

Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher

P. L. DA LUZ, M. C. SOLIMENE

Divisão de Clínicas do Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Mulheres. Doença arterial coronária. Diagnóstico. Prognóstico. Terapêutica.

KEY WORDS: Women. Coronary Heart Disease. Diagnosis. Prognosis. Therapeutics.

INTRODUÇÃO

Há algumas décadas, admitia-se que a doença arterial coronária era uma “doença do homem” e, assim, raramente se manifestava na mulher. Desse modo, os sintomas de precordialgia, que sugeririam o diagnóstico de doença coronária no homem, eram subestimados se apresentados por uma mulher. Os estudos de prevenção de doenças cardiovasculares e os ensaios clínicos com medicamentos excluía e ainda hoje excluem as mulheres, ou elas constituem a minoria (em geral 10%). Os métodos diagnósticos para a doença coronária, não-invasivos e invasivos, são frequentemente indicados na avaliação dos homens, mas menos na avaliação das mulheres.

Na atualidade, essa visão simplista da doença cardiovascular na mulher não mais se justifica. A cada ano, 2,5 milhões de mulheres norte-americanas são hospitalizadas por doença cardiovascular, 500.000 morrem e, destas, metade por doença arterial coronária¹. Desse modo, a doença coronária tornou-se a principal causa de morte no sexo feminino do mundo ocidental, maior que o câncer de útero, de mama ou mortes no parto. A mudança do padrão de vida das mulheres talvez explique, em parte, a ocorrência de dados tão alarmantes: ao lado das responsabilidades tradicionais com a casa, filhos, marido e parentes idosos, as mulheres adquiriram as responsabilidades “do homem”. Trabalho fora do lar e necessidades financeiras decorrentes de abandono, divórcio e viuvez são exemplos disso. Ao mesmo tempo, as mulheres adquiriram “hábitos de homem”: dietas irregulares e sem restrição de gorduras e carboidratos, fumo, álcool, falta de atividade física regular e de repouso adequado. Um dos exemplos mais marcantes dessa situação é que, na última década, o declínio do tabagismo foi

significativamente maior nos homens que nas mulheres, e, entre os adolescentes, as meninas fumam muito mais que os meninos¹. Como consequência, as mulheres adquiriram múltiplos fatores de risco para a doença cardiovascular: obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e estresse emocional. Quando a doença cardiovascular se torna clinicamente manifesta na mulher, em geral dez anos após a menopausa², ela coexiste com várias outras doenças, o que torna o seu prognóstico mais desfavorável.

FATORES DE RISCO DA DOENÇA CORONÁRIA NA MULHER

Dislipidemias

De 12 estudos prospectivos que examinaram a importância das dislipidemias na ocorrência da doença coronária na mulher, 11 valorizaram a hipercolesterolemia e apenas um, realizado em Busselton, na Austrália, não encontrou relação entre os valores de colesterol total (CT) e o risco coronário na mulher³. Entretanto, algumas diferenças entre os resultados merecem menção: os estudos de *Framingham*⁴ e *Rancho Bernardo*⁵ demonstraram o risco com níveis de CT > 260mg/dL, enquanto que os dados obtidos pelo *Lipid Research Clinics Study*⁶ valorizaram o CT > 235mg/dL. Para os investigadores do estudo *Evans County*⁷, o CT teria valor preditor de risco apenas para mulheres brancas, enquanto para o grupo de estudo de *Charleston*⁸ o CT indicaria risco apenas para mulheres negras. Esses paradoxos não encontraram explicação razoável na literatura³.

A importância do HDL-colesterol na proteção da mulher contra a doença coronária ficou bem estabelecida nos estudos de *Framingham*⁴, *Lipid Research Clinics*⁶ e *Donolo-Tel-Aviv*⁹; o valor do HDL mostrou-se o maior preditor de risco em mulheres, superando os outros fatores, incluindo o CT. Em particular, a relação CT/HDL > 5.0 associa-se a alto risco de eventos coronários; se o CT/HDL > 7.5, o risco da mulher fica semelhante ao do homem e admite-se que a relação CT/HDL é a única dentre as relações entre lípidos que se

valoriza como preditor de mortalidade coronária em mulheres³.

De outra parte, o valor isolado de LDL não tem, na mulher, o mesmo significado como preditor de risco, que se encontrou no homem³. A hipertrigliceridemia, na mulher, tem papel mais importante que no homem, como preditor de risco coronário; entretanto, não adiciona informação às obtidas pelos valores de CT e HDL³.

Não existem estudos de prevenção primária exclusivos para mulheres; nos dois estudos "randomizados" com mais de 1.000 mulheres, havia 20% com doença coronária estabelecida^{10,11}. No *Colestipol Hydrochloride Trial*¹⁰, em que se analisaram 1.184 mulheres submetidas ao tratamento colestipol + dieta vs. placebo, e no *Minnesota Coronary Survey*¹¹, em que se analisaram 4.664 mulheres submetidas ao tratamento dieta vs. placebo, apesar da melhora significativa do perfil lipídico, não houve efeito na redução de mortalidade ou evento cardíaco não fatal no período de 1 a 3 anos. Infelizmente, o estudo mais recente de prevenção primária, o WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*), no qual foram randomizados 6.595 indivíduos com hipercolesterolemia entre 45 e 64 anos, para o tratamento pravastatina vs. placebo por cinco anos, excluíram-se as mulheres¹²; esse estudo foi fundamental ao demonstrar que a prevenção primária reduziu significativamente a incidência de infarto do miocárdio e morte de origem cardiovascular, sem afetar adversamente o risco de morte por outras causas. Teria sido importante verificar se essa conduta preventiva seria igualmente eficaz para as mulheres.

