalgia tumori viscerali (primari oppure secondari a cancro della mammella e prostata, infezioni polmonari acute e croniche e le fratture).

La presenza di una patologia grave che riferisce dolore in zona toracica, presente in uno dei sistemi sopracitati, può essere suggerita da diversi fattori tra cui: dolore che peggiora di notte, costante e/o non suscettibile ai cambiamenti di posizione, stato continuo di malessere, perdita di peso non spiegabile, consistente restrizione del range di movimento del rachide, storia di carcinoma, età d'insorgenza 55 anni e scarsa risposta alla terapia conservativa³⁰³¹

Per questo motivo la pratica professionale fisioterapica richiede attualmente che i fisioterapisti siano in grado di valutare in modo competente i sintomi del paziente, per determinare se vi siano condizioni proprie di una malattia sistemica o di una condizione medica che dovrebbe essere valutata dal professionista sanitario più specifico ed appropriati.

1.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE E “RED FLAGS”

L'obiettivo di questo elaborato è quindi quello di porre maggiore attenzione al presentarsi di segni e sintomi di allerta, chiamati “*Red Flags*”, capaci di mimare una disfunzione muscoloscheletrica, ma che invece sono attribuibili a patologie anche molto gravi come quelle cardiovascolari. Lo screening diventa essenziale come strumento di valutazione e di indirizzo e, in ultima istanza, capace di far fare una diagnosi precoce ed eventualmente modificarne la prognosi.

Il termine compare per la prima volta in letteratura nel 1973 nella banca dati Medline ed il primo autore ha introdurlo nel glossario della fisioterapia è stato Waddel nel 1998³².

Quando si indagano le RF durante il colloquio iniziale con il paziente prende il via un processo di screening. La definizione di questo termine è la seguente: “è l'attività che determina il bisogno di ulteriori esami o consultazioni da parte di un fisioterapista o del rinvio ad un altro professionista sanitario”³³.

Per individuare i campanelli d'allarme di patologie serie è fondamentale l'esame soggettivo più che i test clinici, a causa della loro scarsa affidabilità³⁴.

Inoltre non si può essere sereni quando si visita un paziente che è stato preventivamente visitato da un altro professionista sanitario, in quanto, meno del 5% dei clinici esegue lo screening delle RF in prima seduta; se si considera poi che fra le cause di morte, quella per errore sanitario, negli USA è situata al terzo posto, questo ci porta a riflettere ancor più sulle affermazioni sopradescritte³⁵³⁶³⁷.

Il processo di screening deve supportare la presa di decisioni, ovvero il “*decision making*”, che in fisioterapia è costituito da una serie di “*steps*” fondamentali:

- 1) valutazione della storia medica remota
 - 2) valutazione dei fattori di rischio
 - 3) analisi della presentazione clinica
 - 4) associazione di segni e sintomi di malattie sistemiche
-

5) la revisione dell'insieme.

Quest'ultima prevede di unire ed analizzare le informazioni emerse dall'anamnesi riguardo alla storia clinica del paziente, allo stato di salute generale e dei singoli sistemi specifici (ad esempio gastrointestinale, cardiovascolare, ecc.) e dall'esame fisico, al fine di elaborare una diagnosi fisioterapica che permetta di decidere se trattare il paziente, trattarlo e riferirlo o riferirlo soltanto. Per questo "step" è fondamentale tenere in considerazione le RF riscontrate, classificandole in base alla gravità e al livello di attenzione richiesta:

- Categoria I: RF che necessitano di attenzione immediata, c'è una franca correlazione tra la condizione clinica del paziente e una patologia seria; il trattamento fisioterapico e probabilmente anche l'esame fisico non sono indicati;
- Categoria II: RF che richiedono ulteriori domande e/o implicano controindicazioni alla terapia manuale, potrebbe esserci collegamento tra la condizione clinica del paziente e una patologia seria; il trattamento e la valutazione devono essere condotti con molta attenzione;
- Categoria III: RF che necessitano di ulteriori test e di differenziazione, devono far porre attenzione durante l'esame fisico e il trattamento rispetto alla condizione clinica del paziente³¹³⁷³⁸.

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

La presente revisione è stata condotta secondo le linee guida del PRISMA Statement³⁹ per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano interventi sanitari. All'interno del presente capitolo saranno descritte le caratteristiche riguardanti la metodologia della ricerca.

2.1 *Review question*

All'interno della revisione si cercherà di rispondere alla seguente “*review question*”:

Quali sono, quali caratteristiche hanno e come differiscono i segni e sintomi che sottendono una patologia cardiovascolare nella valutazione di pazienti donne e uomini con dolore toracico e/o “*chest pain*” che si presentano all’attenzione del fisioterapista?

2.2 Obiettivo dello studio

Lo studio avrà il compito di identificare come differisce la presentazione clinica fra uomo e donna nell’identificazione di quadri patologici cardiovascolari che non risultano essere di competenza fisioterapica

2.3 Strategia di ricerca

Nel presente paragrafo saranno descritte le modalità con cui avverrà la ricerca bibliografica sui database che porteranno all’individuazione degli articoli inclusi nella revisione.

2.3.1 PEO della revisione

Al fine di interrogare le banche dati è stato trasformato il bisogno di informazioni in un quesito clinico che segua il modello PEO.

Il modello PEO è costituito dai seguenti elementi:

P: indica la categoria di pazienti o la diagnosi/patologia;

E: indica il fattore/i di esposizione o di rischio;

O: indica il criterio per misurare l'efficacia.

Nel nostro caso avremo:

P: pazienti uomini e donne di età superiore ai 18 anni con dolore toracico e/o chest pain

E: le principali patologie cardiovascolari che presentano fra cui le principali patologie cardiache, malattie aortiche, ischemia del miocardio, miocardio stordito e l'attacco ischemico transitorio

O: nessuno specificato, si prendono in esame tutti i sintomi presenti negli uomini e nelle donne

2.3.2 Criteri di eleggibilità

Per la redazione della revisione sistematica saranno inclusi nella ricerca studi osservazionali, trasversali, "case report" e "case series". Verranno esclusi studi randomizzati controllati, studi di coorte, studi caso-controllo, revisione sistematiche e metanalisi, trials non controllati e trials non randomizzati.

Verranno inclusi articoli di cui sia disponibile "abstract" e "full text" e saranno selezionati solo gli articoli pubblicati in lingua inglese.

La ricerca includerà studi su umani e la popolazione sarà rappresentata da pazienti di genere maschile e femminile, di età maggiore di 18 anni che si presentano all'attenzione medica per dolore toracico e/o "chest pain".

Saranno prese in considerazione le principali patologie cardiovascolari che presentano come sintomatologia il dolore toracico e/o "chest pain", fra cui le principali patologie cardiache, malattie aortiche, ischemia del miocardio, miocardio stordito e l'attacco ischemico transitorio; di questi saranno presi in esame solo quelli che mettono in evidenza la differenza di presentazione clinica di tali sintomi fra uomini e donne.

Non verranno presi in considerazione studi che esaminano patologie a livello del sistema cardiocircolatorio di altra natura, ad esempio infettiva o oncologica.

Non saranno imposte restrizioni circa l'anno di pubblicazione e lo status di pubblicazione.

I criteri di inclusione ed esclusione sono stati definiti rispettando il PEO.

2.3.3 Raccolta dati

Il processo di selezione e raccolta dati è stato svolto da un singolo revisore (HY).

Lo screening dei risultati è stato eseguito tramite l'utilizzo del software di gestione per revisioni sistematiche "Rayyan"⁴⁰.

Per ogni articolo sono stati estratti i seguenti dati: autore, titolo, caratteristiche della pubblicazione (data, rivista), tipologia di studio, obiettivo dello studio, popolazione, materiali e metodi, note del revisore (per le revisioni), intervento (per gli studi osservazionali) e risultati.

2.3.4 Database utilizzati

Le fonti di informazione della ricerca sono state reperite attraverso l'utilizzo dei seguenti database:

- MEDLINE tramite Pubmed
- Web of Science
- Cochrane Library
- Scopus

Per effettuare la ricerca sono state individuate le parole chiave a partire dalla "review question" e la stringa è stata costruita in base ai campi del modello PEO mediante termini Medical Subject Headings (MeSH), parole chiave e relativi sinonimi uniti dagli operatori booleani "OR" e "AND". I termini sono stati scelti e collegati in modo tale da rendere la stringa di ricerca sensibile.

Di seguito le parole chiave:

	Population	Exposition	Outcome
Mesh Terms	<i>"men"</i> OR <i>"women"</i> OR <i>"sex characteristics"</i>	<i>"cardiovascular diseases"</i> OR <i>"heart diseases"</i> OR <i>"myocardial ischemia"</i> OR <i>"myocardial stunning"</i> OR <i>"aortic diseases "</i> OR	/

		"ischemic attack, transient"	
Entree Terms	"men" OR "women" OR "sex characteristic" OR "sex characteristics" OR "gender difference" OR "gender differences" OR "gender characteristic" OR "gender characteristics" OR "sex difference" OR "sex differences"	"cardiovascular diseases" OR "cardiovascular symptoms" OR "heart diseases" OR "aortic diseases" OR "myocardial ischemia" OR "myocardial stunning" OR "ischemic attack, OR "heart attack"	/

Tabella 7: termini mesh ed entry terms della ricerca su pubmed

Sono stati inoltre applicati i filtri Humans e English.