Quanto à prevenção secundária, os trabalhos têm demonstrado a diminuição significativa de incidência de eventos coronários fatais e não-fatais e a possibilidade da regressão da aterosclerose nos indivíduos com doença coronária, quando se institui a terapêutica para a correção das dislipidemias¹³; infelizmente, também esses trabalhos excluem as mulheres ou elas apenas representam a minoria das populações estudadas. Nesse sentido, vale a pena mencionar três ensaios clínicos em que o tratamento da hipercolesterolemia resultou em benefícios relevantes para as mulheres:

a) O *Lifestyle Heart Trial*¹⁴ procurou verificar as consequências das mudanças do estilo de vida (dieta vegetariana, cessar o tabagismo, acompanhamento psicológico e realização de exercícios regulares) na progressão da doença coronária; apesar do pequeno número de doentes (n=37), as cinco mulheres do grupo, todas em pós-menopausa e sem reposição hormonal, apresentaram, em

um ano, maior índice de regressão da aterosclerose que qualquer homem, sugerindo a importância da inclusão de mulheres nos estudos preventivos.

b) No estudo SCOR (*Specialized Center of Research*)¹⁵, analisaram-se 72 pacientes, 31 homens e 41 mulheres com hipercolesterolemia familiar e doença coronária estável; 32 foram tratados com colestipol, niacina e lovastatina (duas ou três combinações) e 40 permaneceram como controle (dieta, com ou sem colestipol). Ao final de dois anos, o grupo tratado apresentou significativa regressão das lesões coronárias, quando comparado ao grupo controle; quando se analisaram separadamente as mulheres, observou-se que, apesar de diminuição do LDL e aumento do HDL serem semelhantes em ambos os sexos, as mulheres apresentaram regressão das lesões significativamente maior que os homens.

c) O estudo escandinavo 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)¹⁶, recentemente publicado, mostrou significativa redução de eventos coronários fatais e não-fatais pelo uso da simvastatina vs. placebo, no período de cinco anos, em 4.444 indivíduos com hipercolesterolemia e doença arterial coronária. Esse estudo analisou subgrupos de acordo com sexo, idade, história prévia de infarto e níveis lipídicos; em relação às 845 mulheres, houve significativa redução de eventos cardíacos totais; mas o efeito do tratamento na mortalidade no sexo feminino não foi analisado, pelo pequeno número de mortes nesse subgrupo, no período estudado.

Pelas informações obtidas desse estudo, na atualidade, não mais se justifica excluir mulheres dos programas de terapêutica intensiva de correção de dislipidemias.

Tabagismo

O hábito de fumar tem se relacionado à ocorrência de infarto do miocárdio e morte súbita em mulheres jovens; o risco cardíaco aumenta substancialmente se o tabagismo estiver associado à hipertensão arterial, hipercolesterolemia ou diabetes¹⁷.

Na literatura, trabalhos que compararam a incidência de tabagismo em mulheres com infarto do miocárdio e naquelas sem doença coronária, demonstraram um aumento significativo do risco coronário nas fumantes, em particular nas que fumavam mais de 25 cigarros por dia¹⁷. Mesmo em vários relatos que consideraram a importância dos outros fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, idade avançada), o tabagismo permaneceu associado ao risco aumentado de infarto do miocárdio¹⁷. Em estudos prospectivos, como o de *Tecumseh*¹⁸, *Rancho Bernardo*⁵ e *Framingham*¹⁹, o

tabagismo em mulheres associou-se ao aumento de mortes de origem coronária.

Por outro lado, o fato de parar de fumar é extremamente importante na diminuição do risco coronário; em um estudo dinamarquês envolvendo 20.000 pessoas de ambos os sexos, os ex-fumantes equiparam-se aos não-fumantes quanto ao risco de infarto do miocárdio²⁰. Rosemberg *et al.*²¹, analisando 910 mulheres com infarto vs. 2.375 controles, demonstraram risco coronário aumentado para as fumantes em relação àquelas que pararam de fumar após o infarto; nesse trabalho, os autores demonstraram que a estimativa do risco relativo, ajustado para a idade, aumentava conforme aumentava o número de cigarros por dia e diminuía conforme aumentava o tempo decorrido após parar de fumar. Por outra, decorridos 2-3 anos sem fumar, o risco igualava-se ao das não-fumantes, não importando por quanto tempo haviam fumado, quantos cigarros, se a idade era avançada ou não e se havia outro fator predisponente (hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, sedentarismo, obesidade, comportamento tipo A ou história familiar positiva)²¹. A diminuição verificada de eventos coronários em ex-fumantes deve-se provavelmente à rápida reversão dos mecanismos desencadeantes, tais como alteração da função plaquetária, vasoespasmo e diminuição da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue; entretanto, as placas ateroscleróticas desenvolvidas praticamente não regridem e o benefício de parar de fumar pode estar na não-progressão das lesões coronárias²². Essas evidências enfatizam o valor das mudanças do estilo de vida, em particular, do combate ao tabagismo, na prevenção da doença coronária na mulher.

Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para a doença coronária em ambos os sexos, mas dados específicos sobre a hipertensão arterial em mulheres são escassos na literatura. Nos relatos dos *Tecumseh Community Health Study*¹⁸, *Charleston Heart Study*⁸ e *Chicago Heart Study*²³, a hipertensão arterial mostrou-se preditor independente da doença e mortalidade coronária.

No *Nurses' Health Study*²⁴, as mulheres com hipertensão arterial apresentaram um risco quatro vezes maior de infarto do miocárdio e sete vezes maior de morte coronária, quando comparadas às normotensas, após feitos os ajustes para a presença de hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes, menopausa e uso de estrógenos.