2.3.4.1 Stringa di ricerca per Medline (tramite Pubmed)

PubMed è una risorsa gratuita che supporta la ricerca e il recupero della letteratura biomedica e delle scienze della vita con l'obiettivo di migliorare la salute, sia a livello globale che personale.

Il database PubMed contiene oltre 33 milioni di citazioni e "abstract" di letteratura biomedica. E' disponibile al pubblico online dal 1996 ed è stato sviluppato ed è gestito dal "National Center for Biotechnology Information" (NCBI), presso la "National Library of Medicine" (NLM) degli Stati Uniti, situata presso il "National Institutes of Health" (NIH).

MEDLINE è il componente più grande di PubMed e consiste principalmente di citazioni da riviste selezionate per MEDLINE; articoli indicizzati con MeSH (*“Medical Subject Headings”*) e curati con finanziamenti, metadati genetici, chimici e di altro tipo⁴¹.

QUERY:

((("men" AND "women" AND "sex characteristics"[MeSH Terms]) OR (("men" AND "women"[Title/Abstract]) AND ("sex characteristic" OR "sex characteristics" OR "gender characteristic" OR "gender characteristics" OR "sex difference" OR "sex differences" OR "gender difference" OR "gender differences"[Title/Abstract]))) AND (("cardiovascular diseases" OR "heart diseases" OR "aortic diseases" OR "myocardial ischemia" OR "myocardial stunning" OR "ischemic attack, transient"[MeSH Terms]) OR ("cardiovascular diseases" OR "cardiovascular symptoms" OR "heart diseases" OR "aortic diseases" OR "myocardial ischemia" OR "myocardial stunning" OR "ischemic attack" OR "heart attack"[Title/Abstract]))) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]))

2.3.4.2 Stringa di ricerca per Cochrane Library

Cochrane è una rete internazionale con sede nel Regno Unito, un'organizzazione senza scopo di lucro registrata e membro del Consiglio nazionale per le organizzazioni di volontariato del Regno Unito.

Gli obiettivi sono:

- produrre prove sintetizzate affidabili e tempestive che affrontino le domande più importanti per il processo decisionale in materia di salute e assistenza. Ora ci sono oltre 7.500 *“Cochrane Systematic Reviews”* che pubblichiamo nella Cochrane Library. Svolgiamo anche un ruolo chiave nello sviluppo di nuovi metodi nella sintesi delle prove.
- sostenere le prove tramite un sostegno globale per la salute e l'assistenza basate sull'evidenza.
- informare le decisioni sanitarie e assistenziali, rendendo le prove accessibili, utilizzabili e disponibili a tutti⁴².

QUERY:

ID	Search	Hits
#1	<i>men (MeSH) AND women (MeSH) AND sex characteristics (MeSH)</i>	1023
#2	<i>(men AND women AND (sex characteristic OR sex characteristics OR gender difference Or gender differences OR gender characteristic OR gender characteristics OR sex difference OR sex differences)):ti,ab,kw</i>	5064
#3	<i>(cardiovascular diseases (MeSH) OR heart diseases (MeSH) OR myocardial ischemia (MeSH) OR myocardial stunning (MeSH) OR aortic diseases (MeSH) OR ischemic attack (MeSH)):ti,ab,kw</i>	22
#4	<i>(cardiovascular disease OR cardiovascular diseases OR cardiovascular pathology OR cardiovascular pathologies OR cardiovascular problem OR cardiovascular problems OR cardiovascular symptom OR cardiovascular symptoms OR cardiovascular disorder OR cardiovascular disorders OR myocardial ischemia OR myocardial stunning OR aortic diseases OR ischemic attack OR heart attack):ti,ab,kw</i>	66577
#5	<i>(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)</i>	703

2.3.4.3 Stringa di ricerca per Scopus

Scopus è un database di riassunti e citazioni per articoli di pubblicazioni riguardanti la ricerca. Il database è stato creato nel 2004 dalla casa editrice Elsevier.

E' aggiornato periodicamente e offre circa 25000 articoli provenienti da più di 5000 editori internazionali. In Scopus sono presenti 435 milioni di pagine web a carattere scientifico; 23 milioni di brevetti depositati nei cinque principali uffici brevetti del mondo; oltre 80 fonti selezionate da varie istituzioni che comprendono archivi digitali e collezioni relative a specifici argomenti⁴³.

QUERY:

TITLE-ABS-KEY(("men" AND "women" AND "sex differences") AND ("cardiovascular disorders" OR "myocardial ischemia" OR "myocardial stunning" OR "ischemic attack" OR "heart attack")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI"))

Inserendo il filtro English

2.3.5.4 Stringa di ricerca per Web of Science

Il **Web of Science** (precedentemente noto come **Web of Knowledge**) è un servizio di indicizzazione di citazioni scientifiche basato su abbonamento online originariamente prodotto dall'Istituto per l'informazione scientifica (ISI), ora gestito da Clarivate Analytics, che fornisce una ricerca completa delle citazioni. Fornisce l'accesso a più database che fanno riferimento alla ricerca interdisciplinare, che consente l'esplorazione approfondita di sottosectori specializzati nell'ambito di una disciplina accademica o scientifica.

Questo servizio contiene file che fanno risalire la ricerca delle scienze sociali all'inizio del 20 ° secolo,[e Web of Science ora ha una copertura di indicizzazione dall'anno 1900 ad oggi⁴⁴.

QUERY:

```
ALL=((((("men" AND "women" AND ("sex characteristics" OR "sex characteristic" OR "gender difference" OR "gender differences" OR "gender characteristic" OR "sex difference" OR "sex differences")))) AND ALL FIELDS: (("cardiovascular diseases" OR "heart diseases" OR "myocardial ischemia" OR "myocardial stunning" OR "ischemic attack" OR "cardiovascular disease" OR "cardiovascular pathology" OR "cardiovascular pathologies" OR "cardiovascular problem" OR "cardiovascular problems" OR "cardiovascular symptom" OR "cardiovascular symptoms" OR "cardiovascular disorder" OR "cardiovascular disorders" OR "aortic diseases " OR "ischemic attack" OR "heart attack"))))
```

2.3.5 Valutazione del Risk of Bias

Per valutare la modalità di conduzione e la qualità degli studi inclusi sarà utilizzato lo “**STROBE STATEMENT**” per il reporting. Lo “**STROBE**” (“*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*”)⁴⁵ è uno strumento sviluppato per migliorare la descrizione degli studi osservazionali in epidemiologia e consiste in una “*checklist*” di 22 “*items*” contenente gli elementi che dovrebbero essere sempre inclusi nella descrizione dei tre principali disegni di studio in epidemiologia: gli studi di coorte, caso-controllo e trasversali (o “*cross-sectional*”). Per quanto riguarda invece il “*critical appraisal*” sarà utilizzata la “**Newcastel Ottawa Scale**” (NOS)⁴⁶

CAPITOLO 3

RISULTATI

La ricerca sulla banca dati Medline ha identificato 1719 articoli, Scopus 797, Cochrane 704, Web of Science 14, per un totale di 3234 articoli.

Banca dati/ Motore di ricerca	"Records"
PUBMED	1719
Cochrane Library	704
Scopus	797
Web of Science	14
TOTALE	3234

Tabella 8: risultati della ricerca nelle banche dati

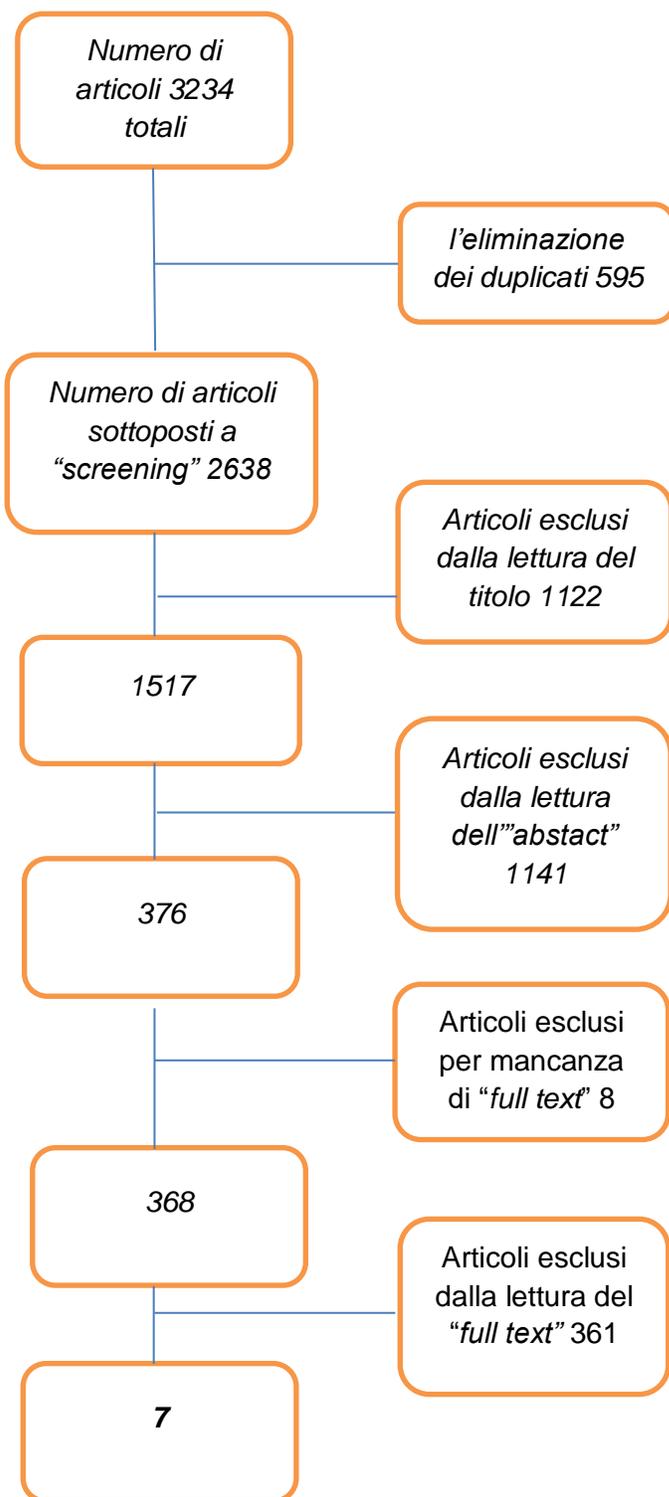
Tali "records" sono stati sottoposti ad un processo di selezione che ha visto il susseguirsi di 4 steps:

- Step 1: eliminazione dei duplicati, attraverso il software Rayyan
- Step 3: valutazione dell'articolo tramite la lettura del titolo
- Step 4: valutazione dell'articolo tramite la lettura dell'"abstract"
- Step 5: valutazione dell'articolo tramite la lettura del "full text".

Agli articoli verranno applicati dei criteri di inclusione e dei criteri di esclusione.

In caso di pertinenza incerta, gli articoli saranno tenuti fino alla lettura del "full text"

3.1 Flowchart



3.2 Valutazione risk of bias

Nella *Tabella 8* viene analizzato il “*risk of bias*” dei singoli studi presentando le risposte ai singoli items della scala di valutazione STROBE utilizzata.

	STUDI							
Weiss, A.M. 2009								
Lichtman, J.H. et al 2018								
An, L et al. 2019								
Shi, H et al. 2020								
Collins P et al 2011								
Heston TF et al. 1992								
	1. Titolo ed abstract							
	2.introduzione_razionale							
	3. Obiettivi							
	4. metodo_disegno di studio							
	5. setting							
	6.partecipanti							
	7. variabili							
	8. misurazione dei dati							
	9. bias							
	10. study size							
	Variabili quantitative							
	12. metodi statistici							
	13. risultati_partecipanti							
	14.dati descrittivi							
	15.dati sugli outcome							
	16.risultati principali							
	17.altre analisi							
	18.discussione_keyresults							
	19.limiti							
	20. interpretazione							
	21generalizzazione							
	22.finanzeamento							
	PUNTEGGIO TOTALE STROBE							

					<p>diagnosticate con un disturbo psichiatrico o psicosomatico, con conseguente aumento del numero di donne che assumono antidepressivi e ansiolitici.</p> <p>Gli uomini sono stati costantemente trattati in modo più aggressivo rispetto alle donne nella nostra popolazione di studio.</p> <p>Le donne avevano statisticamente maggiori probabilità di ricevere sostanze controllate e ansiolitici, al posto degli uomini che ricevevano più frequentemente nitroglicerina, acido acetilsalicilico, eparina e plasminogeno.</p>
2.	Collins P; Vitale C; Spoletini I; Barbaro G; 2011	Gender differences in the clinical presentation of heart disease.	Briefly review	<p>Prende in considerazione e i sintomi della cardiopatia ischemica negli uomini e nelle donne per una diagnosi e un trattamento tempestivi.</p>	<p>Al momento della presentazione con sintomi di malattie cardiache, le donne tendono ad avere 10 anni in più rispetto agli uomini e di solito sono 20 anni più vecchie al momento del loro primo evento miocardico.</p> <p>I sintomi della cardiopatia ischemica nelle donne sono spesso etichettati come "atipici" e a causa di ciò le donne si sono trovate ad aspettare più a lungo degli uomini prima di cercare un trattamento e di ricevere le adeguate procedure terapeutiche.</p> <p>Inoltre, le donne hanno meno probabilità di ricevere opportune indagini invasive e non invasive e di rivolgersi all'aiuto medico, presentando un rilevante ritardo nel processo della loro malattia. Questi ritardi possono posticipare l'inizio di un trattamento efficace e avere un impatto sulla sopravvivenza a breve e lungo termine.</p> <p>Più frequentemente degli uomini, le donne con cardiopatia ischemica riportano dolore al collo, alle spalle e alla schiena, palpitazioni, dispnea, disagio addominale, indigestione, nausea, affaticamento e intorpidimento delle mani. Donne con angina cronica stabile hanno maggiori probabilità di presentare dolore toracico a riposo, durante il sonno, o stress mentale rispetto agli uomini.</p> <p>Tra la gente con dolore toracico, gli uomini ricevono più diagnosi di patologia cardiovascolare rispetto alle donne</p> <p>Le donne hanno da due a tre volte più probabilità di riferire dolore al braccio e alla mano sinistra, alla scapola sinistra e al collo. Inoltre, hanno sperimentare un'intensità significativamente maggiore rispetto agli uomini sia a livello fisico che di</p>

					dolore emotivo.
3.	Shi, H.; Li, W.; Zhou, X.; Liu, X.; Liu, J.; Fan, S.; Wang, H.; An, L.; 2020	Sex Differences in Prodromal Symptoms and Individual Responses to Acute Coronary Syndrome	cross-sectional, multicenter study	Sono state esaminate le potenziali differenze sessuali nei sintomi prodromici in pazienti cinesi con sindrome coronarica acuta e le loro risposte individuali ai suddetti sintomi	I risultati chiave di questo studio riportano che più di due terzi dei pazienti con sindrome coronarica acuta ha avuto almeno 1 sintomo prodromico, che le donne avevano sintomi leggermente più prodromici rispetto agli uomini ai quali attribuivano problemi cardiaci più spesso rispetto agli uomini, e che solo poco più della metà dei pazienti hanno cercato assistenza medica per i suddetti sintomi.
4.	An, L.; Li, W.; Shi, H.; Zhou, X.; Liu, X.; Wang, H.; Liu, J.; Fan, S.; 2019	Gender difference of symptoms of acute coronary syndrome among Chinese patients: a cross-sectional study	cross-sectional, multicentre study	Lo scopo di questo studio era quello di indagare l'influenza del genere sulle differenze nei sintomi della sindrome coronarica acuta, l'attribuzione di tali sintomi e i motivi per cercare assistenza medica in Cina.	Un totale del 95,3% dei partecipanti ha sperimentato dolore toracico o disagio situato centralmente nell'alto petto, nel seno sinistro o nel torace generalizzato, seguito dalla localizzazione del dolore nella parte posteriore, tra o sotto le scapole (40,0%), collo o gola (21,8%), o braccio sinistro o spalla (21,7%). Altri sintomi includevano debolezza (72,2%), sudorazione (66,9%), mancanza di respiro (57,6%), insolito affaticamento (47,6%), vertigini (35,5%), debolezza o pesantezza (30,9%) e nausea (27,7%). Lo studio ha rivelato che le donne avevano significativamente più probabilità di avere dolore o disagio situato nel: torace alto centrale ; dietro, tra o sotto le scapole ; collo o gola o braccia. Al contrario, le donne erano significativamente meno soggette a sperimentare dolore toracico generalizzato rispetto agli uomini. Le donne avevano anche significativamente più probabilità di avere: insolito affaticamento, debolezza, mancanza di respiro o difficoltà respiratorie e vertigini Per quanto riguarda infine l'attribuzione dei sintomi, lo studio mette in risalto che solo il 45,4% dei pazienti credeva di avere un infarto. Il resto dei pazienti non è stato in grado di ipotizzare cosa stesse causando i loro sintomi o attribuivano i loro sintomi a stress/ansia, indigestione, problemi respiratori, ernia iatale/problemi alla cistifellea o altre difficoltà.
5.	Lichtman, J.H.; Leifhe	Sex differences in the presentation and	Articolo di giornale	L'obiettivo è di colmare le	Quasi il 90% delle donne e degli uomini presentava al petto

	it, E.C.; Safdar, B.; Bao, H.; Krumholz, H.M.; Lorenze, N.P.; Daneshvar, M.; Spertus, J.A.; D'Onofrio, G. 2018	perception of symptoms among young patients with myocardial infarction		lacune nelle conoscenze riguardanti le potenziali differenze di sesso nel riconoscimento e nella presentazione dei sintomi dell'infarto miocardico acuto nei pazienti più giovani,	<p>sensazione di dolore, pressione, oppressione o disagio. Nel complesso, le donne presentavano un maggior numero di sintomi aggiuntivi rispetto agli uomini, inclusi sintomi epigastrici (indigestione, nausea e mal di stomaco, pressione, bruciore o disagio); dolore o disagio alla mascella, al collo, le braccia o tra le scapole; palpitazioni; e mancanza di respiro.</p> <p>Viene utilizzato nello studio un numero superiore a ≥ 3 sintomi come cutoff basato sulla distribuzione e associazione degli stessi e seguendo l'input clinico dei ricercatori, il 61,9% delle donne presentava ≥ 3 sintomi associati con sintomi di dolore anche non toracico rispetto al 54,8% degli uomini, fra questi debolezza o schiena, spalla, o dolore al collo rispetto agli uomini. Non è stata rilevata invece nessuna differenza significativa tra i sintomi riportati tra donne e uomini che si presentano senza dolore toracico.</p> <p>Più della metà dei pazienti inizialmente attribuiva i sintomi dell'infarto miocardico acuto a condizioni non cardiache, come indigestione, reflusso e le donne avevano significativamente più probabilità di percepire i loro sintomi correlati a stress o ansia.</p> <p>Il dolore toracico, descritto come dolore, pressione, oppressione, o disagio, è stato il sintomo più comunemente riportato sia per le donne che per gli uomini, ma le donne hanno riportato un numero maggiore di ulteriori sintomi di dolore non toracico.</p> <p>Le diverse presentazioni di malattia possono influenzare la decisione del medico sulla gestione terapeutica e farmacologica.</p>
6.	Weiss, A.M. 2009	Cardiovascular Disease in Women	Non specificato	Gli obiettivi di questo articolo sono quelli di discutere la consapevolezza delle donne sulle patologie cardiovascolari e capire la loro prevalenza, incidenza e fattori di rischio, il tutto	I sintomi dell'angina sono più alti tra le donne rispetto agli uomini, ma solo il 20% degli infarti miocardici sono preceduti da sintomi anginali di lunga data. Anche se le donne possono sperimentare "classici" sintomi, tra cui dolore toracico, diaforesi e mancanza di respiro, possono sperimentare anche sintomi più sottili, come indigestione, mal di schiena, vertigini, affaticamento e intorpidimento. I medici possono essere meno propensi a considerare le donne con questi sintomi e sono quindi meno

				incentrato su una discussione sulla prevenzione, la diagnosi, e trattamento delle stesse.	propensi a perseguire le adeguate indagini e offrire trattamenti appropriati. E' richiesta quindi una maggiore vigilanza del personale sanitario riguardo i sintomi atipici.
7.	Thuresson, M.; Jarlöv, M.B.; Lindahl, B.; Svensson, L.; Zedigh, C.; Herlitz, J.; 2005	Symptoms and type of symptom onset in acute coronary syndrome in relation to ST elevation, sex, age, and a history of diabetes	Studio osservazionale	Lo scopo di questo studio è stato quello di esplorare le caratteristiche e la gravità dei sintomi e l'esperienza dei pazienti in relazione ai sintomi in un ampio spettro di pazienti con sindrome coronarica acuta in varie parti della Svezia. L'intenzione era anche quella di esaminare la relazione con il tipo di sindrome coronarica acuta, sesso, età, ed eventuale storia di diabete.	È stata trovata una relazione tra il tipo di sindrome coronarica acuta e i sintomi quali vertigini o quasi sincope e nausea, sudore e vomito. Questi sintomi erano più comuni tra i pazienti con elevazione del tratto ST. Sintomi come dolore/disagio al collo, dolore alla mascella e alla schiena erano più comuni tra le donne, e le donne hanno anche riferito come sintomi associati vomito, ansia/paura e stanchezza/ debolezza di più spesso degli uomini. Molti dei pazienti hanno descritto il carattere di dolore come violento (41%) e lancinante (44%); gli altri descrittori della componente sensoriale erano quelli che sono normalmente associati alla sindrome coronarica acuta, ad esempio senso di pressione e strozzatura. Quando si è valutata la componente emotiva, circa due terzi hanno sperimentato i sintomi come spiacevoli, preoccupanti e fastidiosi, e quasi la metà dei pazienti hanno sperimentato i loro sintomi come spaventosi e faticosi. Le donne hanno spiegato i sintomi come più angoscianti e spaventosi. Per ciò che concerne l'intensità le donne hanno stimato l'intensità massima del dolore/disagio toracico leggermente superiore rispetto agli uomini. Questi risultati di scelta delle parole per descrivere il dolore e l'esperienza dei sintomi devono essere presi in considerazione nella valutazione e gestione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta.

Tabella 10: sintesi degli studi inclusi

3.4 Riassunto degli studi inclusi

Nello *studio del 1992 di Heston TF et al.*⁴⁷ è stata condotta un'analisi retrospettiva di 311 pazienti con dolore toracico non traumatico di nuova insorgenza.

I pazienti sono stati identificati manualmente tramite la revisione di 30.782 medici del pronto soccorso per un periodo di 6 mesi. Una scheda tecnica contenente informazioni sulla presentazione, i fattori di rischio, anamnesi, farmaci, esami fisici, risultati di laboratorio ed elettrocardiogramma, trattamento nel pronto soccorso e la diagnosi e l'esito sono stati completati per ciascun paziente.

Il gruppo di studio era composto da 145 uomini e 166 donne. L'età media era di 50 anni per gli uomini (range da 35 a 95 anni) e 50 anni per le donne (range da 35 a 85).

I risultati mostrano che le donne avevano statisticamente maggiori probabilità di presentarsi al pronto soccorso con un tempo superiore alle 6 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. Le donne avevano anche statisticamente maggiori probabilità di lamentarsi del dolore pleurico e minore probabilità di riferire diaforesi rispetto agli uomini.

Il restante complesso di sintomi fra cui dispnea, nausea, vomito, vertigini, iperventilazione, e bruciore di stomaco, era simile tra i 2 sessi.

La localizzazione del dolore è equamente distribuita tra i due sessi, principalmente dolore toracico sia sinistro che destro ma nelle donne è lievemente più alta la presentazione di dolore nella parte centrale dello sterno. Per quello che riguarda le caratteristiche e la qualità del dolore nelle donne è più spesso descritto come pleurico e con presenza di radiazione a distanza e i sintomi più frequentemente associati sono la tosse e la dispnea.

Anche la revisione dei farmaci domestici dei pazienti ha rivelato differenze significative tra i sessi. Le donne hanno maggiori probabilità rispetto agli uomini di essere classificate con un disturbo psichiatrico o psicosomatico, con conseguente aumento del numero di donne che assumono antidepressivi e ansiolitici.

Gli uomini sono stati costantemente trattati in modo più aggressivo rispetto alle donne nella popolazione oggetto dello studio ed avevano maggiori probabilità di ricevere un consulto cardiologico di emergenza, nonché nitroglicerina, acido acetilsalicilico, eparina e plasminogeno di tipo tissutale attivatore.

Il fatto che le donne avevano statisticamente maggiori probabilità di ricevere sostanze controllate e ansiolitici nell'emergenza può portare alla conclusione che le donne sono state dimesse in quanto aventi disturbi psichiatrici o psicosomatici.

Nello **studio di Collins P et al. del 2011** ⁴⁸ vengono esaminate brevemente le differenze di genere nella presentazione clinica delle malattie cardiache al fine di fornire una migliore comprensione delle variazioni specifiche nella sintomatologia, fondamentale per un'accurata diagnosi e trattamento.

Al momento della presentazione con sintomi di malattie cardiache, le donne tendono ad avere 10 anni in più rispetto agli uomini e di solito sono 20 anni più vecchie al momento del loro primo evento miocardico.

Poiché la descrizione dei sintomi associati all'ischemia le malattie cardiache si basano principalmente sulla presentazione delle caratteristiche rilevate negli uomini, i sintomi della cardiopatia ischemica nelle donne sono spesso etichettati come "atipici" essendo diversi dai "classici" riportati negli uomini.

Questo pregiudizio è particolarmente rilevante nella gestione di sindromi coronariche acute in cui le donne, a causa della suddetta presentazione "atipica", si sono trovate ad aspettare più a lungo degli uomini prima di cercare un trattamento e di ricevere le adeguate procedure terapeutiche.

Inoltre, le donne hanno meno probabilità di ricevere opportune indagini invasive e non invasive e di rivolgersi all'aiuto medico, presentando un rilevante ritardo nel processo della loro malattia. Questi ritardi possono posticipare l'inizio di un trattamento efficace e avere un impatto sulla sopravvivenza a breve e lungo termine.

Più frequentemente degli uomini, le donne con cardiopatia ischemica riportano dolore al collo, alle spalle e alla schiena, palpitazioni, dispnea, disagio addominale, indigestione, nausea, affaticamento e intorpidimento delle mani.

Queste sindromi cardiovascolari "atipiche" includono sintomi che possono essere presenti con o senza dolore toracico o disagio. Donne con angina cronica stabile hanno maggiori probabilità di presentare dolore toracico a riposo, durante il sonno, o stress mentale rispetto agli uomini. Tra la gente con dolore toracico, gli uomini ricevono più diagnosi di patologia cardiovascolare rispetto alle donne

Le differenze nella descrizione dei sintomi anginali è fondamentale. Le donne hanno da due a tre volte più probabilità di riferire dolore al braccio e alla mano sinistra, alla scapola sinistra e al collo. Inoltre, hanno sperimentato n'intensità significativamente maggiore rispetto agli uomini sia a livello fisico che di dolore emotivo.

Nello **studio di Shi H et al. del 2020** ⁴⁹ invece lo scopo è quello di identificare potenziali differenze sessuali nei sintomi prodromici, così come il modo in cui questi sintomi vengono valutati e gestiti, al fine di fornire informazioni preziose agli operatori sanitari per migliorare la diagnosi precoce e il trattamento nella sindrome coronarica acuta

Cinque ospedali universitari in 4 città (Pechino e Changchun, nella Cina orientale, Wuhan nella Cina centrale e Yinchuan nella Cina occidentale) hanno partecipato a questo studio e hanno incluso 806 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta tra giugno 2013 e febbraio 2014.