Por outro lado, no estudo de *Framingham*¹⁹ a hipertensão arterial foi preditor importante de

risco coronário nas mulheres entre 50 e 59 anos, mas moderado nas mulheres entre 60 e 69 anos; entretanto, nas mulheres com mais de 70 anos, nenhum fator de risco relacionou-se à ocorrência de doença coronária.

Recentemente, em nosso meio, Mansur *et al.*^{24a}, analisando 321 mulheres com doença coronária, relataram que a hipertensão arterial foi o principal fator de risco para doença, tanto nas mulheres pré-menopausa quanto nas pós-menopausa.

Apesar dessas evidências, os grandes estudos que avaliaram a eficácia do tratamento anti-hipertensivo na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular, ou excluíram as mulheres ou elas eram em pequeno número; os resultados foram controversos e sem significância estatística¹⁷.

Diabetes

O diabetes é um poderoso preditor de doença coronária, mas nas mulheres assume um significado especial, aumentando em três vezes o risco cardíaco¹⁷. Os relatos de Framingham mostraram que a mortalidade coronária em mulheres diabéticas foi maior que a de homens não-diabéticos²⁵, que o risco de reinfarto em mulheres diabéticas foi o dobro do risco em homens diabéticos²⁶ e que as mulheres diabéticas desenvolveram insuficiência cardíaca quatro vezes mais que as mulheres não diabéticas²⁶. No *Evans County Study*²⁷ e *Rancho Bernardo Study*²⁸, a mortalidade cardíaca de mulheres diabéticas foi significativamente maior que a dos homens diabéticos.

No *Nurse's Health Study*²⁹, com seguimento de oito anos, e no estudo de *Gothenburg*³⁰, com seguimento de 12 anos, que analisaram apenas mulheres, a presença do diabetes associou-se a significativo aumento do risco para o infarto do miocárdio e morte coronária.

Apesar das controvérsias existentes quanto à contribuição individual de cada fator de risco, existe uma unanimidade em se afirmar que a associação de tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes culmina na ocorrência da doença coronária na mulher. Para Mansur *et al.*^{24a} essa associação foi relevante quando diagnosticada a doença coronária nas mulheres pré-menopausa.

Alguns outros fatores merecem menção; a obesidade parece de pequena importância como fator independente de risco, mas frequentemente, associa-se a diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia¹⁷ e, desta forma, o controle de peso é importante no controle desses outros fatores. De outra parte, estudos populacionais na Inglaterra, Escócia, Suécia, Estados Unidos e Alemanha têm associado a

baixo nível social e econômico à ocorrência de doença coronária em homens e mulheres¹⁷. Em *Framingham*, mulheres com doença coronária apresentaram mais frequentemente personalidade tipo A, altos níveis de tensão emocional, hostilidade reprimida e ansiedade, mostrando o valor dos fatores psicossociais no risco cardíaco³¹.

ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA CORONÁRIA NA MULHER

É fato conhecido que a mulher está “protegida” contra a doença cardiovascular durante a idade fértil, pelo possível papel dos estrógenos. Em geral, a doença cardiovascular na mulher se manifesta 10 anos mais tarde que no homem, e associa-se à concomitância de múltiplos fatores de risco; por outra, o infarto do miocárdio não costuma ser a primeira manifestação da doença na mulher, e nela ocorre 20 anos mais tarde que no homem².

A história clínica, que constitui a principal fonte de informação para o diagnóstico da doença coronária no homem, pode levar a diagnósticos falso-positivos na mulher; no *CASS (Coronary Artery Surgery Study)*, cerca de 30% das mulheres com angina típica e 64% das com angina atípica não tinham doença coronária; para os homens, essas cifras foram respectivamente de 7% e 34%³². A isquemia miocárdica com coronárias angiograficamente normais, que pode ser a expressão da doença microvascular ou disfunção endotelial, e que é conhecida como síndrome X, ocorre predominantemente nas mulheres.

Essa incidência não desprezível de sintomas que não identificam doença, talvez seja uma das causas de as queixas “cardíacas” das mulheres serem subestimadas pelos médicos.

Os testes não-invasivos para o diagnóstico da doença coronária nas mulheres apresentam problemas; a confiabilidade da resposta a qualquer teste diagnóstico depende da prevalência da doença (risco pré-teste) na população estudada; se a prevalência da doença for baixa, o número de resultados falso-positivos será bem superior ao de verdadeiros-positivos, e o valor preditor do teste será pequeno³³. Desse modo, pela baixa prevalência da doença coronária na mulher, em especial na idade fértil, resultados falso-positivos têm sido descritos em 50 a 67%^{34,35}. Outras causas para resultados tão desanimadores poderiam ser a baixa capacidade física das mulheres e a consequente duração inadequada do exercício, e as freqüentes alterações eletrocardiográficas de repolarização, devida à maior incidência de prolapso de valva mitral, hipertrofia ventricular, ansiedade e

hiperventilação, uso de medicamentos e efeito do estrógeno (alterações eletrocardiográficas semelhantes ao digital)³⁵. Para contornar esses problemas, e baseados em experiência obtida através de estudos cineangiográficos, consideramos o teste de esforço isquêmico em mulheres quando há infra-desnivelamento de ST, de morfologia horizontal ou descendente, ≥ 2 mm ou ponto Y ≥ 3 mm (medido 80 ms após o ponto J), quando a morfologia do segmento ST for ascendente³⁶.

Os investigadores do ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study*) mostraram que o número reduzido de mulheres (14%) envolvidas na análise da isquemia silenciosa foi devido a dois fatores: dificuldade de se demonstrar isquemia nos exames aplicados (Holter e teste de esforço) e a freqüente ocorrência de testes positivos com artérias coronária normais ou com lesões mínimas³⁷.