I pazienti erano eleggibili se ricevevano una diagnosi di sindrome coronarica acuta secondo la definizione dalla Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi di Salute Correlati, 10° revisione,⁵⁰ hanno vissuto il loro primo evento coronarico e hanno fornito il consenso informato.

I pazienti sono stati esclusi se erano cognitivamente o mentalmente compromessi, come indicato nella loro cartella clinica.

Sono stati indagati 688 pazienti che (85,4%) avevano avuto almeno 1 sintomo prodromico prima dell'insorgenza della sindrome coronarica acuta. L'età media era significativamente più alta nelle donne rispetto agli uomini.

La maggior parte dei pazienti ha riportato dolore/disagio. I sintomi prodromici più comuni sperimentati sono stati dolore toracico centrale/disagio (è stato il più diffuso con il 42,6%), seguito da dolore/disagio al seno sinistro (36,8%), affaticamento insolito (29,9%) e disturbi del sonno (29,9%).

Le donne avevano significativamente più probabilità di lamentarsi di dolore o disagio alla schiena, e tra o sotto le scapole, dei disturbi del sonno, dell'ansia e del battito cardiaco, rispetto agli uomini.

I risultati chiave di questo studio riportano che più di due terzi dei pazienti con sindrome coronarica acuta ha avuto almeno 1 sintomo prodromico, che le donne avevano sintomi leggermente più prodromici rispetto agli uomini ai quali attribuivano problemi cardiaci più spesso rispetto agli uomini, e che solo poco più della metà dei pazienti hanno cercato assistenza medica per i suddetti sintomi.

Nello **studio di An L et al. del 2019**⁵¹ lo scopo è stato quello di indagare le differenze di genere nei sintomi della sindrome coronarica acuta, l'attribuzione degli stessi e i motivi per rivolgersi ad un consulto medico in Cina.

E' stato condotto uno studio trasversale e multicentrico di pazienti ricoverati con sindrome coronarica acuta. Questi sono stati reclutati da cinque ospedali universitari situati in quattro città (Pechino e Changchun, situate nella parte orientale della Cina, Wuhan situata nella Cina centrale e Yinchuan situata nella parte occidentale della Cina), tra giugno 2013 e febbraio 2014.

I pazienti sono stati contattati per partecipare allo studio 3-6 giorni dopo il ricovero in ospedale.

Un totale di 806 pazienti ha accettato di partecipare allo studio; 439 (54,5%) pazienti sono stati diagnosticati con un infarto miocardico acuto e a 367 (45,5%) pazienti è stata diagnosticata un'angina instabile.

Nel complesso, le donne erano più anziane degli uomini e presentavano più angina instabile, più ipertensione, meno storia di fumo, più frequentemente una storia precedente di angina instabile, di malattia coronarica e precedente storia dell'ictus.

Un totale del 95,3% dei partecipanti ha sperimentato dolore toracico o disagio situato centralmente nell'alto petto, nel seno sinistro o nel torace generalizzato, seguito dalla localizzazione del dolore nella parte posteriore, tra o sotto le scapole (40,0%), collo o gola (21,8%), o braccio sinistro o spalla (21,7%). Altri sintomi includevano debolezza (72,2%), sudorazione (66,9%), mancanza di respiro (57,6%), insolito affaticamento (47,6%), vertigini (35,5%), debolezza o pesantezza (30,9%) e nausea (27,7%).

Lo studio ha rivelato che le donne avevano significativamente più probabilità di avere dolore o disagio situato nel: torace alto centrale; dietro, tra o sotto le scapole ; collo o gola o braccia. Al contrario, le donne erano significativamente meno soggette a sperimentare dolore toracico generalizzato rispetto agli uomini.

Le donne avevano anche significativamente più probabilità di avere: insolito affaticamento, debolezza, mancanza di respiro o difficoltà respiratorie e vertigini

Per quanto riguarda infine l'attribuzione dei sintomi, lo studio mette in risalto che solo il 45,4% dei pazienti credeva di avere un infarto. Il resto dei pazienti non è stato in grado di ipotizzare cosa stesse causando i loro sintomi o attribuivano i loro sintomi a stress/ansia, indigestione, problemi respiratori, ernia iatale/problemi alla cistifellea o altre difficoltà.

Nello **studio di Lichtman J.H et al. del 2018** ⁵² l'obiettivo è quello di colmare le lacune nelle conoscenze riguardanti le potenziali differenze di sesso nel riconoscimento e nella presentazione dei sintomi dell'infarto miocardico acuto nei pazienti più giovani. E' stato condotto questo studio come parte dello studio VIRGO (Variazione nel ricovero: ruolo del genere sugli esiti dei giovani pazienti con infarto miocardico acuto).^{53,54}

Sono state condotte interviste prospettiche ai pazienti durante il ricovero per raccogliere dettagli ed informazioni sui sintomi prodromici ed acuti, sulla percezione dei sintomi, sulla ricerca di cure ed assistenza, e sul comportamento messo in atto per sintomi precedenti dalle donne e dagli uomini dai 18 ai 55 anni di età.

Quasi il 90% delle donne e degli uomini presentava al petto sensazione di dolore, pressione, oppressione o disagio. Nel complesso, le donne presentavano un maggior numero di sintomi aggiuntivi rispetto agli uomini, inclusi sintomi epigastrici (indigestione, nausea e mal di stomaco, pressione, bruciore o disagio); dolore o disagio alla mascella, al collo, alle braccia o tra le scapole, palpitazioni e mancanza di respiro.

Il numero medio di sintomi è stato di $3,4 \pm 2,0$ per le donne e $3,0 \pm 1,9$ per gli uomini ($P < 0.001$).

Nello studio viene utilizzato un numero superiore a ≥ 3 sintomi come "cutoff" e il 61,9% delle donne presentava ≥ 3 sintomi associati di dolore anche non toracico rispetto al 54,8% degli uomini. Non è stata rilevata invece nessuna differenza significativa tra i sintomi riportati tra donne e uomini che si presentano senza dolore toracico.

Più della metà dei pazienti inizialmente attribuiva i sintomi dell'infarto miocardico acuto a condizioni non cardiache, infatti in entrambi i sessi la maggior parte facevano riferimento all' indigestione o al reflusso.

Rispetto agli uomini, le donne avevano significativamente più probabilità di percepire i loro sintomi come correlabili a stress o ansia e meno probabilità di attribuire i loro sintomi a condizioni muscoloscheletriche.

Gli autori hanno osservato che le donne avevano maggiori probabilità di presentare altri sintomi aggiuntivi come debolezza o dolore alla schiena, spalla e collo rispetto agli uomini. Lo studio, basato su interviste dettagliate ai pazienti di persona, ha inoltre rilevato che il dolore toracico, descritto come dolore, pressione, oppressione, o disagio, è stato il sintomo più comunemente riportato sia per le donne che per gli uomini, ma le donne hanno riportato un numero maggiore di ulteriori sintomi di dolore non toracico.

Si è visto infine che la presentazione di diversi dolori differenti dal dolore toracico e i sintomi associati possono influenzare la decisione del medico sulla gestione terapeutica della cardiopatia ischemica, in particolare se il dolore toracico o i vari modi in cui viene

descritta la pressione toracica non è il sintomo principale o il più enfatizzato al momento della presentazione clinica.

Nell' **articolo di Weiss A.M. del 2009** ⁵⁵ gli obiettivi sono quelli di analizzare la consapevolezza delle donne con patologia cardiovascolare della sua prevalenza, incidenza e fattori di rischio, il tutto incentrato su una discussione sulla prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle stesse.

Fra le considerazioni salienti viene rilevato che i sintomi dell'angina sono più alti tra le donne rispetto agli uomini, ma solo il 20% degli infarti miocardici sono preceduti da sintomi anginali di lunga data. Anche se le donne possono sperimentare "classici" sintomi, tra cui dolore toracico, diaforesi e mancanza di respiro, possono sperimentare anche sintomi più sottili, come indigestione, mal di schiena, vertigini, affaticamento e intorpidimento. I medici possono essere meno propensi a considerare le donne con questi sintomi e sono quindi meno propensi a perseguire le adeguate indagini e offrire trattamenti appropriati. E' richiesta quindi una maggiore vigilanza del personale sanitario riguardo i sintomi atipici.

Queste differenze nella presentazione possono aiutare a spiegare alcune delle disparità nei disturbi cardiovascolari. Le donne hanno meno probabilità di essere trattate correttamente per patologia cardiovascolare rispetto agli uomini e la loro sopravvivenza è peggiore. Le donne di età inferiore ai 50 anni hanno il doppio delle probabilità di morire di infarto degli uomini della stessa età e sono presenti importanti differenze in termini di trattamento chirurgico e farmacologico.

Le donne con un infarto miocardico acuto, ad esempio, hanno meno probabilità di sottoposti ad angioplastica primaria entro 2 ore e sono trattate in modo meno aggressivo rispetto agli uomini. Le donne subiscono solo il 33% di angioplastiche, stent e interventi chirurgici di bypass; 28% di chirurgia per defibrillatori impiantabili; e il 36% della chirurgia a cuore aperto.

Gli esiti dell'angioplastica sono equivalenti tra uomini e donne, ma le donne hanno complicanze legate alle procedure e mortalità tre volte superiore a quelle degli uomini. Trombolitici, che devono essere somministrati entro 12 ore dopo un infarto miocardico, sono dati meno frequentemente alle donne. Questi fatti sono particolarmente preoccupanti, perché questa terapia può ridurre la mortalità e la disabilità se eseguita in modo tempestivo.