Os estudos de perfusão com radioisótopos melhoram a sensibilidade e especificidade dos testes de esforço, obtendo-se cifras de 75% e de 91 a 97%, respectivamente^{34,35}. Entretanto, pelo uso do Talio-201, pode haver erros na interpretação das imagens, pois o tecido mamário não raramente atenua a imagem de perfusão nas regiões ântero-septal e ântero-lateral; dessa forma, um defeito fixo nessas regiões pode, não necessariamente, indicar diminuição do fluxo coronário. A utilização atual do tecnécio 99m sestamibi, que emite mais energia, parece contornar esse problema e tem diminuído o número de interpretações falsas³⁵. Assim como os homens, as mulheres que não conseguem realizar o exercício podem ser submetidas ao estresse farmacológico (administração de dipiridamol) durante o estudo de perfusão.

O estudo da função ventricular e motilidade regional durante o repouso e no exercício ou sob estresse farmacológico é mais uma alternativa diagnóstica para a doença coronária: anormalidades da motilidade regional e não-aumento ou queda da fração de ejeção sob estresse são altamente sugestivos de obstrução coronária. A ventriculografia por radioisótopos, além de ser um método de alto custo, não é a técnica ideal para esse estudo em mulheres pois, diferentemente dos homens, o exercício causa um aumento do volume diastólico final e consequente aumento do débito cardíaco nas mulheres, sem alterar a fração de ejeção³⁴. Por outro lado, o ecocardiograma sob estresse farmacológico (eco-dobutamina ou dipiridamol) avalia acuradamente as alterações da contratilidade regional. Embora admita-se uma sensibilidade de 79% e especificidade de 93% para essa técnica, as publicações que enfocam diferenças entre os sexos para o método são limitadas³⁵.

O infarto do miocárdio na mulher merece consideração especial; embora raramente seja a primeira manifestação da doença coronária na mulher, nela ocorre em idade mais avançada e associa-se sempre a uma mortalidade duas vezes maior que a do homem³⁸. Os estudos em *Framingham* demonstraram que a taxa de reinfarto na mulher é 39%, vs. 13% no homem e a ocorrência de infartos silenciosos, 35% vs. 28%, respectivamente; a mortalidade em 30 dias foi de 28% vs. 16%, respectivamente³⁹. Considerando a localização eletrocardiográfica do infarto, Puletti *et al.* relataram mortalidades hospitalares em mulheres e homens, respectivamente, de 50% e 20% para os infartos anteriores e 28% e 11,5% para os inferiores⁴⁰; considerando as idades dos pacientes, obtiveram, respectivamente para mulheres e homens 38% e 17% para as idades entre 55-77 anos, e 56% vs. 46% para os maiores de 70 anos⁴⁰. No estudo MILIS (*Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size*), a mortalidade para mulheres e homens foi respectivamente 13% e 7% na fase intrahospitalar e 27% e 15% para os sobreviventes após quatro anos, levando a mortalidade cumulativas de 36% vs. 21%, respectivamente⁴¹.

A terapêutica trombolítica, que se mostrou benéfica por significativa redução da mortalidade hospitalar e tardia, não modificou essas diferenças; os resultados do GISSI-I (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*) mostraram mortalidades para mulheres e homens, respectivamente, de 18,5% e 8,8% em 21 dias e 28,3% e 14,5% após 1 ano⁴². Da mesma forma, o ASSET (*Anglo Scandinavian Study of Early Thrombolysis*)⁴³, ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*)⁴⁴ e o *International Study Group*⁴⁵ relataram que a redução relativa da mortalidade após trombólise foi expressivamente menor nas mulheres em relação aos homens. No estudo TIMI-fase II (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II Trial*), as mortalidades em seis semanas em mulheres e homens foram, respectivamente, 9% e 4% e a ocorrência de morte ou reinfarto, 15,9% e 9,5%⁴⁶; para os investigadores do TIMI, as causas principais dessas diferenças foram a idade avançada e a prevalência de diabetes nas mulheres. É relatado que, no momento do infarto, e em relação aos homens, as mulheres são mais velhas, têm maior número de fatores de risco coronário (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia) e outras condições morbidas associadas e ainda desenvolvem mais insuficiência cardíaca após infarto^{47,48}. Tudo isso deve contribuir para a evolução mais desfavorável do infarto no sexo feminino; entretanto, com o passar do tempo,

quando os ajustes para diferenças de idade e fatores de risco são realizados, as mulheres têm probabilidade de sobrevida igual ou maior que a dos homens⁴⁸.

PROCEDIMENTOS DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NA MULHER

Angioplastia

Os procedimentos de revascularização miocárdica-angioplastia e cirurgia-têm-se mostrado igualmente eficazes em ambos os sexos, quanto ao aumento da sobrevida a longo prazo. Entretanto, as mulheres apresentam morbidade e mortalidade significativamente maiores que os homens durante os procedimentos.

O registro do *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) permitiu analisar os resultados das angioplastias realizadas em 1985/1986 em 2.136 pacientes, 546 dos quais eram mulheres⁴⁹. Esses doentes foram originários de 16 centros médicos e reavaliados após um período de quatro anos. A análise dos dados revelou que as mulheres eram, em média, 4,5 anos mais velhas que os homens (em média 61 anos vs. 56 anos, respectivamente), apresentavam significativamente mais fatores de risco (insuficiência cardíaca, diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial, doenças associadas) e a angina era mais severa. O sucesso inicial do tratamento foi equiparável em ambos os sexos, porém as complicações iniciais foram significativamente maiores nas mulheres (29% vs. 20% nos homens); a mortalidade hospitalar foi de 2,6% para as mulheres e 0,3% para os homens e, considerando as mulheres com mais de 65 anos, a mortalidade hospitalar foi de 5,6%. A sobrevida em quatro anos, entretanto, para as mulheres que tiveram alta hospitalar foi semelhante a dos homens.