Le malattie cardiovascolari si presentano nelle donne in età più avanzata, e la malattia può presentarsi in modi più sottili. Le donne vivono più a lungo, in media, e hanno un tempo più

lungo per sviluppare fattori di rischio associati. Un altro elemento fondamentale è che le donne aspettano anche più a lungo, in media, dopo aver sviluppato sintomi cardiovascolari prima di cercare aiuto, portando a risultati peggiori.

Nello **studio di Thuresson M et al. del 2005** ⁵⁶ lo scopo è stato quello di esplorare le caratteristiche e la gravità dei sintomi e l'esperienza dei pazienti in riguardo ai sintomi in un ampio spettro di pazienti con sindrome coronarica acuta in varie parti della Svezia. L'intenzione era anche quella di esaminare una possibile relazione fra il tipo di sindrome coronarica acuta, sesso, età, e una storia di diabete. La popolazione studiata era costituita da pazienti ricoverati in ospedale con sindrome coronarica acuta in 11 ospedali di piccole, medie e grandi dimensioni in diverse regioni della Svezia tra aprile 2001 e febbraio 2003. I criteri di inclusione erano: dolore toracico o disagio toracico con esordio all'esterno dell'ospedale e soddisfare i criteri per l'identificazione della sindrome coronarica acuta (depressione del tratto ST superiore o uguale ad 1 mm, elevazione del tratto ST superiore o uguale a 2 mm in V1-V4 o superiore o uguale ad 1mm in altri tracciati ECG o negatività del tratto T in altri tracciati ECG e/o almeno un marcatore biochimico aumentato).

Sono stati inclusi solo pazienti in unità di terapia intensiva cardiaca. Fra i criteri di esclusione invece vi erano difficoltà a comunicare a causa di cattive condizioni generali, instabilità circolatoria, ostacoli alla vista, all'udito o al linguaggio, o precedente partecipazione ad altri studi.

Sono state prese in considerazione la sindrome coronarica acuta, la sindrome coronarica acuta con elevazione del tratto ST e la sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST. È stata trovata una relazione tra il tipo di sindrome coronarica acuta e i sintomi quali vertigini o quasi sincope e nausea, sudore e vomito. Questi sintomi erano più comuni tra i pazienti con elevazione del tratto ST.

Sintomi come dolore/disagio al collo, dolore alla mascella e alla schiena erano più comuni tra le donne, e le donne hanno anche riferito come sintomi associati vomito, ansia/paura e stanchezza/ debolezza di più spesso degli uomini.

Molti dei pazienti hanno descritto il carattere di dolore come violento (41%) e lancinante (44%); gli altri descrittori della componente sensoriale erano quelli che sono normalmente associati alla sindrome coronarica acuta, ad esempio senso di pressione e strozzatura.

Quando si è valutata la componente emotiva, circa due terzi hanno sperimentato i sintomi come spiacevoli, preoccupanti e fastidiosi, e quasi la metà dei pazienti hanno sperimentato i loro sintomi come spaventosi e faticosi.

Non c'era differenza tra uomini e donne nella componente sensoriale dei descrittori di parole, ma le donne hanno spiegato i sintomi come più angoscianti e spaventosi.

Per ciò che concerne l'intensità le donne hanno stimato l'intensità massima del dolore/disagio toracico leggermente superiore rispetto agli uomini.

Questi risultati di scelta delle parole per descrivere il dolore e l'esperienza dei sintomi devono essere presi in considerazione nella valutazione e gestione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

4.1 Analisi delle differenze di genere nelle presentazioni cliniche di patologia cardiovascolare

Dall'analisi dei suddetti 7 studi si possono estrapolare importanti considerazioni sulle differenze nella sintomatologia riportata dalle donne e dagli uomini in caso di sospetta patologia cardiovascolare sottostante e alle conseguenze che ciò comporta nell'ambito delle cure e dell'assistenza sanitaria.

Le donne hanno una probabilità maggiore di presentare delle manifestazioni di malattia definite "atipiche", definite tali perché si discostano dai "classici" sintomi riferiti al genere maschile.⁴⁸

In caso di cardiopatia ischemica le donne riportano più frequentemente dolore al collo, alle spalle ed alla schiena ⁴⁸, in caso di angina hanno da due a tre volte più probabilità di riferire dolore al braccio e alla mano sinistra, alla scapola sinistra e al collo ⁴⁸ e nella sindrome coronarica acuta^{49,56} e nell'infarto acuto del miocardio⁵² viene riportato più frequentemente dolore o disagio alla schiena e tra o sotto le scapole. In tutte le sindromi sopra riportate gli uomini riportano invece più frequentemente sintomi più tipici come dolore toracico, senso di pressione, dispnea, irradiazione al braccio e alla spalla sinistra.^{48,49,55}

Sintomi come palpitazione e dispnea vengono rilevati invece soprattutto nella cardiopatia ischemica⁴⁸, nell'infarto acuto del miocardio⁵², così come nella malattia coronarica⁵⁵ dove sono accompagnate da pesantezza toracica, pressione e senso di costrizione.

Nella sindrome coronarica acuta inoltre viene riportata una maggiore probabilità di avere un insolito affaticamento, debolezza, mancanza di respiro o difficoltà respiratorie e vertigini^{51,56}. Per quello che riguarda le caratteristiche del dolore, il sintomo nel genere femminile è più spesso di tipo pleurico e con presenza di irradiazione⁴⁷ e si ha da due a tre volte più probabilità di riferire irradiazione al braccio e alla mano sinistra, alla scapola sinistra, dietro/tra o sotto le scapole⁵¹, al collo, alla gola e alla mascella.^{48,51,52,55}

Rispetto agli uomini esse presentato, inoltre, un maggior numero di sintomi aggiuntivi, inclusi sintomi epigastrici come indigestione, nausea e mal di stomaco, pressione, bruciore o disagio^{48,52,55}, disagio addominale^{48,51} ed intorpidimento alle mani.^{48,51}

Gli studi hanno messo inoltre in evidenza che il dolore toracico, descritto come dolore, pressione, oppressione, o disagio, è stato il sintomo più comunemente in entrambi i sessi, ma le donne hanno riportato un numero maggiore di ulteriori sintomi di dolore non toracico⁵².

L'importante peculiarità è che tutti i sintomi 'atipici' possono essere presenti con o senza dolore toracico o disagio riferito⁴⁷ e questo può influenzare la decisione del medico sulla gestione terapeutica della cardiopatia ischemica, in particolare se il dolore toracico o i vari modi in cui viene descritta la pressione toracica non è il sintomo principale o il più enfatizzato al momento della presentazione clinica⁵².

La localizzazione del dolore nella sindrome coronarica acuta è simile agli uomini, con principalmente dolore toracico sia sinistro che destro⁴⁷ ma nel sesso femminile è lievemente più alta la presentazione di dolore nella parte centrale dello sterno e torace alto⁵¹. Al contrario, queste ultime erano significativamente meno soggette a sperimentare dolore toracico generalizzato rispetto alla controparte.

E' stato rilevato inoltre che più di due terzi dei pazienti con sindrome coronarica acuta ha avuto almeno 1 sintomo prodromico, ma che le donne avevano sintomi leggermente più prodromici rispetto agli uomini ai quali attribuivano problemi cardiaci più spesso⁴⁹.

Il 61,9% dei soggetti di sesso femminile presentava ≥ 3 sintomi associati con sintomi di dolore anche non toracico rispetto al 54,8% dei soggetti maschi. Non è stata rilevata invece nessuna differenza significativa tra i sintomi riportati tra i due sessi che si presentano senza dolore toracico⁵².

Le donne, a causa della suddetta presentazione "atipica", si sono trovate ad aspettare più a lungo degli uomini prima di cercare un trattamento, con maggiori probabilità di presentarsi >6 ore dopo l'insorgenza dei sintomi⁴⁷ nel pronto soccorso e di ricevere le adeguate procedure terapeutiche⁴⁸.

Le manifestazioni meno frequenti e tipiche di patologia cardiaca hanno anche come conseguenza il fatto di avere maggiori probabilità di essere diagnosticate con un disturbo psichiatrico o psicosomatico⁴⁷.

Il sesso femminile ha meno probabilità di ricevere opportune indagini invasive e non invasive e di rivolgersi all'aiuto medico, presentando un rilevante ritardo nel processo della loro malattia⁴⁸.

Gli uomini sono stati costantemente trattati in modo più aggressivo rispetto alle donne, ricevendo come terapia farmacologica nitroglicerina, acido acetilsalicilico, eparina ed attivatore tissutale di plasminogeno. Inoltre avevano maggiore probabilità di essere ammessi all'unità di terapia intensiva o subintensiva e/o di ricevere un consulto cardiologico di emergenza⁴⁷.

La conseguenza di ciò risulta essere una prognosi peggiore ed un'aspettativa di vita più bassa, infatti le donne di età inferiore ai 50 anni hanno il doppio delle probabilità di morire di infarto degli uomini della stessa età e sono presenti importanti differenze in termini di trattamento chirurgico e farmacologico⁵².

Confrontando i risultati della revisione con studi precedenti appare fondamentale sottolineare alcuni aspetti rilevanti.

Innanzitutto è evidente che le donne riferiscono più spesso la presenza di sintomi prodromici in caso di malattia cardiovascolare^{47,48, 49}, come confermato anche dalla Review di *David Sancho Cantus in Ischemic Heart Disease in Women*, da *Stephanie Cash-Smith in Women and Cardiovascular Disease Clinical Brief* e dal rapporto di *Leslee J. Shaw et al in Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study*^{57,58,59}, riportando sintomi quali insolito affaticamento estremo, problemi a spalle e collo, tra i più frequenti, ma anche episodi di emicrania e temporanea cecità. Tali sintomi prodromici possono essere o meno associati al dolore toracico nel sesso femminile e possono iniziare fino a 4 settimane prima dell'evento cardiaco e continuare dopo l'episodio acuto.

In tutti gli studi analizzati vengono riportati la presenza di sintomi definiti "atipici" rispetto alla classica presentazione della malattia negli uomini. Fra questi i più frequenti e i più rilevanti sembrano essere: dolore al collo, alle spalle, alla schiena, dolore che si irradia alla mascella e ai denti, dolore epigastrico e/o addominale accompagnato da nausea e vomito.

Viene inoltre più volte sottolineato che le donne con sindrome coronarica acuta e infarto del miocardio possono non riportare una storia di dolore toracico o angina, con una rappresentazione che arriva anche ad un quarto sul totale degli eventi cardiaci acuti.^{60,61}

Esaminando i dati del Registro globale degli eventi coronarici acuti (GRACE)⁶² si può notare che sono leggermente in contrasto con quelli della recensione di Canto di qualche anno prima⁶¹, e suggeriscono che il dolore toracico rimane il sintomo di presentazione più comune sia negli uomini (94%) che nelle donne (92%) così come confermato dagli studi di *Shi H et al.*⁴⁹, *Heston TF et al.*⁴⁷, *Lichtmann J.H*⁵² ed *An L. et al.*⁵¹

Nel (GRACE)⁶² inoltre vengono riportate le differenze legate al sesso nella sindrome coronarica acuta, dimostrando che le donne sono più anziane, riportano più angina e hanno maggiori probabilità di avere insufficienza cardiaca, diabete mellito e ipertensione rispetto alle loro controparti maschili. Questi dati sono confermati dallo studio di *An L. et al.*⁵¹ e *Lichtman J.H*⁵², dove oltre alla presenza dei suddetti fattori di rischio viene sottolineata un'età fino a 20 anni superiore delle donne rispetto agli uomini al momento del primo evento cardiaco avverso.

Sempre classificando i sintomi di presentazione in base all'età al momento dell'evento, le donne più giovani (<65 anni) e le donne anziane (>74 anni) hanno meno probabilità di presentarsi con dolore toracico⁵⁹ e sempre in riferimento alla variabilità della presentazione dei sintomi, donne sopra i 65 anni con sindrome coronarica acuta tendono a presentarsi più tardi presso un operatore sanitario rispetto alle loro controparti maschili⁶³.

I motivi di una presentazione tardiva sono stati presi in considerazione anche nelle donne più giovani, con uno studio di *Lichtman*⁶⁴ su donne di età compresa tra 30 e 55 anni che identifica i sintomi prodromici variabili, l'autovalutazione imprecisa del rischio personale di malattie cardiache ed un sistema sanitario non sempre recettivo, come fattori che influenzano la decisione di cercare aiuto⁶⁴.

Questo è riportato anche nello studio di *Weiss A.M.*⁵⁵ con le donne di età inferiore ai 50 anni che per gli stessi motivi e le importanti differenze di trattamento chirurgico e farmacologico hanno il doppio delle probabilità di morire di infarto degli uomini della stessa età.

Infatti sempre a causa di questa atipica presentazione, le donne hanno meno probabilità di ricevere una diagnosi di infarto miocardico nel momento in cui si rivolgono alle cure e in media aspettano più a lungo degli uomini prima di rivolgersi ad un professionista sanitario.

Gli studi di *Heston TF*⁴⁷ e *Collins P.*⁴⁸ riportano che vi è un tempo superiore alle 6 ore che intercorre prima di presentarsi ad un consulto dopo l'insorgenza dei sintomi e queste

risultano lievemente superiori rispetto a quanto riportato negli studi precedenti di *David Sancho Cantus in Ischemic Heart Disease in Women* e *Rosenfeld A et all in Understanding treatment-seeking delay in women with acute myocardical infarction: descriptions of decision-making patterns*^{57,65}. Questi ultimi riportano un attesa di circa 4 ore, comprese fra 1,5 e 6 ore.

Il tempo di decisione trascorso fra l'insorgenza dei sintomi e la richiesta di cure è un aspetto fondamentale perché influisce in maniera diretta sulla riduzione della mortalità.

Sicuramente la causa di ciò può essere legata alla difficoltà di riconoscere i sintomi da parte delle donne ma anche da parte degli operatori sanitari che tendono ad indagare prima altre cause a discapito di un possibile problema cardiaco, come confermato nella *Review di Filippo Crea et all. in Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart diseas.*⁶⁶

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

Lo scopo primario di tale elaborato è stato quello di revisionare la letteratura per identificare la presenza di differenze fra uomo e donna nella presentazione clinica di sintomi e segni per lo “*screening*” di patologia cardiovascolare che presentano come “*red flag*” il dolore toracico e/o “*chest pain*”.

L'applicazione dei risultati della letteratura è fondamentale al fine di educare i pazienti e gli operatori sanitari sulla presenza delle suddette differenze fra i due sessi. La promozione della salute è essenziale per tutte le donne al fine di rallentare la mortalità per malattie cardiache e nel rendere più precoce l'accesso alle cure.

Non vi sono più dubbi sulla presenza di manifestazioni di malattie differenti nelle donne e questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nel processo di screening da parte di un operatore sanitario. Per un'adeguata valutazione decisionale è necessario ottenere una descrizione approfondita del dolore e/o di sintomi associati e di altri elementi come insorgenza, durata, qualità del dolore, posizione, irradiazione, fattori scatenanti e aggravanti. Tutti questi dati devono essere messi in associazione alla conoscenza dei fattori di rischio cardiovascolari per aumentare la probabilità di individuare la patologia cardiovascolare anche e soprattutto in presenza di sintomi atipici.

Dai risultati della revisione emerge la necessità di ulteriore ricerca sull'argomento, al fine di porre chiarezza in merito ad aspetti ancora poco indagati, come la creazione di metodi standardizzati di screening del dolore toracico e/o “*chest pain*” in diagnosi differenziale per i fisioterapisti per stimolarne e facilitarne l'utilizzo nella clinica di tutti i giorni, visto anche l'aumento dell'accesso diretto nel settore privato. Questo accesso diretto risulta essere fondamentale non solo dal punto di vista della maggior efficacia ed efficienza nella gestione dei pazienti con disturbi muscoloscheletrici rispetto al classico metodo medico-referenziato, come emerge dal paper “*Direct access in physiotherapy: the patient with musculoskeletal disorders*”⁶⁷ di Leonardo Piano e Filippo Maselli; ma anche alla luce della legge 24/2017 detta “Legge Gelli-Bianco”⁶⁸ sulla responsabilità professionale dei professionisti sanitari che rispondono direttamente dal punto di vista penale nell'esercizio della propria funzione.

La diagnosi differenziale in fisioterapia non è diagnosticare la patologia che sottende al quadro clinico del paziente, ma saper riconoscere sintomi e segni che potrebbero sottendere una patologia seria o grave e non di nostra competenza e quindi di valutare se si è o meno in presenza di un problema non muscoloscheletrico che ha bisogno della consulenza di un altro professionista sanitario.

I benefici della diagnosi differenziale per il fisioterapista sono: ridurre il rischio di un trattamento controindicato, identificare una cura appropriata e consentire la differenziazione strutturale quando possibile e, primo tra tutti, riconoscere se si ha le competenze per trattare quel paziente in quel momento o se non è di nostra competenza. Si deve rammentare inoltre che alcune manifestazioni cliniche muscoloscheletriche possono nascondere quadri patologici molto gravi. La presenza in anamnesi di dolore toracico e/o "*chest pain*" deve subito aumentare l'attenzione del clinico in quanto questa sede di dolore è molto spesso collegata a quadri clinici seri e soprattutto è spesso sede di dolore riferito dagli organi interni. E' stato però sottolineato più volte come il dolore toracico non può e non deve essere l'unico campanello di allarme in quanto non sempre presente e addirittura molto spesso sostituito da presentazioni più atipiche. La maggioranza dei casi di pazienti che si presentano all'attenzione del fisioterapista con dolore toracico, senso di disagio, affaticamento presentano un disturbo di carattere non muscoloscheletrico. L'associazione nelle fase di anamnesi di vari aspetti fra cui sesso, fattori di rischio, dolore e sintomi associati, insorgenza ed evoluzione possono far ipotizzare ai clinico la necessità di chiedere il consulto di un altro specialista.

Negli ultimi anni in letteratura sta aumentando l'attenzione alla medicina di genere e delle sue implicazioni in ambito clinico. E' una branca della medicina molto giovane e gli studi, così come la partecipazione delle donne agli stessi è ancora scarsa. Nonostante ciò, si iniziano ad avere delle basi a supporto della presenza di differenze nella manifestazione e nella gestione di molte patologie fra uomo e donna, come quelle cardiache.

I limiti della revisione sono molteplici: il processo di ricerca, selezione e valutazione degli articoli che è stata condotta da una sola autrice, oltre che la qualità metodologica degli studi non sempre si è dimostrata essere elevata.