Esses resultados levaram alguns autores a recomendar maior cautela na indicação da angioplastia em mulheres idosas⁵⁰. As causas da maior morbi-mortalidade em mulheres ainda não estão definidas; nos relatos habituais, elas não apresentam pior função sistólica que os homens, mas com maior frequência têm hipertensão arterial e hipertrofia; essas duas situações se correlacionam com a mortalidade⁵¹, o que pode fazer supor que pacientes com hipertrofia ventricular esquerda tolerem menos o estresse da oclusão abrupta do vaso: as mulheres, com menor volume intravascular, não teriam mecanismos imediatos para a compensação da hipovolemia, principalmente nos corações hipertróficos, dependentes de pré-carga⁵⁰.

Os resultados do TIMI II⁵² mostraram que a dissecação arterial durante a angioplastia foi mais frequente em mulheres (17,2%) que nos homens (10%); a anatomia coronária menos favorável nas mulheres (lesões tubulares ou difusas com mais frequência) poderia explicar, em parte, esses resultados⁵⁰.

No registro do NHLBI, 50% das mortes em mulheres maiores de 65 anos ocorreram na ausência de infarto do miocárdio ou cirurgia de emergência⁴⁹; a associação de outras condições morbidas, duas vezes mais frequentes nas mulheres poderia explicar a maior mortalidade. Entretanto se assim fosse, o excesso de mortalidade deveria ter se verificado também durante o período de seguimento, o que não ocorreu.

Na experiência da Emory University⁵³ com 2.845 mulheres e 7.940 homens, as mulheres apresentaram maior mortalidade hospitalar que os homens (0,7% vs. 0,1%, respectivamente), menor sobrevida em cinco anos (92% vs. 95%, respectivamente), mas eram também mais velhas e apresentavam mais frequentemente hipertensão arterial, diabetes, angina graus III a IV e insuficiência cardíaca; a sobrevida tardia não se relacionou ao sexo, mas às condições morbidas associadas e idade avançada. Recentemente, Welty *et al.*⁵⁴ relataram os resultados da angioplastia coronária em 505 pacientes pós-infarto (164 mulheres e 341 homens) seguidos em média por 34 meses. Nessa casuística, as mulheres eram mais velhas que os homens mas os demais fatores de risco foram semelhantes em ambos os sexos; elas tiveram igual sucesso no procedimento, mortalidades inicial e tardia semelhantes e também taxas equiparáveis de reinfarto e necessidade de nova revascularização.

Os resultados do PAMI (*Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*)⁵⁵, publicados em 1995, mostraram que as mulheres submetidas ao tratamento trombolítico com tPA tiveram mortalidade (14%) e incidência de hemorragia craniana (5,3%) significativamente maiores que os homens (3,5% e 0,7%, respectivamente); por outra, as mulheres submetidas à angioplastia primária tiveram mortalidade hospitalar semelhante a dos homens (4,0% vs. 2,1% p=0,46), apesar de serem mais velhas e apresentarem mais fatores de risco.

Esses trabalhos mostram que, apesar da maior probabilidade de complicações periprocedimento, a angioplastia não deve ser negada "a priori" para as mulheres, embora seja preciso pesar criteriosamente os riscos, em especial em se tratando de mulheres idosas e ou diabéticas, pois em presença de diabetes a cirurgia tem mostrado melhor resultado que a angioplastia⁵⁶.

CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA

A mortalidade hospitalar após a cirurgia de revascularização miocárdica é o dobro nas mulheres em relação aos homens³⁸. Essa verificação já havia sido enfatizada na metade da década de 80 e atribuída à vários fatores: as mulheres são menores e apresentam menor calibre de artérias coronárias, em geral são bem mais idosas que os homens quando referidas para a cirurgia e frequentemente apresentam maior incidência de fatores de risco: hipertensão arterial, diabetes e insuficiência cardíaca⁵⁷⁻⁶⁰.

Na experiência de Tyras *et al.*⁵⁷, em 1.541 pacientes (241 mulheres), a mortalidade operatória nas mulheres foi de 3,7% vs. 2,4% nos homens; em relação aos homens, as mulheres eram mais velhas, receberam menos enxertos, tinham melhor função ventricular, mas o calibre das coronárias era menor; a incidência de fatores de risco não era muito diferente entre os dois sexos. Nos primeiros anos, a patência dos enxertos foi significativamente menor nas mulheres, mas no decorrer de cinco anos, a patência foi semelhante; a sobrevida em cinco anos foi maior para os homens: (93% vs. 88% para as mulheres) e, em 10 anos, foi semelhante em ambos os sexos.

Os resultados do CASS mostraram, para 6.258 homens e 1.153 mulheres, mortalidades operatórias respectivamente de 1,9% e 4,5% e os investigadores mostraram que não o sexo, mas o tamanho do corpo e o diâmetro coronário foram os fatores influentes nessa mortalidade⁵⁸.

Na experiência da *Cleveland Clinics*, a mortalidade foi de 2,9% para as mulheres e 1,3% para os homens⁵⁹. Em 1975, Bolooki *et al.* haviam mostrado diferenças exuberantes entre os resultados cirúrgicos para mulheres e homens; as taxas de morte imediata e infarto perioperatório foram respectivamente 8% e 20% para as mulheres vs. 2% e 6% para os homens⁶¹.

Na experiência de 15 instituições do CASS, a mortalidade operatória aumentava com a idade, sexo feminino, insuficiência cardíaca presente, doença multiarterial, queda da fração de ejeção e indicação de urgência; para esses autores, a ocorrência dos fatores de risco coronário e de infarto prévio não se relacionou com a mortalidade⁶².

Trabalhos atuais^{63,65} ainda relatam mortalidade operatória significativamente maior nas mulheres em relação aos homens; Weintraub *et al.*⁶³ mostraram mortalidade hospitalar de 3,8% para as mulheres e 1,6% para os homens, levando em conta que as mulheres foram consistentemente mais

velhas, tiveram mais diabetes, doença multiarterial ou de tronco de coronária esquerda e necessitaram mais procedimentos de emergência. Para O'Connor *et al.*⁶⁴, corrigindo os dados para a superfície corpórea, o sexo não seria mais um fator independente de mortalidade; por outro lado, a menor utilização de artérias mamárias na mulher se associaria à evoluções menos favoráveis.

Rahimtoola *et al.*⁶⁵, recentemente, analisando a sobrevida em 15 a 18 anos após a cirurgia de revascularização miocárdica, concluíram que o sexo não seria um preditor independente de resultado desfavorável; a sobrevida seria mais influenciada pela idade, presença de infarto ou cirurgia de revascularização prévios e de diabetes. A maior mortalidade operatória em mulheres foi relatada naquelas com lesões triarteriais e disfunção ventricular; a sobrevida a longo prazo foi maior nos homens, mas a diferença em relação às mulheres foi pequena, apesar de estatisticamente significativa. De qualquer modo, fatores individuais, e não o sexo, seriam os determinantes principais da sobrevida: desse modo, os autores concluíram que os procedimentos de revascularização miocárdica não devem ser negados às mulheres que satisfaçam aos critérios de indicação.

ESTRÓGENOS E DOENÇA CORONÁRIA NA MULHER

O possível papel protetor dos estrógenos em relação à doença coronária na mulher já foi mencionado; as mulheres ficam protegidas na idade fértil, porém se sofrerem ooforectomia, o risco coronário aumenta significativamente⁶⁶. Além disso, recentemente, demonstrou-se a importância dos receptores estrogênicos na parede arterial. Losordo *et al.*⁶⁷ estudaram a parede arterial coronária, através de métodos imunohistoquímicos, de mulheres que faleceram por causas cardíacas e não-cardíacas; esses autores demonstraram que a presença de receptores estrogênicos na parede arterial coronária em mulheres pré-menopausa, associou-se à ausência de aterosclerose; em contrapartida, as mulheres em idade fértil, com ausência desses receptores, tiveram maior ocorrência de doença coronária.

Os estrógenos modificam o metabolismo hepático das lipoproteínas, aumentando o catabolismo das LDL e a produção de HDL (em particular de HDL-2) e apo A1; por outro lado, há um aumento moderado dos níveis de triglicérides^{68,69}. A adição de progesterona tende a atenuar os benefícios dos estrógenos no perfil lipídico, mas não se verifica um real prejuízo nessa associação; ao contrário,

ela normaliza os níveis de fibrinogênio (que aumentam na pós-menopausa), Lpa e fator VII⁶⁸. Entretanto, as alterações favoráveis no perfil lipídico respondem por apenas 30% dos efeitos favoráveis e outros mecanismos têm sido aventados.

Estudos experimentais demonstraram que os estrógenos diminuem a captação de LDL pela parede arterial, possuem atividade antioxidante e vasodilatadora, por aumento da produção local de prostaciclina e da síntese de óxido nítrico (NO), pelo estímulo da enzima NO-sintase⁶⁹. Os estrógenos possuem propriedades antagonistas de cálcio e, conseqüentemente, vaso-relaxantes, agindo nos canais de cálcio dependentes de receptor e dependentes de potencial⁷⁰.

Em mulheres pós-menopausa, Gilligan *et al.*⁷¹ demonstraram a restauração da função endotelial (através da resposta vasodilatadora à acetilcolina) dos vasos coronários após administração intracoronária de 17 β -estradiol. Entretanto, a administração crônica de estrógenos levou a resultados controversos e os autores não conseguiram resposta vasodilatadora à acetilcolina em artéria periférica, após administração de estrógenos por via transdérmica⁷²; Por outro lado, Herrington *et al.*⁷³ demonstraram em mulheres pós-menopausa com doença coronária e sob uso de estrógenos, melhor resposta vasodilatadora à acetilcolina, quando comparadas às mulheres sem reposição hormonal.

Outras ações dos estrógenos incluem a redução da proliferação de células musculares lisas induzida pela LDL; inibição das moléculas de adesão na célula endotelial e conseqüente diminuição da adesão e agregação de leucócitos e plaquetas; diminuição da produção de colágeno e elastina; inibição da proliferação neointimal associada à lesões mecânicas ou induzidas pelo estresse⁶⁹.

Finalmente, existem indícios que os estrógenos podem melhorar (e não piorar) a tolerância à glicose, pelo aumento da ligação da insulina a seus receptores; habitualmente não desencadeiam a hipertensão arterial; não se acompanham de aumento do peso corpóreo e são benéficos porque impedem o acúmulo de gordura abdominal, comum na menopausa. Relata-se também que melhoram o desempenho físico⁶⁹.

Por todos esses motivos, hoje discute-se amplamente a indicação da reposição hormonal pós-menopausa, lembrando que os riscos dessa terapêutica residem no aumento da incidência do câncer de endométrio e do câncer de mama.

REPOSIÇÃO HORMONAL E DOENÇA CORONÁRIA NA MULHER

A influência da reposição hormonal na ocorrência

da doença coronária na mulher após a menopausa sido objeto de várias investigações. Dentre vários estudos prospectivos existentes na literatura, apenas o estudo de *Framingham* demonstrou aumento do risco coronário pelo uso de estrógeno; mesmo assim, não houve correlação com a ocorrência de infarto ou morte cardíaca, mas apenas aumento na incidência de angina⁷⁴. Posteriormente, uma nova análise dos dados, levando em conta vários outros fatores (por exemplo, o HDL) não confirmou os resultados iniciais¹⁹. De um modo geral, os estudos prospectivos que analisaram o efeito da reposição hormonal no risco de infarto e doença coronária, demonstraram expressiva redução de eventos coronários na mulher pelo uso de estrógenos⁶⁸.

Recentemente, Manolio *et al.*⁷⁵, estudando 2.955 mulheres com idade superior a 65 anos, demonstraram que a reposição hormonal, mesmo na oitava década da vida, se associou a perfil de risco cardiovascular mais favorável: níveis plasmáticos menores de LDL, fibrinogênio, glicose em jejum, insulina e níveis plasmáticos mais elevados de HDL.

Da mesma forma, o estudo PEPI (*Postmenopausal Oestrogen and Progesterone Intervention*) demonstrou que os vários esquemas de reposição hormonal (estrógeno isolado, estrógeno e medroxiprogesterona, estrógeno e progesterona micronizada) associaram-se ao aumento de HDL, diminuição de LDL, não-aumento de fibrinogênio e não-alteração da pressão arterial e dos níveis de insulina plasmática⁷⁶.

Sullivan *et al.*⁷⁷ relataram em 1.178 mulheres pós-menopausa e com doença coronária severa, sobrevida em dez anos, significativamente maior nas que usavam estrógenos (97%) em relação àquelas que não usavam (60%).

O estudo HERS (*Heart and Oestrogen/Progestin Replacement*) feito para avaliar em grande escala o efeito protetor da reposição hormonal nas mulheres com doença coronária documentada, não mostrou redução de eventos cardíacos^{77a}.

Recentemente, uma exaustiva pesquisa analisando todos os trabalhos publicados no idioma inglês desde 1970, sobre reposição hormonal, indicou que a expectativa de vida de uma mulher de 50 anos com doença coronária ficaria aumentada em 2,1 anos com o uso de estrógeno isolado, mas poderia aumentar em apenas 0,9 anos com a adição de progesterona. Para a mulher com fatores de risco coronário, mas sem a doença, os aumentos seriam de 1,5 e 0,6 anos, respectivamente⁷⁸. Dado o aumento de risco para o câncer de endométrio e para o câncer de mama pela reposição hormonal a história prévia e familiar de cada mulher deve ser

individualmente considerada. Baseados nessa pesquisa, membros do American College of Physicians redigiram algumas diretrizes para o aconselhamento da reposição hormonal nas mulheres após a menopausa⁷⁹.

Entretanto, até o presente momento, o verdadeiro impacto da reposição hormonal no risco coronário não está definitivamente esclarecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
2. 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: 383-90.
3. Moreno GT, Manson JE. Cholesterol and coronary heart disease in women: an overview of primary and secondary prevention. *Cor Art Dis* 1993; 4: 580-7.
4. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 114: 413-19.
5. Barrett-Connor E, Khaw KT, Wingard D. A ten-year prospective study of coronary heart disease mortality in Rancho Bernardo women. In Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA: *Coronary heart disease in women*. New York. Haymarket Doyma. 1987 p.117-21.
6. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM *et al.* Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1.102-9.
7. Tyroler HA, Heyden S, Bartel A, Cassel J, Cornoi JC, Hames CG *et al.* Blood pressure and cholesterol as coronary heart disease risk factors. *Arch Intern Med* 1971; 128: 907-14.
8. Keil JE, Gazes PC, Loadholt CB, Tyroler HA, Sutherland S, Gross AJ. Coronary heart disease mortality and its predictors among Charleston, South Carolina, women. In Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA: *Coronary heart disease in women*. New York. Haymarket Doyma. 1987, p. 90-8
9. Livshits G, Weisbort J, Meshulam N, Brunner D. Multivariate analysis of the 20-year follow-up of the Donolo-Tel-Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study and the usefulness of high density lipoprotein cholesterol percentage. *Am J Cardiol* 1989; 63: 676-81.
10. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients: effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 5-14.
11. Frantz ID, Dawson EA, Ashman PL, Gatewood LC, Bartsch GE, Kuba K *et al.* Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk: the Minnesota Coronary Survey Arteriosclerosis 1989; 9: 129-35.
12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer A, Macfarlane PW *et al.* for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
13. Luz PL, Solimene MC, Pileggi F. Regressão da aterosclerose coronária humana. Mecanismos e implicações clínicas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 1-6.
14. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA *et al.* Can lifestyle changes reverse coronary

- heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-33.
15. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel R.J. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3.007-12.
 16. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1.383-9.
 17. Brezinka V, Padmos I. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1994; 15: 1.571-84.
 18. Higgins M, Keller JB, Ostrander LD. Risk factors for coronary heart disease in women; Tecumseh Community Health Study, 1959 to 1980. In Eaker ED, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA: *Coronary heart disease in women*. New York. Haymarket Doyma . 1987, p. 83-9.
 19. Eaker ED, Castelli WP. Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham Study. In Eaker ED, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA: *Coronary heart disease in women*. New York. Haymarket Doyma. 1987; p.122-30.
 20. Nyboe J, Jensen G, Appleyard M, Schnohr P. Smoking and the risk of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-47.
 21. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213-7.
 22. Stafford RS, Becker CG. Cigarette smoking and atherosclerosis. In Fuster V, Ross R, Topol EJ. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease I*. Philadelphia. Lippincott Raven Publishers. 1996, p. 303-25.
 23. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
 24. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Coronary heart disease risk factors in women: the Nurses' Health Study Experience. In eaker ED, Packard B, Wenger NK Clarkson TB, Tyroler HA.: *Coronary heart disease in women*. New York. Haymarket Doyma. 1987. p. 112-6.
 - 24a. Mansur AP, Ramires JAF, Gonçalves EPS, Avakian SD, Caramelli B, Martins JRM *et al*. Risk factors, angiographic findings and menopausal status in women with chronic stable coronary heart disease. *Cardiovascular Risk Factors* 1996; 6: 284-8.
 25. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2.035-8.
 26. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3.456-60.
 27. Heyden S, Heiss G, Bartel AG, Hames CG. Sex differences in coronary mortality among diabetics in Evans County, Georgia. *J Chronic Dis* 1980; 33: 265-73.
 28. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; 265: 627-31.
 29. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B *et al*. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1.141-7.
 30. Lapidus L, Bengtsson C, Blohme G, Lindqvist O, Nystrom E. Blood glucose, glucose tolerance and manifest diabetes in relation to cardiovascular disease and death in women. A 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1985; 218: 455-62.
 31. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 37-58.
 32. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R *et al*. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64: 360-7.
 33. Glasser SP. The role of exercise testing in the identification of patients with silent myocardial ischemia. *Cardiol Clin* 1986; 4: 705-15.
 34. Taylor P, Becker RC. Noninvasive diagnosis of coronary heart disease in women. *Cardiology* 1990; 77(suppl 2): 91-8.
 35. Cerqueira MD. Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: special issues related to gender. *Am J Cardiol* 1995; 75: 52D-60D.
 36. Solimene MC, Ramires JAF, Gruppi CJ, Alfieri RG, Oliveira SF, Luz PL *et al*. Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 38: 41-7.
 37. Steingart RM, Forman S, Coglianese ME, Bittner V, Mueller H, Frishman W *et al*. for the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study. *Clin Cardiol* 1996; 19: 614-8.
 38. Nwasokuwa ON, Koss JH, Friedman GH, Grunwald AM, Bodenheimer MM. Bypass surgery for chronic stable angina: predictors of survival benefit and strategy for patient selection. *Ann Int Med* 1991; 114: 1.035-49.
 39. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-9.
 40. Puletti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis. *Am Heart J* 1984; 108: 63-6.
 41. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole K *et al* and the MILIS Study Group. Effects of gender and race on prognosis for women particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-82.
 42. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871-4.
 43. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-30.
 44. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
 45. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
 46. Becker RC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore JM *et al*. and the Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 1994; 120: 638-44.
 47. Jenkins JS, Flacker GC, Nolte B, Price LA, Morris D, Kurz J *et al*. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 319-22.
 48. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there

- evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91: 1.861-71.
49. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM and Investigators from the NHLBI PTCA Registry. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. *Circulation* 1993; 87: 720-7.
 50. Greenberg MA, Mueller HS. Very the excess mortality in women after PTCA? *Circulation* 1993; 87: 1.030-31.
 51. Ellis SG, Roubin GS, King SB, Douglas JS, Shaw RE, Stertz SH *et al*. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty. Analysis of risk factors from 8207 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 211-6.
 52. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
 53. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, Douglas JS, Liberman HA, Morris DC *et al*. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 81-90.
 54. Welty FK, Mittleman MA, Healy RW, Muller JE, Shubrooks SJ Jr. Similar results of percutaneous transluminal coronary angioplasty for women and men with postmyocardial infarction ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 35-9.
 55. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J *et al*. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 987-92.
 56. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
 57. Tyras DH, Barner HB, Kaiser GC, Codd JE, Laks H, Willman VL. Myocardial revascularization in women. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 449-53.
 58. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, Maynard C, Fritz JK, Kaiser GC *et al*. and the participating CASS clinics. Association of sex, physical size and operative mortality after coronary artery bypass in Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 334-41.
 59. Loop FD, Golding LR, MacMillan, JP Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC. Coronary Artery surgery in women compared with men: Analysis of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 383-40.
 60. Douglas JS Jr., King SB III, Jones EL, Craver JM, Bradford JM, Hatcher CR Jr. Reduced efficacy of coronary bypass surgery in women. *Circulation* 1981; 64(suppl II): II-11-II-16.
 61. Bolooki H, Vargas A, Green R, Kaiser GA, Gharhamani A. Results of direct coronary artery surgery in women. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 271-7.
 62. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Fritz JK, Myers W, Mudd JG *et al*. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS). *Circulation* 1981; 63: 793-802.
 63. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Cuyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation* 1993; 88(part 2): 79-86.
 64. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, Olmstead EM, Coffin LH, Levy DG *et al*. for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1993; 88 (part 2): 2104-10.
 65. Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Starr A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. *Circulation* 1993; 88(part 2): 71-8.
 66. Kitler ME. Coronary disease: are there gender differences? *Eur Heart J* 1994; 15: 409-17.
 67. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 84: 1.501-10.
 68. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.062-71.
 69. Mansur AP, Ramires JAF. Doença arterial coronária nas mulheres. In Sousa AGM, Mansur AJ. SOCESP. Cardiologia. Segundo volume. São Paulo. Ed. Atheneu. 1996, p448-51.
 70. Collins P, Beale CM, Rosano GMC. Oestrogen as a calcium channel blocker. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl D): 27-31.
 71. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO III. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2.545-51.
 72. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO III. Effects on peripheral vasomotor function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1995; 75: 264-8.
 73. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial dependent vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 951-2.
 74. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.038-43.
 75. Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, Psaty BM, O'Leary DH, Tracy RP *et al*. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993; 88(part 1): 2.163-71.
 76. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking estrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 9-14.
 77. Sullivan JM, Zwaag V, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB *et al*. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2.557-62.
 - 77a. Hulleys, Grady D, Bush T *et al*. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopause women. *Jama* 1998; 280:605-13
 78. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B *et al*. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 117: 1.016-37.
 79. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Int Med* 1992; 117: 1.038-41.