Pertanto, è necessaria un'ulteriore ricerca qualitativa, al fine di indagare sempre più a fondo le esperienze femminili con la malattia e di utilizzare queste informazioni come mezzo per elaborare efficaci strategie di approccio di cura personale, sociale, familiare e culturale.

BIBLIOGRAFIA

1. Gender medicine: a task for the third millennium - Clin Chem Lab Med 2013 Apr; 51(4):713-27
2. Sex/Gender Medicine: The Biological Basis for Personalized Care in Cardiovascular Medicine
3. The Yentl syndrome. B Healy 1991, N Engl J Med, p.325:274 – 6.
4. Baggio et al.: Gender medicine: a task for the third millennium
5. Sex and Gender Differences in Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology 214, 2012
6. Preclinical models in the study of sex differences Maria Buoncervello, Matteo Marconi, Alessandra Care, Paola Piscopo, Walter Malorni and Paola Matarrese
7. Dalla medicina delle donne alla medicina di genere (da Fulvia Signani – LA SALUTE SU MISURA – La medicina di genere non è la medicina delle donne – Este Edition 2013
8. Wizemann, TM.; Pardue, ML. [Board on Health Sciences Policy]. Washington, DC: Institute of Medicine; 2001. Exploring the biological contributions to human health: Does sex matter?.
9. Sex/Gender Medicine: The Biological Basis for Personalized Care in Cardiovascular Medicine)
10. Differenze psicologiche e culturali/genere. Liberamente tratto da Oertelt-Prigione, Regitz-Zagrosek, Signani 2012
11. Blauwet LA, Redberg RF. The role of sex-specific results reporting in cardiovascular disease. Cardiol Rev 2007;15:275–278. [PubMed: 18090061]
12. Ministero della Salute DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA – Ufficio 8
13. Bellott DW, Hughes JF, Skaletsky H, Brown LG, Pyntikova T, Cho TJ, Koutseva N, Zaghlul S, Graves T, Rock S et al.: Mammalian Y chromosomes retain widely

- expressed dosage-sensitive regulators. *Nature* 2014, 508(7497):494–499. [PubMed: 24759411]
14. Arnold AP, Lusk AJ: Understanding the sexome: measuring and reporting sex differences in gene systems. *Endocrinology* 2012, 153(6):2551–2555. [PubMed: 22434084]
 15. Sex-specific physiology and cardiovascular disease Chrisandra Shufelt, MD, MS [Associate Director],
 16. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):597–604
 17. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2001;141(2 Suppl):S58–62
 18. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111(2):383–90
 19. An Update on Gender Disparities in Coronary Heart Disease Care Tina Shah¹ & Nicolas Palaskas² & Ameera Ahmed
 20. AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008;29(7): 932–40.
 21. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1013–22.
 22. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2015;115(1):21–6.
 23. Sex and Gender Differences in Pharmacology, *Handbook of Experimental Pharmacology* 214, 2012

24. Stockendahl MJ, Christensen HW. Chest pain in focal musculoskeletal disorders. *Med Clin N Am* 94 (2010) 259-273.
25. Weber M.D. Screening and evaluation of the cardiovascular and pulmonary systems in patients presenting with upper extremity impairments. *J Hand Ther.* 2010 Apr-Jun;23(2):127- 38.
26. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Boston: Butterworths; 1990.
27. Sizer PS Jr, Brismée JM, Cook C. Medical screening for red flags in the diagnosis and management of musculoskeletal spine pain. *Pain Pract.* 2007 Mar;7(1):53-71.
28. Freedman MK, Overton EA, Saulino MF, Holding MY, Kornbluth ID. Interventions in chronic pain management. 2. Diagnosis of cervical and thoracic pain syndromes. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 Mar;89(3 Suppl 1):S41-6
29. Magarian GJ, Hickam DH. Noncardiac causes of angina-like chest pain.. *Progr Cardiovasc Dis.* 1986; 29:65–80. [PubMed]
30. Goodman CC. Screening for gastrointestinal, hepatic/biliary, and renal/urologic disease. *J Hand Ther.* 2010 Apr-Jun;23(2):140-56.
31. Sizer PS Jr, Brismée JM, Cook C. Medical screening for red flags in the diagnosis and management of musculoskeletal spine pain. *Pain Pract.* 2007 Mar;7(1):53-71.
32. Waddell G. Risk factors for low back pain. In: Waddell G. *The back pain revolution.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998
33. APTA. *Guide to Physical Therapist Practice.* Second Edition. *Phys Ther.* 2001 Jan;(81)1;9- 746.
34. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about 99 low back pain? *JAMA.* 1992 Aug;268 (6):760–5.
35. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ.* 2016 May;353:i2139.

36. Bishop PB, Wing PC. Knowledge transfer in family physicians managing patients with acute low back pain: a prospective randomized control trial. *Spine J.* 2006 May 1;6(3):282– 8.
37. Boissonnault WG. Primary care for the physical therapist : examination and triage. Elsevier/Saunders; 2005.
38. Sullivan KJ, Hershberg J, Howard R, Fisher BE. Neurologic Differential Diagnosis for Physical Therapy. *J Neurol Phys Ther.* 2004 Dec;28(4):162–8.
39. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372
40. <https://www.rayyan.ai>
41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
42. <https://www.cochrane.org/about-us>
43. <https://www.elsevier.com/solutions/scopus>
44. <https://clarivate.com/webofsciencegroup/about-us/>
45. <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
46. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyse. G. Wells, G. Wells, J. Petersen 2014 *Psychology*
47. Heston TF; Lewis LM 1992 Gender bias in the evaluation and management of acute nontraumatic chest pain. The St. Louis Emergency Physicians' Association Research Group.
48. Collins P; Vitale C; Spoletini I; Barbaro G; 2011 Gender differences in the clinical presentation of heart disease.

49. Shi, H.; Li, W.; Zhou, X.; Liu, X.; Liu, J.; Fan, S.; Wang, H.; An, L.; 2020 Sex Differences in Prodromal Symptoms and Individual Responses to Acute Coronary Syndrome
50. International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10) Marc J. Tassé & Kelsey Bush, Nisonger Center, The Ohio State University December 18, 201
51. An, L.; Li, W.; Shi, H.; Zhou, X.; Liu, X.; Wang, H.; Liu, J.; Fan, S. 2019 Gender difference of symptoms of acute coronary syndrome among Chinese patients: a cross-sectional study
52. Lichtman, J.H.; Leifheit, E.C.; Safdar, B.; Bao, H.; Krumholz, H.M.; Lorenze, N.P.; Daneshvar, M.; Spertus, J.A.; D'Onofrio, G. 2018 Sex differences in the presentation and perception of symptoms among young patients with myocardial infarction
53. Lichtman JH, Lorenze NP, D'Onofrio G, Spertus JA, Lindau ST, Morgan TM, Herrin J, Bueno H, Mattera JA, Ridker PM, Krumholz HM. Variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study design. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:684–693. doi: 10.1161/ CIRCOUTCOMES.109.928713.
54. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131:1324–1332. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.114.012293.
55. Weiss, A.M. 2009 Cardiovascular Disease in Women
56. Thuresson, M.; Jarlöv, M.B.; Lindahl, B.; Svensson, L.; Zedigh, C.; Herlitz, J.; 2005 Symptoms and type of symptom onset in acute coronary syndrome in relation to ST elevation, sex, age, and a history of diabetes
57. David Sancho Cantus, Ischemic Heart Disease in Women
58. Stephanie Cash-Smith , Women and Cardiovascular Disease Clinical Brief

59. Leslee J. Shaw et al in Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study
60. K.A. Milner, V. Vaccarino, A.L. Arnold, M. Funk, R.J. Goldberg, Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester heart attack study), *Am. J. Cardiol.* 93 (5) (Mar 1 2004) 606–608.
61. J.G. Canto, R.J. Goldberg, M.M. Hand, et al., Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality, *Arch. Intern. Med.* 167 (22) (Dec 10 2007) 2405–2413.
62. S. Dey, M.D. Flather, G. Devlin, D. Brieger, E.P. Gurfinkel, P.G. Steg, et al., Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the global registry of acute coronary events, *Heart* 95 (2009) 20–26
63. L. Lefler, K. Bondy, Women's delay in seeking treatment with myocardial infarct
64. J.H. Lichtman, E.C. Leifheit-Limson, E. Watanabe, N.B. Allen, B. Garavalia, L.S. Garavalia, et al., Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 8 (2_ Suppl._1) (Mar 1 2015) S31–S38.
65. Rosenfeld A et al in Understanding treatment-seeking delay in women with acute myocardial infarction: descriptions of decision-making patterns
66. Filippo Crea et al. in Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart diseases.
67. Piano L., Maselli F., Viceconti A., Gianola S., Direct access in physiotherapy: the patient with musculoskeletal disorders September 2015, *Scienza Riabilitativa* 17(3):5-16
68. Legge 08/03/2017, n. 24 (in Gazzetta Ufficiale 17/03/2017, n. 64) - cd. LEGGE GELLI

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<p>(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <hr/> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p>
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<p>(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p> <hr/> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability

of assessment methods if there is more than one group

Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <p><i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>

Results

Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <p>(c) <i>Cohort study</i>—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p>
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures

over time

Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure

Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- Ascertainment of exposure a) secure record (eg surgical records)

- b) structured interview where blind to case/control status
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement