

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**MÁRCIO MESQUITA BARBOSA**

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL  
CORONARIANA E FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA  
PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

São Luís - MA

2012

**MÁRCIO MESQUITA BARBOSA**

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA  
PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde, para obtenção do Grau de Mestre  
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo  
Neto

São Luís - MA

2012

Barbosa, Márcio Mesquita.

Avaliação da doença arterial coronariana e fatores de risco cardiovascular em mulheres na pré e pós-menopausa. / Márcio Mesquita Barbosa. – São Luís, 2012.

55 f. il.

Orientador: José Albuquerque de Figueiredo Neto.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2012.

1. Menopausa. 2. Doença arterial coronariana. 3. Fatores de risco I. Título.

CDU: 618.1

**MÁRCIO MESQUITA BARBOSA**

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA  
PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Mestrado em Ciências da Saúde, em sessão pública realizada no dia     /     /     , considerou o(a) candidato(a)

(     ) APROVADA

(     ) REPROVADA

- 1) Examinador: Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira
- 2) Examinador: Profa. Dra. Elba Gomide Mochel
- 3) Examinador: Prof. Dr. Vinicius José da Silva Nina
- 4) Presidente (Orientador): Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, sempre presente em todos os momentos.

Aos meus pais Bonifácio e Gloria, pelos ensinamentos e exemplos de moral e ética.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto, pelos conselhos e correções.

Aos meus irmãos Marcelo, Bonifácio Júnior e Luciana, por apoiarem sempre que foram solicitados.

À minha esposa Vanessa, pelo companheirismo, cumplicidade e estímulo nesta caminhada.

Aos meus filhos João Lucas, João Guilherme e João Gabriel, que mesmo sem saberem, ajudaram e muito na realização deste trabalho.

À acadêmica e prima Laura Fernandes Coelho pela ajuda enorme na tabulação dos resultados.

Ao Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva pelas avaliações sempre feitas com presteza e rapidez.

À enfermeira Joseildes Castelo Branco, por me ajudar na coleta dos resultados.

## RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito em mulheres nos países desenvolvidos, com taxas crescentes após a menopausa, entretanto, essa relação ainda é incerta. O objetivo deste estudo foi verificar a diferença na prevalência de doença arterial coronariana entre mulheres na pré e na pós-menopausa submetidas à angiocoronariografia no Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, bem como avaliar a presença dos fatores de risco cardiovasculares: diabetes, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade e dislipidemia nesses dois grupos. Foi desenvolvido um estudo transversal e analítico, que inicialmente avaliou 643 mulheres submetidas à angiocoronariografia no período de maio de 2010 a abril de 2011. Os dados foram avaliados por estatística descritiva e posteriormente comparativamente com o teste do qui-quadrado. Os fatores de risco foram avaliados pelo modelo de regressão de Poisson. Entre as 460 mulheres incluídas, 101 (21,97%) se encontravam na pré-menopausa e 359 (78,1%) na pós-menopausa, sendo a média de idade do primeiro grupo de  $47,6 \pm 6,9$  anos, enquanto do segundo grupo foi de  $64,9 \pm 10,4$  anos. Diabetes e hipertensão arterial sistêmica foram mais prevalentes na pós-menopausa, enquanto tabagismo foi mais prevalente na pré-menopausa. A prevalência de DAC foi maior nas pacientes na pós-menopausa, neste grupo a doença foi mais extensa e com grau de obstrução maior. A análise multivariada demonstrou que a idade avançada esteve associada de maneira estatisticamente significativa ao aumento do risco de doença arterial coronariana e não a menopausa em si. Na amostra estudada, a idade foi o único fator independente para o aumento do risco da doença arterial coronariana.

**Palavras-chave:** Menopausa, Doença Arterial Coronariana, Fatores de Risco.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in women in developed countries, with rates increasing after menopause, however, this relationship is still uncertain. The objective of this study was to investigate the difference in the prevalence of coronary heart disease among women in pre and postmenopausal women undergoing coronary angiography at the University Hospital Presidente Dutra of Federal University of Maranhão, as well as evaluating the presence of cardiovascular risk factors: diabetes, hypertension, smoking, obesity and dyslipidemia in these two groups. We developed an analytical cross-sectional study, which initially evaluated 643 women who underwent coronary angiography between May 2010 and April 2011. Data were analyzed with descriptive statistics and then compared with the chi-square test. Risk factors were assessed by Poisson regression model. Among the 460 women studied, 101 (21.97%) were premenopausal and 359 (78.1%) postmenopausal, with a mean age of the first group was  $47.6 \pm 6.9$  years, while the second group was  $64.9 \pm 10.4$  years. Diabetes and hypertension were more prevalent in postmenopausal women, whereas smoking was more prevalent in premenopausal women. CAD prevalence was higher in postmenopausal patients, the disease in this group was more extensive and have a most degree of obstruction. Multivariate analysis showed that older age was associated in a statistically significant increased risk of coronary artery disease and not the menopause itself. In this sample, age was the only independent factor for the increased risk of coronary artery disease.

**Key-words:** Menopause, Coronary Artery Disease, Risk Factors.

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| RESUMO.....                                                                                                                          | viii |
| ABSTRACT .....                                                                                                                       | ix   |
| LISTA DE FIGURAS .....                                                                                                               | x    |
| LISTA DE TABELAS.....                                                                                                                | xi   |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....                                                                                                 | xii  |
| <br>                                                                                                                                 |      |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                                                                   | 1    |
| 2 OBJETIVOS .....                                                                                                                    | 3    |
| 2.1 Geral.....                                                                                                                       | 3    |
| 2.2 Específicos .....                                                                                                                | 3    |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO .....                                                                                                          | 4    |
| 4 CAPÍTULO I - ( AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA)..... | 12   |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                                                                                                          | 35   |
| REFERÊNCIAS .....                                                                                                                    | 36   |
| APÊNDICE A – Ficha Protocolo .....                                                                                                   | 40   |
| APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....                                                                        | 42   |
| ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....                                                                             | 43   |
| ANEXO B – Normas para Publicação .....                                                                                               | 44   |

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Prevalência e distribuição da obstrução coronariana de acordo com o *status* menopausal e o tempo de menopausa em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA .....24
- Figura 2. Gravidade da DAC de acordo com o *status* menopausal e grau obstrução coronária em mulheres submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA.....25
- Figura 3. Extensão da doença arterial coronariana de acordo com o *status* menopausal e o número de vasos acometidos em mulheres submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA .....26
- Figura 4. Relação entre fatores de risco cardiovascular e doença arterial coronariana em pacientes submetidas a cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA.....27

## LISTA DE TABELAS

|           |                                                                                                                                                                                      |    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Distribuição das características sociodemográficas de acordo com o <i>status</i> menopausal em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA..... | 28 |
| Tabela 2. | Prevalência dos fatores de risco cardiovascular de acordo com o <i>status</i> menopausal em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA.....    | 29 |
| Tabela 3. | Distribuição dos tipos de dislipidemia de acordo com o <i>status</i> menopausal em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA.....             | 30 |
| Tabela 4. | Análise univariada de fatores de risco associados a DAC em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA.....                                     | 31 |
| Tabela 5. | Análise multivariada da DAC ajustada por faixa etária em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA.....                                       | 32 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AHA    | <i>American Heart Association</i>                                           |
| DAC    | Doença Arterial Coronariana                                                 |
| DCV    | Doença Cardiovascular                                                       |
| DM     | Diabetes Melito                                                             |
| FDA    | <i>Food and Drug Administration</i>                                         |
| HAS    | Hipertensão Arterial Sistêmica                                              |
| HDL    | <i>High-density lipoprotein</i>                                             |
| HUUFMA | Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão |
| OMS    | Organização Mundial de Saúde                                                |
| PA     | Pressão Arterial                                                            |
| WHF    | <i>World Heart Federation</i>                                               |
| WHI    | <i>Women's Health Initiative</i>                                            |
| WISE   | <i>Women's Ischemia Syndrome Evaluation</i>                                 |

## 1 INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular representa um dos principais problemas de saúde pública no mundo moderno. Atualmente constitui a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, estima-se um milhão de mortes a cada ano por doenças cardiovasculares, sendo a doença coronariana aguda responsável direta por metade dessas mortes (NOBRE, 2005; GODOY-MATOS *et al*, 2005).

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de óbito em mulheres nos países desenvolvidos, estimando-se mais de 400.000 óbitos/ano. A incidência de DAC em mulheres em relação aos homens varia de acordo com a fase da vida, ocorrendo aproximadamente 10 anos mais tarde que em homens até a menopausa. Após tal período, as taxas de DAC igualam-se as do sexo masculino (ROGER, 2011).

Segundo o DATASUS, em 2009 as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 29% dos óbitos, sendo a principal causa de mortalidade nacional. Quando analisados pacientes do sexo feminino, a taxa de mortalidade neste mesmo ano foi de 32,2% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Existem controvérsias se a menopausa aumenta o risco de DAC independente da idade. Alguns estudos têm demonstrado um aumento do risco da DAC após a menopausa, enquanto outros não conseguiram demonstrar esta relação (KANNEL, LEVY, 2004; DUDA, 2007). O estudo de Framingham encontrou um aumento de quatro vezes da DAC em dez anos de seguimento após a menopausa natural (KANNEL, LEVY, 2004). Menopausa precoce induzida cirurgicamente esteve relacionada ao aumento do risco para DAC (DUDA, 2007).

Ainda que a questão se a menopausa natural é um fator de risco independente para DAC não esteja respondida, torna-se muito difícil realizar estudos que possam separar os efeitos do processo de envelhecimento da menopausa. Ajustes estatísticos para a idade e peso corporal em estudos longitudinais podem ter diminuído a influencia de outros fatores e terem subestimado a deficiência de estrógeno no risco de DAC (KANNEL, LEVY, 2004).

As mulheres desenvolvem a DAC em geral dez anos mais tarde que os homens, com acentuado aumento após a menopausa, o que induz à hipótese de que mudanças hormonais nesse período favoreçam o aumento do risco cardiovascular (STRAMBA-BADIALE, 2006).

Além da menopausa, outros fatores de risco para doença cardiovascular são listados, tais como hipertensão arterial (HA), dislipidemias, diabetes melito (DM), obesidade, sedentarismo, tabagismo e antecedentes familiares de infarto do miocárdio (ALEXANDRE, 2000, 2001). As concentrações séricas de triglicérides, colesterol total, LDL e lipoproteína(a)

aumentam rapidamente após seis meses da parada da menstruação, enquanto as concentrações de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein* - HDL) diminuem gradualmente (DE ALOYSIO, 1999).

O objetivo deste foi verificar se há diferença na prevalência de doença arterial coronariana entre mulheres na pré e na pós-menopausa, bem como avaliar a presença dos fatores de risco cardiovasculares: diabetes, hipertensão, tabagismo, obesidade e dislipidemia nesses dois grupos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Avaliar a prevalência da DAC em mulheres na pré e pós-menopausa submetidas a cineangiocoronariografia.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Estudar a prevalência de DAC nos vários estágios da menopausa, bem como a sua gravidade e extensão.
- Pesquisar a associação dos fatores de risco coronarianos clássicos (diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, obesidade) com a gravidade da doença coronariana.
- Avaliar os fatores relacionados com o aumento dos riscos de DAC.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo. No sexo feminino, a redução de eventos decorrente dos recentes avanços na cardiologia não foi tão significativa como à observada no sexo masculino. Comparativamente aos homens, a doença vascular apresenta-se de forma diferente nas mulheres, e o que funciona na estratégia de diagnóstico e tratamento nos homens nem sempre pode ter igual efeito nas mulheres. É preciso conhecer melhor as diferenças na fisiopatologia, no diagnóstico e estratificação de risco entre os sexos para que se possa atuar de forma precoce e efetiva, evitando as consequências da doença cardiovascular nas mulheres (SMANIO, 2009).

Homens (XY) e mulheres (XX) diferem em sua carga genética em um único dos 46 cromossomos que definem a espécie humana. A influência desse único cromossomo afeta desde a expressão das doenças até as características psicossociais e comportamentais, que podem proteger ou promover suscetibilidade à doença cardiovascular (WIZEMANN, PARDUE, 2001).

A doença cardíaca coronária representa a maior causa de morte em ambos os sexos, enquanto o acidente vascular cerebral é relativamente mais frequente em mulheres, comparativamente aos homens (STRAMBA-BADIALE *et al*, 2006). No Brasil, a mortalidade do sexo feminino por doença cardiovascular é de 36,7%, enquanto para todas as formas combinadas de câncer é de 17,6%. Nos Estados Unidos, essas cifras são de 38% e 22%, respectivamente (LIMA, 2009).

A partir dos anos 80 houve decréscimo da mortalidade cardiovascular graças ao desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e terapêutica eficazes. No entanto, o decréscimo foi mais acentuado para o sexo masculino. A partir de 1984, nos Estados Unidos, o número absoluto de mortes anuais por doença cardiovascular no sexo feminino superou aquele verificado para o sexo masculino em cerca de 60 mil mulheres, correspondendo a 52,8% do total de óbitos. Depois de 2000, começou-se a observar declínio, que culminou com diferença negativa de 17 mil mortes entre 2003 e 2004. Esse fato foi atribuído mais à combinação de redução e controle dos fatores de risco e aplicação bem-sucedida de tratamentos baseados nas evidências científicas das terapias clínicas e cirúrgicas que propriamente à redução da incidência da doença, segundo relatório do National Heart, Lung and Blood Institute (2007).

As mulheres desenvolvem a doença arterial coronariana em geral dez anos mais tarde que os homens, com acentuado aumento após a menopausa, o que induz à hipótese de

que mudanças hormonais nesse período favoreçam o aumento do risco cardiovascular (STRAMBA-BADIALE *et al*, 2006).

Além da menopausa, outros fatores de risco para doença cardiovascular são listados, tais como hipertensão arterial (HA), dislipidemias, diabetes melito (DM), obesidade, sedentarismo, tabagismo e antecedentes familiares de infarto do miocárdio (ALEXANDRE, 2000; 2001). As concentrações séricas de triglicérides, colesterol total, LDL e lipoproteína(a) aumentam rapidamente após seis meses da parada da menstruação, enquanto as concentrações de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein* - HDL) diminuem gradualmente (DE ALOYSIO *et al*, 1999).

O sexo exerce influência importante na fisiopatologia cardiovascular relacionada à doença isquêmica, e o entendimento tanto dessa fisiopatologia cardiovascular como das diferenças entre os sexos masculino e feminino é fundamental para o diagnóstico adequado e a escolha certa do melhor tratamento (WIZEMANN, PARDUE, 2001).

### **Estrutura vascular**

Avaliações de imagem cardiovascular revelaram curva de sobrevida livre de eventos diferente em mulheres, com alterações nas imagens vasculares observadas na tomografia computadorizada, na ressonância magnética ou nas imagens dos vasos da retina. Mesmo que a prevalência de aterosclerose medida nesses estudos seja menor em relação ao sexo masculino, há evidências de que a associação entre menor tamanho das artérias, remodelamento positivo vascular mais proeminente e mais alterações na microcirculação pode ter maior peso prognóstico nas mulheres em relação aos homens (HUBBARD *et al*, 1999; QUYYUMI, 2006).

Por exemplo, qualquer extensão de calcificação coronária (escore de Agatston) é associada a maior mortalidade nas mulheres, em comparação com os homens. Esse escore não leva em consideração a estrutura das artérias, que parece ser diferente em mulheres, principalmente pelo fato de as coronárias serem menores, independentemente da superfície corporal (SHEIFER *et al*, 2000).

Os fatores de risco tradicionais para aterosclerose (hipertensão, diabetes, síndrome metabólica, obesidade, etc.) são mais comuns nas mulheres na pós-menopausa, em comparação com os homens, e essas condições acabam tendo maior peso nas pequenas artérias femininas (DE BRUYNE *et al*, 2001).

Os danos da estrutura microvascular secundários à idade, hipertensão, diabetes e hipertrofia ventricular esquerda são também mais importantes no sexo feminino. As

alterações da microcirculação da retina têm sido associadas à hipertensão arterial, processos inflamatórios e disfunção endotelial. É sabido que a doença microvascular é melhor preditor de eventos cardiovasculares na mulher que no homem. A avaliação da microcirculação por meio da análise dos vasos da retina pode ser um bom parâmetro para estimar patologia vascular sistêmica (KLEIN *et al*, 2000).

Pelo fato de o sexo feminino sofrer influência de variações hormonais por mais tempo (puberdade, gestação, puerpério e menopausa), seus vasos estão programados para sofrer mais alterações funcionais, sendo estas mais graves quando comparadas às do sexo masculino (CHAE, DERBY, 2011).

Outras diferenças na fisiologia cardiovascular entre os sexos são descritas, como na função endotelial, nas características da placa aterosclerótica, nos fatores de risco, na apresentação dos sintomas e no manuseio clínico das doenças cardiovasculares (SHAW *et al*, 2006).

### **Na função endotelial**

O termo função endotelial se refere a algumas funções fisiológicas do endotélio vascular, que mantêm a homeostasia adequada da parede vascular, incluindo motilidade normal, inibição da agregação plaquetária, da formação de trombos, da adesão de leucócitos e das modificações oxidativas do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), e, ainda, regulação da proliferação da célula muscular lisa vascular. A impossibilidade de o endotélio liberar substâncias vasoativas pode facilitar inflamação, agregação plaquetária e vasoconstrição coronária (DIODATI *et al*, 1998).

O clássico paradigma sobre aterosclerose e dano no endotélio é o estímulo para a formação da placa aterosclerótica, em que fatores de risco causariam injúria oxidativa no endotélio. Sabe-se que o equilíbrio entre injúria e reparo é o maior determinante da progressão da doença cardiovascular, onde as células progenitoras endoteliais têm importante papel no processo de reparo vascular. O número de células progenitoras endoteliais é menor em indivíduos com múltiplos fatores de risco, como diabetes e idade avançada, e também naqueles com disfunção endotelial e doença arterial coronária. Sugerindo que o estresse oxidativo seria responsável, pela diminuição das células progenitoras endoteliais circulantes e promovendo menor mecanismo de reparo nos locais de injúria vascular. Estudo prévio sugere que a atividade das células progenitoras endoteliais pode ser estimulada com estatina, levando a crer na possibilidade de que a diminuição do risco poder ser parcialmente mediada pelo

restauro da função das células progenitoras endoteliais (VASA *et al*, 2001; MERZ *et al*, 2006).

Ainda há necessidade de maiores estudos para esclarecer como isso pode ser associado à doença cardiovascular no sexo feminino. O que se postula é que o ciclo menstrual promova estímulos para a liberação das células progenitoras endoteliais e daí a menor suscetibilidade à doença aterosclerótica por maior possibilidade de mecanismo de reparo à injúria endotelial. (QUYYUMI, 2006)

Os fatores de risco cardiovascular tradicionais podem ativar alguns processos pró-oxidativos, que reduzem a biodisponibilidade do óxido nítrico como parte da transição de uma função endotelial normal para disfunção (QUYYUMI, 1998). Quase todos os fatores de risco cardiovascular convencionais para aterosclerose estão associados à disfunção endotelial: sedentarismo, obesidade, hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes, resistência à insulina, tabagismo e idade. Daí se conclui que a função vasodilatadora endotelial reflete, sobretudo, a saúde vascular (SHAW *et al*, 2006).

Foi evidenciado, que má reatividade coronária à acetilcolina é um preditor independente de pior prognóstico, sugerindo eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronária epicárdica, e que a resposta microvascular coronária adequada à acetilcolina estaria associada a melhor sobrevida. Esses achados estão no contexto de doença arterial coronária tanto obstrutiva como não obstrutiva e corroboram a hipótese de que disfunção endotelial é importante em ambas às situações no desenvolvimento e na progressão da doença arterial coronária (WIDLANSKY, GOKCE, KEANEY, 2003).

Investigadores do estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) avaliaram a função endotelial com acetilcolina intracoronária em mulheres que realizaram cinecoronariografia. Mais da metade do grupo estudado apresentou disfunção endotelial, considerada forte preditor de eventos cardiovasculares, independentemente dos fatores de risco e da extensão da doença arterial coronária (VON MERING *et al*, 2004).

A disfunção endotelial pode também explicar a dor torácica incomum, frequentemente apresentada pela mulher e que é por nós ainda pouco entendida (SMANIO, 2009; QUYYUMI, 2006).

Algumas hipóteses são sugeridas, como a associação entre perda de proteção estrogênica durante a menopausa e presença de disfunção endotelial com perda da complacência arterial e com alterações da microcirculação, que podem resultar em heterogeneidade de fluxo no sexo feminino. Já é conhecido, também, que a disfunção

endotelial da microcirculação tem o potencial de limitar a perfusão miocárdica (BUGIARDINI, BAIREY, 2005).

### **Nas células musculares lisas**

Manifestações sugerindo alterações na função das células musculares lisas dos vasos são mais frequentes em mulheres quando comparadas aos homens (espasmo coronário, síndrome de Raynaud e enxaqueca), sendo esses fenômenos associados à doença cardiovascular. É descrito que alteração do relaxamento da musculatura lisa seria um marcador de aterosclerose (CLARKSON *et al*, 1996).

Reserva de fluxo coronário atenuada, observada em algumas mulheres do estudo WISE quando submetidas a estímulo com adenosina intracoronária, sugere alteração no relaxamento da musculatura lisa vascular. Alguns fatores de risco (como hipertensão, diabetes e obesidade), mais frequentemente encontrados na mulher na pós-menopausa em comparação aos homens, também estão associados a disfunção vascular, porém em menos de 20% da reserva de fluxo coronário, indicando que outros fatores ainda não identificados também exercem influência na função microvascular (WESSEL, ARANT, MCGORRAY, 2004).

### **Inflamação**

Níveis elevados de marcadores inflamatórios circulantes também têm sido associados à doença cardiovascular. Em 14.719 mulheres aparentemente normais incluídas no estudo *Women's Health Initiative* (WHI) e seguidas por oito anos, valores maiores de proteína C-reativa estiveram associados a um maior risco de eventos cardiovasculares durante o período de seguimento, mesmo após correção da síndrome metabólica (RIDKER *et al*, 2003).

O valor preditivo dos outros marcadores inflamatórios (que não a proteína C-reativa) foi investigado no estudo WISE. Em mais de 700 mulheres que realizaram cateterismo cardíaco, níveis séricos do marcador inflamatório amiloide A estavam elevados. Estas apresentaram mais eventos no seguimento, mesmo após ajustados aos níveis de proteína C-reativa (JOHNSON *et al*, 2004).

### **Características da placa aterosclerótica**

Há diferenças morfológicas na placa de acordo com a idade e o sexo (SALTIKI *et al*, 2008). No sexo feminino, em 60% dos casos, a manifestação inicial de doença arterial coronária é o infarto agudo do miocárdio ou a morte súbita. Em homens e mulheres idosas, a morte súbita se dá por ruptura da placa com quebra da capa fibrosa infiltrada por macrófagos

e linfócitos. Por outro lado, mulheres jovens têm maior tendência à erosão da placa onde a capa fibrosa é ausente no local de erosão, e a íntima, que é exposta, são compostas de substâncias proteoglicanas e células musculares lisas (SHAW *et al*, 2006).

A maior frequência de erosão da placa em mulheres é comparada à maior frequência de ruptura da placa em homens, e isso talvez contribua para a maior mortalidade observada em mulheres jovens quando comparadas com homens na mesma idade (MELLEN, CEFALU, HERRINGTON, 2006).

Ainda, entre os pacientes submetidos a cinecoronariografia de urgência por síndrome coronária aguda, o sexo feminino tem maior prevalência de coronárias normais (sem lesões obstrutivas), promovendo incertezas diagnósticas, indecisão e retardo para a escolha terapêutica (SHAW *et al*, 2006)..

Talvez por esses motivos, em relação às síndromes coronárias agudas e crônicas, a mulher tenha pior prognóstico em relação ao homem. Mulheres jovens com infarto agudo do miocárdio apresentam maior risco potencial de morte, como foi descrito no Registro Nacional de Infarto do Miocárdio-2 (NRMI-2) (ANGEJA *et al*. 2001), em parte pelas comorbidades, pela gravidade do infarto e pelo manuseio clínico diferente. Essa noção de alto risco em mulheres jovens demonstra falta de entendimento sobre as diferenças em sobrevida relacionadas ao sexo (COOPER, SANDLER, BOHLIG, 1999).

### **Manifestação dos sintomas e papel dos hormônios femininos**

Estudo realizado pela American Heart Association (AHA) verificou que apenas 7% das mulheres identificavam a doença cardiovascular como um problema de saúde, a despeito do fato de essa ser a maior causa de morte no sexo feminino (VACARINO *et al*, 1999). Como a doença cardiovascular tem seu aparecimento, em geral, após a menopausa, esse fato estimula a discussão sobre o papel do estrógeno na aterosclerose.

O estrógeno melhora a função endotelial e a menopausa é sabidamente associada à disfunção endotelial coronária, sendo observado que mulheres com disfunção microvascular teriam mais isquemia sem estenoses epicárdicas significativas (ROSANO *et al*, 1996; SAAMAN, CRAWFORD, 1995).

Recentes linhas de evidência indicam que os hormônios sexuais estão relacionados ao desenvolvimento da doença cardiovascular na mulher. Hormônios endógenos e exógenos influenciam a distribuição, o depósito e o metabolismo de gordura, a resistência à insulina, os fatores de coagulação e a inflamação (elevação da proteína C-reativa) (SHAW *et al*, 2006).

Em decorrência das diferenças nos hormônios sexuais, também se observa, no sexo feminino, maior frequência de disfunção vascular na ausência de doença obstrutiva, sendo a manifestação de sintomas mais frequente na mulher (SHAW *et al*, 2006).

Por muitos anos o estrógeno era a única explicação conhecida para a proteção cardiovascular feminina. Essa tese era baseada em estudos realizados em mulheres ooforizadas, quando há perda não apenas de estrógeno, mas também de testosterona e progesterona. Na década de 1960, estudos tentaram avaliar a proteção estrogênica em indivíduos do sexo masculino considerados de alto risco para evento cardiovascular. Entretanto, por não se ter estabelecido a dose adequada, muitos desenvolveram ginecomastia, impotência e fenômenos tromboembólicos, sendo o estudo interrompido precocemente. Nos vinte anos que se seguiram, estudos demonstram menor risco cardiovascular em mulheres fazendo reposição hormonal, comprovando, principalmente, a associação entre estrógeno e elevação do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (REDBERG, 2006; BARRET-CONOR, 2009).

A apresentação clínica dos sintomas/sinais de doença arterial coronária é mais complexa e multifatorial no sexo feminino. Evidências sugerem que estratificação de risco adicional (marcadores inflamatórios e evidência de isquemia) pode ter maior importância no sexo feminino. E talvez essa seja a direção futura na investigação diagnóstica da mulher (SMANIO, 2009).

### **Fatores de risco para doença arterial coronária**

Observa-se também substancial variabilidade relacionada ao sexo na prevalência de eventos cardiovasculares e sobrevida associada aos fatores de risco cardiovascular tradicionais (SMANIO, 2009; QUYYUMI, 2006)

Mesmo que as taxas de hipertensão e tabagismo sejam maiores nos homens, mulheres idosas com hipertensão e jovens mulheres tabagistas estão em maior risco para DAC. Tabagismo promove elevação da inflamação, trombose e oxidação do LDL-colesterol, corroborando a hipótese de associação entre tabagismo e aumento do estresse oxidativo como ligação potencial com doença arterial coronária. O índice de mortalidade entre mulheres tabagistas também é mais elevado (SMANIO, 2009; MERZ *et al*, 2006; QUYYUMI, 2006).

Além disso, as diferenças relacionadas ao sexo nos valores de HDL diminuem com a idade. Os valores de HDL-colesterol declinam nos homens geralmente na puberdade e são mais baixos que nas mulheres em todas as idades. Na menopausa, as mulheres experimentam declínio discreto. Hipertrigliceridemia é também um fator de risco mais

importante nas mulheres em comparação aos homens. Meta-análise de 17 estudos (46.413 homens e 10.864 mulheres) revelou que o risco relativo de doença arterial coronária para a hipertrigliceridemia era elevado, sendo de 32% para os homens e de 76% para as mulheres (HOKANSON, AUSTIN, 1996).

Mesmo que diabéticas jovens (< 45 anos) tenham baixa prevalência de aterosclerose, a mortalidade cardiovascular é maior em mulheres diabéticas que em homens diabéticos. Parece que diabetes elimina a vantagem feminina de baixa prevalência de doença arterial coronária (SMANIO, 2009).

As mulheres passam cerca de um terço de suas vidas na menopausa. Nesse período, em geral, observa-se perda da capacidade funcional, em comparação com os homens. Essa perda da capacidade funcional contribui para ganho de peso, resistência à insulina e hipertensão arterial. Além disso, a perda de estrógeno ovariano durante a menopausa está associada à distribuição androide com deposição de gordura abdominal, o que está mais associado a aumento do risco cardiovascular (SMANIO, 2009). O risco de eventos cardiovasculares aumenta especialmente em mulheres com obesidade central, em decorrência da concomitância com outros fatores de risco presentes com frequência em mulheres obesas, destacando-se aumento da pressão arterial, resistência à insulina e dislipidemias, componentes da síndrome metabólica. Além dos efeitos metabólicos, a menopausa pode também contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose, que favorece ainda mais a disfunção endotelial (NABEL *et al*, 2004).

Na verdade, recente evidência do estudo WISE sugere que nem o índice de massa corporal elevado nem a obesidade abdominal estão associados à doença arterial coronária obstrutiva ou a eventos adversos após ajustados para outros fatores de risco ( $p = 0,05$  a  $0,88$ ) (OLSON *et al*, 2003). Parece que as alterações metabólicas (resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade abdominal) associadas à obesidade é que seriam as responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular. Sabe-se, ainda, que mulheres com síndrome metabólica possuem maior prevalência de doença subclínica e são consideradas de risco intermediário de mortalidade cardiovascular quando comparadas àquelas com índices glicêmicos normais (GIERACH *et al.*, 2006).

## **4 CAPÍTULO I**

# **AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

(a ser submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia)

QUALIS B1

FATOR DE IMPACTO VARIANDO ENTRE 1,1 E 1,3 DE ACORDO COM A  
THOMPSON REUTERS

## **Avaliação da Doença Arterial Coronariana e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres na Pré e Pós-Menopausa.**

*Assessment of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Risk Factors in Women in Pre- and Post-Menopause.*

Márcio Mesquita Barbosa<sup>1</sup>; José Albuquerque de Figueiredo Neto<sup>2</sup>, Antônio Augusto Moura da Silva<sup>2</sup>; Marcelo Mesquita Barbosa<sup>3</sup>; José Bonifácio Barbosa<sup>4</sup>; Joseildes Castelo Branco Souza<sup>5</sup>; Laura Fernandes Coelho<sup>6</sup>

*Serviço de Hemodinâmica do HUUFMA – Mestre em Ciências da Saúde pela UFMA<sup>1</sup>; Professor Adjunto do Departamento de Medicina<sup>2</sup>; Departamento de Saúde Pública<sup>3</sup>; Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva<sup>4</sup>; Enfermeira do Laboratório de Hemodinâmica do HUUFMA<sup>5</sup>; Acadêmica de Medicina<sup>6</sup> - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil*

### **Resumo**

**Fundamento:** As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito em mulheres nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, com taxas crescentes após a menopausa, entretanto, essa relação ainda é incerta.

**Objetivo:** verificar a diferença na prevalência de doença arterial coronariana entre mulheres na pré e na pós-menopausa submetidas à angiocoronariografia no Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, bem como avaliar a presença dos fatores de risco cardiovasculares: diabetes, hipertensão, tabagismo, obesidade e dislipidemia nesses dois grupos.

**Métodos:** estudo transversal e analítico, que inicialmente avaliou 643 mulheres submetidas à angiocoronariografia no período de maio de 2010 a abril de 2011. Os dados foram avaliados por estatística descritiva e posteriormente comparativamente com o teste do qui-quadrado. Os fatores de risco foram avaliados pelo modelo de regressão de Poisson.

**Resultados:** Entre as 460 mulheres incluídas, 101 (21,97%) se encontravam na pré-menopausa e 359 (78,1%) na pós-menopausa, sendo a média de idade do primeiro grupo  $47,6 \pm 6,9$  anos, enquanto do segundo grupo foi de  $64,9 \pm 10,4$  anos. Diabetes e hipertensão arterial sistêmica foram mais prevalentes na pós-menopausa, enquanto tabagismo foi mais prevalente na pré-menopausa. A prevalência de DAC foi maior nas pacientes na pós-menopausa, neste grupo a doença foi mais extensa e com grau de obstrução maior. A análise multivariada demonstrou que o avançar da idade esteve associado ao aumento do risco de doença arterial coronariana ( $p < 0,05$ ) e não a menopausa em si.

**Conclusão:** Na amostra estudada, a idade foi o único fator independente para o aumento do risco da doença arterial coronariana.

**Palavras-chave:** Menopausa, Doença Arterial Coronariana, Fatores de Risco.

## **Abstract**

**Background:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death in women in developed countries, with rates increasing after menopause, however, this relationship is still uncertain.

**Objectives:** Investigate the difference in the prevalence of coronary heart disease among women in pre and postmenopausal women undergoing coronary angiography at the University Hospital Presidente Dutra of Federal University of Maranhão, as well as evaluating the presence of cardiovascular risk factors: diabetes, hypertension, smoking, obesity and dyslipidemia in these two groups.

**Methods:** developed an analytical cross-sectional study, which initially evaluated 643 women who underwent coronary angiography between May 2010 and April 2011. Data were analyzed with descriptive statistics and then compared with the chi-square test. Risk factors were assessed by Poisson regression model.

**Results:** Among the 460 women studied, 101 (21.97%) were premenopausal and 359 (78.1%) postmenopausal, with a mean age of the first group was  $47.6 \pm 6.9$  years, while the second group was  $64.9 \pm 10.4$  years. Diabetes and hypertension were more prevalent in postmenopausal women, whereas smoking was more prevalent in premenopausal women. CAD prevalence was higher in postmenopausal patients, the disease in this group was more extensive and have a most degree of obstruction. Multivariate analysis showed that older age was associated in a statistically significant increased risk of coronary artery disease and not the menopause itself.

**Conclusion:** In this sample, age was the only independent factor for the increased risk of coronary artery disease.

**Keywords:** Menopause, Coronary Artery Disease, Risk Factors.

**Correspondência:** Márcio Mesquita Barbosa

Universidade Federal do Maranhão

Avenida Barão de Itapary, nº 227 – Centro

São Luís-MA – CEP: 65020-070

[m.barboza@uol.com.br](mailto:m.barboza@uol.com.br)

## Introdução

A doença cardiovascular representa um dos principais problemas de saúde pública no mundo moderno. Atualmente constitui a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, estima-se um milhão de mortes a cada ano por doenças cardiovasculares, sendo a doença coronariana aguda responsável direta por metade dessas mortes<sup>1,2</sup>.

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de óbito em mulheres nos países desenvolvidos, estimando-se mais de 400.000 óbitos/ano. A incidência de DAC em mulheres em relação aos homens varia de acordo com a fase da vida, ocorrendo aproximadamente 10 anos mais tarde que em homens até a menopausa. Após tal período, as taxas de DAC igualam-se as do sexo masculino<sup>3</sup>.

Segundo o DATASUS, em 2009 as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 29% dos óbitos, sendo a principal causa de mortalidade nacional. Quando analisados pacientes do sexo feminino, a taxa de mortalidade neste mesmo ano foi de 32,2%<sup>4</sup>.

Existem controvérsias se a menopausa aumenta o risco de DAC independente da idade. Alguns estudos têm demonstrado um aumento do risco da DAC após a menopausa, enquanto outros não conseguiram demonstrar esta relação<sup>5,6</sup>. O estudo de Framingham encontrou um aumento de quatro vezes da DAC em dez anos de seguimento após a menopausa natural<sup>5</sup>. Menopausa precoce induzida cirurgicamente esteve relacionada ao aumento do risco para DAC<sup>6</sup>.

Ainda que a questão se a menopausa natural é um fator de risco independente para DAC não esteja respondida, torna-se muito difícil realizar estudos que possam separar os efeitos do processo de envelhecimento da menopausa. Ajustes estatísticos para a idade e peso corporal em estudos longitudinais podem ter diminuído a influencia de outros fatores e terem subestimado a deficiência de estrógeno no risco de DAC<sup>5</sup>.

As mulheres desenvolvem a DAC em geral dez anos mais tarde que os homens, com acentuado aumento após a menopausa, o que induz à hipótese de que mudanças hormonais nesse período favoreçam o aumento do risco cardiovascular<sup>7</sup>.

Além da menopausa, outros fatores de risco para doença cardiovascular são listados, tais como hipertensão arterial (HA), dislipidemias, diabetes melito (DM), obesidade, sedentarismo, tabagismo e antecedentes familiares de infarto do miocárdio<sup>8,9</sup>. As concentrações séricas de triglicérides, colesterol total, LDL e lipoproteína(a) aumentam rapidamente após seis meses da parada da menstruação, enquanto as concentrações de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein* - HDL) diminuem gradualmente<sup>10</sup>.

O objetivo deste foi verificar se há diferença na prevalência de doença arterial coronariana entre mulheres na pré e na pós-menopausa, bem como avaliar a presença dos fatores de risco cardiovasculares: diabetes, hipertensão, tabagismo, obesidade e dislipidemia nesses dois grupos.

## **Métodos**

### **Tipo de Estudo**

Estudo transversal analítico.

### **Cálculo Amostral**

Foram incluídas no estudo as mulheres adultas, atendidas consecutivamente no serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra, submetidas à angiografia coronariana no período de maio de 2010 à abril de 2011. Assumindo-se que a prevalência de DAC dobra após a menopausa e usando-se o nível de significância alpha 0,05, com poder de 90%, o cálculo da amostra indicou 85 pacientes em cada grupo.

### **Local da pesquisa**

O estudo foi realizado no Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão.

### **CrITÉRIOS de inclusão**

Todas as mulheres com indicação de cineangiocoronariografia por suspeita de isquemia miocárdica, atendidas no referido serviço, durante o período do estudo, após consentimento livre e esclarecido.

### **CrITÉRIOS de não inclusão**

- Pacientes encaminhadas à coronariografia por outras indicações que não suspeita de isquemia miocárdica.
- Pacientes com história de revascularização miocárdica cirúrgica ou por angioplastia transluminal percutânea.
- Pacientes submetidas à coronariografia de urgência.

## Coleta de dados

Após a concordância da paciente em participar do estudo, esta foi convidada a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido para sua participação no mesmo.

A coleta de dados foi realizada no serviço de hemodinâmica, por meio de levantamento de dados socioeconômicos e de saúde, utilizando-se Ficha-Protocolo onde constavam dados de identificação como idade, sexo, cor, profissão, tipo de trabalho realizado, assim como dados referentes aos antecedentes pessoais e familiares, quanto à existência de comorbidades como Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes, Doença Coronariana, Acidente Vascular Encefálico. Foram obtidas ainda informações quanto a hábitos sociais e de vida como prática de atividades físicas regulares e hábito de tabagismo, e etilismo. Em seguida, realizado exame físico, medida da pressão arterial e obtenção de medidas antropométricas, além de outros dados incluídos no protocolo de pesquisa.

Os fatores de risco avaliados nesse estudo foram: diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo e dislipidemia.

A pressão arterial (PA) foi aferida no braço não dominante com esfigmomanômetro de mercúrio, com precisão de 2 mmHg, com o indivíduo sentado e em repouso de, pelo menos, 5 minutos e após esvaziamento vesical. Braçadeira apropriada para obesos foi usada quando necessário. Todas as medidas antropométricas foram feitas por uma única pessoa ao longo de todo o projeto. O peso corporal foi obtido em balança eletrônica (precisão de 0,1 kg) com a bexiga vazia e com o indivíduo portando apenas roupas íntimas. A estatura foi obtida em estadiômetro de parede com o indivíduo descalço e com precisão de 0,5 cm. Desta forma, foi calculado o índice de massa corporal ( $IMC = \text{Peso}/\text{Estatura}^2$ ), conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação do estado nutricional conforme as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>11</sup>. Foram utilizados os seguintes pontos de corte para a classificação dos indivíduos quanto ao IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): baixo peso ( $IMC < 18$ ); normal  $\geq 18,5$  e  $< 25$ ; pré-obesidade  $\geq 25$  e  $< 30$  e obesidade  $\geq 30$ <sup>12</sup>.

Os exames bioquímicos foram realizados no Hospital Universitário Presidente Dutra e fazem parte da rotina de avaliação médica antes da solicitação do cateterismo.

As cineangiocoronariografias foram realizadas pelos médicos da equipe de hemodinâmica do HUPD. A análise das cineangiocoronariografias foi realizada pelo pesquisador, e sem conhecimento prévio das condições clínicas dos pacientes.

Após essa análise os pacientes foram classificados como uni arterial ou multiarterial conforme a presença de obstrução dos vasos epicárdicos maiores. Em relação a gravidade da

doença foram classificadas da seguinte maneira: discreta/leve < 30%; moderada 30-60% e grave > 60%<sup>13</sup>.

As pacientes foram classificadas em pré-menopausa, quando sua última menstruação ocorreu há menos de um ano; menopausa recente, aquela que ocorreu há menos de cinco anos; menopausa tardia, de cinco a dez anos e menopausa muito tardia maior que dez anos<sup>14</sup>.

Foram consideradas hipertensas aquelas pacientes que já tenham diagnóstico de HAS ou as que não se diziam hipertensas, porém usavam anti-hipertensivos conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>15</sup>.

Diabéticas foram aquelas com diagnóstico prévio de diabetes, em tratamento com medicação ou com o achado de glicemia em jejum  $\geq$  126 mg/dl, conforme consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia<sup>12</sup>.

Dislipidemia foi classificada como: hiperlipidemia isolada (LDL colesterol maior ou igual a 160mg/dl), hipertrigliceridemia isolada (triglicérides maior ou igual a 150mg/dl), hiperlipidemia mista (ambos LDL colesterol e triglicérides aumentados) e baixo HDL (HDL colesterol menor que 50 mg/dl)<sup>16</sup>.

### **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas através da utilização do programa SPSS for Windows, versão 10.0.1 (1999). As médias foram comparadas utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes. Para análise das diferenças de proporções foi utilizado o teste do qui quadrado ( $\chi^2$ ). O nível de significância para todos os testes foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$ . Para as variáveis que não apresentaram uma distribuição normal, foi aplicada a transformação logarítmica (normalidade dos dados) para a realização do teste t para amostras independentes.

A avaliação da associação entre os fatores de risco estudados e a gravidade e extensão da doença arterial coronariana foi realizada pelo modelo de regressão de Poisson<sup>16</sup>. Foram calculadas as razões de prevalência pelo método robusto e seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

Todas as variáveis que apresentarem  $p < 0,20$  na análise não ajustada foram selecionadas para a análise multivariável. Na análise ajustada foi utilizado o método de seleção de variáveis por passos (stepwise) com eliminação retrógrada. Ficaram no modelo final apenas aquelas variáveis associadas a um valor de  $P < 0,10$ .

## Aspectos éticos

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Parecer 187/10, protocolo 006410/2009-00, sendo a coleta dos dados iniciado somente após a aprovação do mesmo. Todas as pacientes que concordaram participar do trabalho assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para utilização dos dados obtidos.

## Resultados

No período de maio 2010 a abril 2011, 643 mulheres foram submetidas ao cateterismo cardíaco, destas, 183 não foram incluídas, 41 por serem pacientes com diagnóstico de doença valvar, 12 por tratar-se de pacientes portadoras de cardiopatia congênita, 59 por terem sido submetidas à cirurgia cardíaca prévia e 71 mulheres por terem se submetido à angioplastia coronariana.

Entre as 460 mulheres incluídas no estudo, 101(21,96%) estavam na pré-menopausa enquanto que 359 estavam na pós-menopausa (78,04%). A média de idade do grupo pré-menopausa foi de  $47,6 \pm 6,9$  anos, enquanto do grupo pós-menopausa foi de  $64,9 \pm 10,4$  anos, havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Dados demográficos do grupo estudado estão expostos na Tabela 1.

Quanto aos fatores de risco clássicos para doença coronariana, houve diferença estatística na taxa de prevalência de diabetes e hipertensão arterial sistêmica entre a pré-menopausa e a pós-menopausa independente do tempo de menopausa. Tabagismo foi significativamente mais prevalente nas mulheres na pré-menopausa. Não houve diferença entre os grupos em relação à obesidade e dislipidemia (Tabela 2).

Quanto ao tipo de dislipidemia, apenas o tipo baixo HDL apresentou diferença estatística, sendo mais comum na pré-menopausa (Tabela 3).

Quando comparadas com as mulheres na pré-menopausa, a prevalência de DAC foi maior nas pacientes na pós-menopausa, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Não houve diferença entre os grupos de pós-menopausa (Figura 1).

A doença arterial coronariana grave e mais extensa foi mais prevalente em mulheres após menopausa, ou menopausadas. (Figuras 2 e 3).

Pacientes diabéticas apresentaram maior prevalência de DAC (48,23% versus 37,39%), o mesmo acontecendo entre aquelas com hipertensão (45,33% versus 33,64%), enquanto que naquelas pacientes obesas, tabagistas e dislipidêmicas não houve diferença na prevalência de doença coronariana (Figura 4).

Na análise univariada, idade acima de 55 anos, mulheres com mais de 10 anos de menopausa, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia estiveram associadas ao aumento de risco de DAC (Tabela 4).

Entretanto após análise multivariada o único fator de aumento de risco de DAC isoladamente foi à idade maior que 55 anos (Tabela 5).

## **Discussão**

O presente estudo mostra aumento significativo na prevalência de doença arterial coronariana (DAC) em mulheres na pós-menopausa quando comparadas àquelas na pré-menopausa. O primeiro estudo a mostrar estas diferenças, foi o estudo de Framingham<sup>17,18</sup>.

Mais recentemente, Gierach e cols. e Dou Ke-Fei e cols, também mostraram aumento na prevalência de DAC em mulheres na pós-menopausa<sup>19,20</sup>.

Mudanças na estrutura vascular, na função endotelial e na incidência de fatores de risco podem estar associadas a este maior risco<sup>21</sup>.

Em estudo prospectivo realizado na Pensilvânia (EUA) em 1989, Matthews e cols, avaliaram o risco cardiovascular em 541 mulheres saudáveis inicialmente na pré-menopausa, e, após acompanhamento por cinco anos, encontraram um aumento significativo do LDL-c, associado à níveis decrescentes de HDL-c<sup>22</sup>. Derby e cols. no estudo SWAN, mostraram que há um pico nos níveis de HDL colesterol na pós menopausa recente porem essas mudanças parecem ser transitórias, por outro lado os níveis de LDL colesterol aumentam apos cerca de 1 ano de pós-menopausa independente da idade, etnia ou peso da paciente<sup>23</sup>.

Quanto ao perfil lipídico, recentemente em 2011, Woodart e cols., ao avaliarem 540 mulheres de um estudo norte-americano multicêntrico e longitudinal encontraram média de HDL-c mais baixa no grupo pré-menopausa, porém tal grupo apresentou menores níveis de calcificação de artérias coronárias e de placas em artérias carótidas quando comparado ao grupo pós-menopausa. Os autores, então sugeriram que apesar do aumento quantitativo do HDL-c na pós-menopausa, possivelmente há uma disfunção qualitativa, diminuindo o efeito protetor dessa fração do colesterol em longo prazo<sup>14</sup>.

Resultados deste estudo corroboram os achados do estudo de Woodart e cols., uma vez que mulheres na pré-menopausa apresentavam níveis de HDL-c mais baixos do que as mulheres no pós-menopausa<sup>14</sup>. Os outros tipos de dislipidemia (hiperlipidemia isolada, hipertrigliceridemia isolada e hiperlipidemia mista), por sua vez, não estiveram associados à diferença de prevalência da DAC entre os grupos.

Gierach e cols. (2006), não encontraram diferenças em relação aos fatores de risco cardiovasculares entre mulheres na pré e pós menopausa, e tabagismo atual foi a única variável com maior prevalência nas mulheres na pré-menopausa<sup>19</sup>. Neste estudo, tabagismo também foi mais prevalente na pré-menopausa, enquanto que a diabetes e hipertensão, foram mais prevalentes na pós-menopausa. Mulheres mais jovens têm tendência de fumar mais, mesmo sabendo que este hábito aumenta o risco de DAC. Não houve aumento na prevalência desta doença em mulheres tabagistas na pré-menopausa, provavelmente pelo baixo número de mulheres neste grupo com DAC.

DOU Ke-fei e cols., mostraram em trabalho semelhante com mais de 1800 mulheres, sendo cerca de 1200 delas na pós-menopausa, que a prevalência de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia eram significativamente maior em mulheres na pós-menopausa<sup>20</sup>. As mudanças na distribuição da gordura corporal, assim como no papel da insulina na mulher após a perda do estrógeno são provavelmente responsáveis pelo aumento da obesidade, dislipidemia e diabetes na pós-menopausa<sup>21,24,25</sup>, o presente trabalho não demonstrou aumento da obesidade na pós-menopausa, talvez por tratar de população pobre, de um estado pobre, sem acesso à alimentação adequada.

Em 2001, Saltiki e cols., estudaram em 180 mulheres na Grécia, a associação entre diabetes e o grau de acometimento coronariano e mostraram que pacientes diabéticas tem maior prevalência de doença coronariana acometendo múltiplos vasos, independentemente de outros fatores predisponentes<sup>26</sup>. Em nosso estudo, tal associação também foi verdadeira, uma vez que entre as pacientes com lesão de múltiplos vasos, 63,3% eram diabéticas. Mellen e cols., também encontraram resultados semelhantes ao avaliar 309 mulheres norte-americanas, com a diferença que foram incluídas apenas pacientes na pós- menopausa<sup>27</sup>. Como se trata de grupos de pacientes de alto risco, com alta prevalência dos fatores de risco como HAS não foi possível associar este fator como preditor de risco independente de DAC, já que no grupo sem DAC a prevalência de HAS também foi muito alta.

Este trabalho mostrou também que mulheres na pós-menopausa tem maior prevalência de doença em múltiplos vasos e com maior prevalência também de doença coronariana grave, esses achados são semelhantes ao estudo chinês realizado por Dou Ke-fei e cols., o qual mostrou maior prevalência de doença de três vasos nas mulheres na pós- menopausa enquanto que na pré-menopausa as mulheres tem maior prevalência de doença uniarterial<sup>20</sup>. A maior prevalência de fatores de risco na pós-menopausa, principalmente HAS e DM, pode ter colaborado com o aumento da incidência de lesões mais graves e em mais vasos, alterações na

parede do vaso e nas células musculares lisas das diabéticas, levam a diminuição do calibre dos mesmos, como também, à maior predisposição de aterosclerose coronária<sup>21</sup>.

Podemos também notar a alta prevalência de cineangiocoronariografias normais mesmo neste grupo de alto risco (77,3% na pré e 51,5% na pós-menopausa). Estes achados levam a discussão sobre as indicações do exame, o que em parte pode ser explicado pela dificuldade de realização de exames de avaliação não invasivos para o diagnóstico de DAC. Em muitos serviços, o acesso a um serviço de hemodinâmica é mais rápido do que a realização de um teste ergométrico ou cintilografia miocárdica, o que induz a uma utilização inadequada do método.

Apesar de sabermos as diferenças entre a fisiopatologia, sinais e sintomas da doença coronariana entre homens e mulheres, mais estudos necessitam ser feitos no sentido de identificarmos melhor e mais precocemente esta doença no sexo feminino.

Entre as limitações deste estudo destacamos o uso de uma amostra de conveniência, teoricamente em pacientes de alto risco cardiovascular para terem indicação de cineangiocoronariografia, ainda que um percentual elevado apresentassem exames normais.

A sua relevância é que ele vem preencher uma lacuna do conhecimento da prevalência e características da DAC no sexo feminino em nosso meio, quando sabemos ser a DAC a principal causa de mortalidade nas mulheres em nosso país.

## **Conclusão**

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

Embora a prevalência de DAC tenha sido maior nas mulheres pós-menopausa quando comparada à pré-menopausa, a idade foi o fator independente para o aumento do risco de DAC na amostra estudada.

Mulheres na pós-menopausa eram mais hipertensas e diabéticas, enquanto que as na pré-menopausa fumavam mais.

A DAC foi mais grave e mais extensa nas mulheres menopausadas, independente do tempo de menopausa.

**Potencial Conflito de Interesses**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

**Fontes de Financiamento**

O presente estudo foi realizado com recursos dos pesquisadores.

**Vinculação Acadêmica**

Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão.

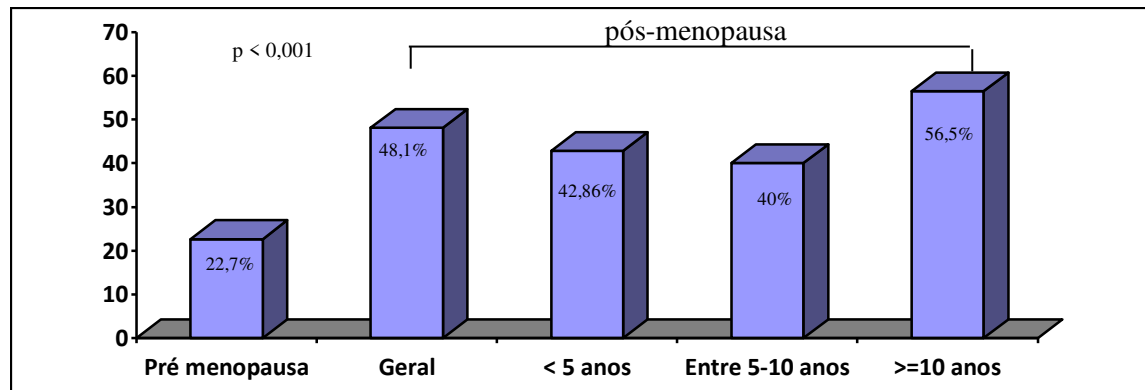


Fig. 1: Prevalência e distribuição da obstrução coronariana de acordo com o *status* menopausal e o tempo de menopausa em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

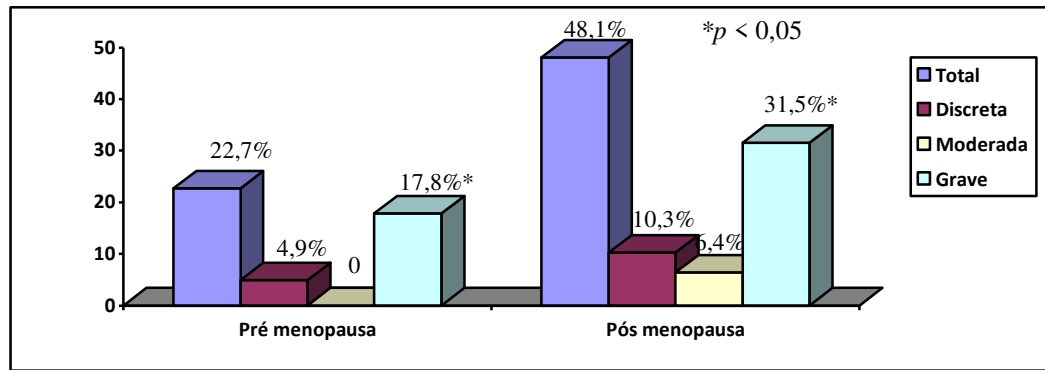


Fig. 2. Gravidade da DAC de acordo com o *status* menopausal e grau obstrução coronária em mulheres submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

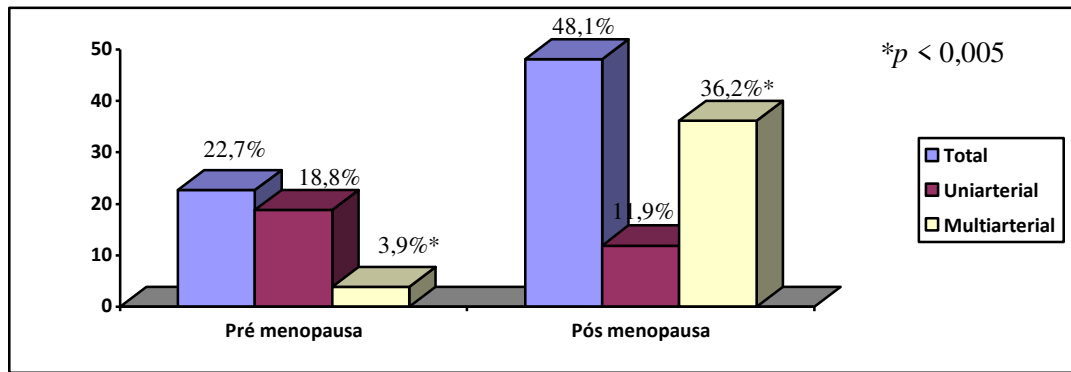


Fig. 3. Extensão da doença arterial coronariana de acordo com o *status* menopausal e o número de vasos acometidos em mulheres submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

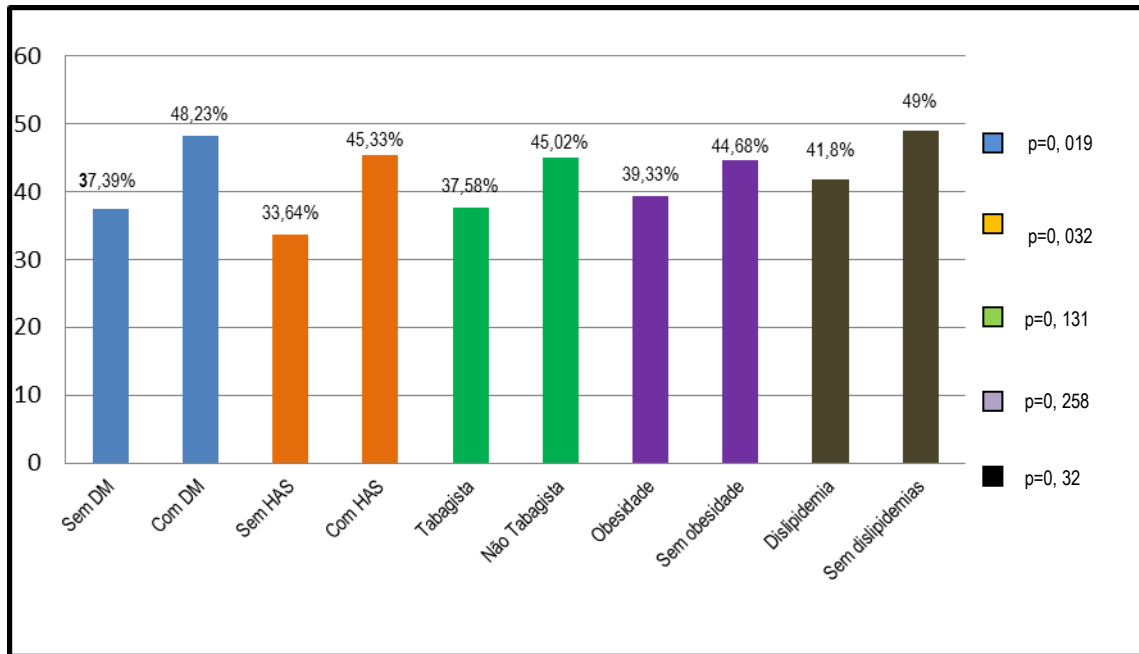


Fig. 4: Relação entre fatores de risco cardiovascular e doença arterial coronariana em pacientes submetidas a cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas de acordo com o *status* menopausal em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

|                                      | <b>Pré-menopausa</b> | <b>Pós-menopausa</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| <b>Status menopausal (%)</b>         | 101 (21,9)           | 359 (78,1)           |          |
| <b>Idade média em anos*</b>          | 47,6 ( $\pm$ 6,9)    | 64,9 ( $\pm$ 10,4)   | < 0,05   |
| <b>Escolaridade (anos de estudo)</b> |                      |                      |          |
| (%)                                  |                      |                      |          |
| Analfabeta                           | 5 (5)                | 91 (25,3)            | < 0,05   |
| Alfabetizada                         | 16 (15,8)            | 41 (11,5)            | > 0,05   |
| Ensino Fundamental                   | 33 (32,7)            | 141 (39,2)           | > 0,05   |
| Ensino Médio                         | 28 (27,7)            | 60 (16,7)            | > 0,05   |
| Ensino Superior                      | 19 (18,8)            | 26 (7,3)             | > 0,05   |
| <b>Estado Civil (%)</b>              |                      |                      |          |
| Solteira                             | 19 (18,8)            | 64 (17,8)            | > 0,05   |
| Casada / União estável               | 77 (76,4)            | 182 (50,7)           | < 0,05   |
| Viúvo                                | 1 (0,9)              | 6 (1,7)              | > 0,05   |
| Outro                                | 4 (3,9)              | 107 (29,8)           | > 0,05   |
| <b>Classificação do IMC (%)</b>      |                      |                      |          |
| Baixo peso                           | 1 (1)                | 5 (1,4)              | > 0,05   |
| Peso normal                          | 19 (18,8)            | 71 (19,8)            | > 0,05   |
| Sobrepeso                            | 39(38,6)             | 147 (40,8)           | > 0,05   |
| Obesidade                            | 42 (41,6)            | 136 (38,0)           | > 0,05   |

\* p < 0,05 IMC

Tabela 2. Prevalência dos fatores de risco cardiovascular de acordo com o *status* menopausal em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

|                                 | <b>Pré-<br/>menopausa<br/>(%)</b> | <b>Pós-<br/>menopausa<br/>(%)</b> | <b>Menopausa &lt;<br/>5 anos (%)</b> | <b>Menopausa entre<br/>5-10 anos (%)</b> | <b>Menopausa<br/>≥ 10 anos<br/>(%)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| <b>Diabetes</b><br>(n=226)      | 42,6                              | 51                                | 53,57                                | 46,67                                    | 54,88                                  | p<0,05   |
| <b>Hipertensão</b><br>(n=353)   | 75,25                             | 77,2                              | 75                                   | 78,52                                    | 76,79                                  | p<0,05   |
| <b>Tabagismo</b><br>(n =149)    | 44,55                             | 29                                | 42,86                                | 28,89                                    | 24,4                                   | p<0,05   |
| <b>Obesidade</b><br>(n=178)     | 41,58                             | 38                                | 55,36                                | 33,33                                    | 35,71                                  | p>0,05   |
| <b>Dislipidemia</b><br>(n= 409) | 94,1                              | 87,5                              | 98,2                                 | 83                                       | 87,5                                   | p>0,05   |

Tabela 3. Distribuição dos tipos de dislipidemia de acordo com o *status* menopausal em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

|                                             | <b>Pré-menopausa<br/>(n=101) %</b> | <b>Pós-menopausa<br/>(n=359) %</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Hipercolesterolemia isolada (n=161)</b>  | 32,7                               | 35,7                               | p>0,05   |
| <b>Hipertrigliceridemia isolada (n=281)</b> | 62,4                               | 60,7                               | p>0,05   |
| <b>Hiperlipidemia mista (n=116)</b>         | 23,8                               | 25,6                               | p>0,05   |
| <b>HDL-C baixo (n=336)</b>                  | 81,2                               | 70,8                               | P<0,05   |

Tabela 4: Análise univariada de fatores de risco associados a DAC em pacientes submetidas à cineangiografias no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

|                                                   | <b>IRR</b> | <b>IC 95%</b> |          |
|---------------------------------------------------|------------|---------------|----------|
| <b>Faixa etária</b>                               |            |               |          |
| 51 a 55 anos                                      | 1.05       | 0,6 - 1,84    | p > 0,05 |
| > 55 anos                                         | 2.25       | 1,52 - 3,32   | p < 0,05 |
| <b>Menopausa</b>                                  |            |               |          |
| < 5 anos                                          | 1.88       | 1.17 – 3.01   | P > 0,05 |
| Entre 5 – 10 anos                                 | 1.75       | 1.16 – 2.65   | p > 0,05 |
| > 10 anos                                         | 2.48       | 1.69 – 3.64   | p < 0,05 |
| <b>Diabetes</b>                                   | 1.28       | 1.04 - 1.59   | p < 0,05 |
| <b>Hipertensão</b>                                | 1.34       | 1.00 - 1.80   | p < 0,05 |
| <b>Tabagismo</b>                                  | 0.83       | 0.65 - 1.06   | p > 0,05 |
| <b>Obesidade</b>                                  | 0.88       | 0.7 - 1.1     | p > 0,05 |
| <b>Dislipidemia</b>                               | 1.26       | 1.009 -1.57   | p < 0,05 |
| IRR – Risco Relativo; IC – Intervalo de Confiança |            |               |          |

Tabela 5: Análise multivariada da DAC ajustada por faixa etária em pacientes submetidas à cineangiocoronariografia no HUPD 2010/2011. São Luís – MA

|                                                   | IRR  | IC 95%      |          |
|---------------------------------------------------|------|-------------|----------|
| <b>Faixa etária</b>                               |      |             |          |
| 51 a 55 anos                                      | 1.05 | 0.55 – 2.00 | p > 0,05 |
| > 55 anos                                         | 2.26 | 1.43 – 3.57 | p < 0,05 |
| <b>Menopausa</b>                                  |      |             |          |
| < 5 anos                                          | 1.51 | 0.93 - 2.45 | p > 0,05 |
| Entre 5 e 10 anos                                 | 1.31 | 0.83 – 2.08 | p > 0,05 |
| > 10 anos                                         | 1.48 | 0.87 – 2.53 | p > 0,05 |
| IRR – Risco Relativo; IC – Intervalo de Confiança |      |             |          |

## Referências

1. NOBRE, C.V.S. Jr. Tratado de Cardiologia da SOCESP. Ed. Manole, 2005.
2. GODOY-MATOS, A. et al. I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol. v.84, suppl.1, abr. 2005.
3. ROGER, V.L. et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. v. 123, p. e18–e209, 2011.
4. BRASIL. Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria Executiva. Datasus [acesso em out. 2011]. Sistema de informações hospitalares do SUS. Mortalidade hospitalar do SUS-por local de residência-Brasil. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
5. KANNEL, W.B.; LEVY, D. Menopause, hormones, and cardiovascular vulnerability in women. Arch Intern Med. v. 164, n. 5, p. 479-481, 2004.
6. DUDA, R.B. et al. Results of the Women's Health Study of Accra: Assessment of blood pressure in urban women. Int J Cardiol. v. 117, n. 1, p. 115-122, 2007.
7. STRAMBA-BADIALE, M, et al.. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. v. 27, p. 994-1005, 2006.
8. ALEXANDRE, E.R.G. et al. Prevalence of classic risk factors in climacteric women with coronary artery disease. Program and abstract book of 11th Annual Meeting. NAMS 2000.
9. ALEXANDRE, E.R.G. et al. Correlation between clinical symptoms and angiographic findings in climacteric women with coronary artery disease. Abstract Book. 4th International Symposium Women's Health and Menopause. Washington, DC, May 19-23; 2001.
10. DE ALOYSIO, D. et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. Atherosclerosis. v. 147, p. 147-153, 1999.
11. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1):1-51.
12. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes: diagnóstico e classificação do diabetes melitos do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2009
13. MATTOS LA. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista. (II Edição – 2008). Arq Bras Cardiol. 2008;91(4):supl.1,1-58.
14. WOODARD, GA, et al. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. Menopause. 2011;18:376 –88.

15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007;88(supl 1):1-19.
16. BARROS, AJD; HIRAKATA, VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Medical Research Methodology. 2003;3:1-13.
17. GORDON, T et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1978;89(2):157-61.
18. KANNEL, WB et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med. 1976;85(4):447-52.
19. GIERACH, GL et al. Hypertension, Menopause, and Coronary Artery Disease Risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. JACC. 2006;47(3):50S–58S.
20. DOU Ke-fei et al. Clinical an angiographic characteristics of premenopausal women with coronary artery disease. Clin Med J. 2008;121(23):2392-96.
21. MATTHEWS, KA et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 1989;321:641–46.
22. SMANIO, PEP. Fisiologia do sistema cardiovascular: o gênero feminino importa?. RSCESP. 2009;19(4):466-73.
23. DERBY, CA. et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol. 2009;169:1352-61.
24. LOVEJOY, JC. The menopause and obesity. Prim Care. 2003;(30):317-25.
25. SALTIKI, K et al. Severity of coronary artery disease in postmenopausal diabetic women. Hormones (Athens). v. 7, p. 148-155, 2008.
26. MELLEN, P. et al. Diabetes, the metabolic syndrome, and angiographic progression of coronary artery disease in postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:189 –93.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Trata-se de estudo único em nosso meio, tanto no Maranhão como no Brasil, podendo o mesmo alertar para melhor avaliação das doenças coronárias em mulheres, visto que as mesmas continuam morrendo desta enfermidade a despeito dos avanços da cardiologia moderna.

A principal limitação do presente estudo é que ele foi feito com amostra de conveniência em grupo de pacientes de alto risco que já passaram por avaliação cardiológica geral e assim com maior chance de ter doença coronária.

## REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, E.R.G. et al. **Correlation between clinical symptoms and angiographic findings in climacteric women with coronary artery disease**. Abstract Book. 4th International Symposium Women's Health and Menopause. Washington, DC, May 19-23; 2001.

ALEXANDRE, E.R.G. et al. **Prevalence of classic risk factors in climacteric women with coronary artery disease**. Program and abstract book of 11th Annual Meeting. NAMS 2000.

ANGEJA, B.G. et al. Death or nonfatal stroke in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. **Am J Cardiol**. v. 87, p. 627-630, 2001.

BARRETT-CONNOR, E. Women and heart disease: neglected directions for future research. **J Cardiovasc Transl Res**. v. 2, n. 3, p. 256-257, sep. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria Executiva. Datasus [acesso em out. 2011]. **Sistema de informações hospitalares do SUS**. Mortalidade hospitalar do SUS-por local de residência-Brasil. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

BUGIARDINI, R.; BAIREY, M.C.N. Angina with "normal" coronary arteries, a changing philosophy. **JAMA**. v. 293, p. 477-84, 2005.

CHAE, C. U.; DERBY, C.A. The menopausal transition and cardiovascular risk. **Obstet Gynecol Clin N Am**. v. 38, p. 477-488, 2011.

CLARKSON, P. et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. **J Am Coll Cardiol**. v. 28, p. 573-579, 1996.

COOPER, G.S. et al. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. **Epidemiology**. v. 10, p. 771-773, 1990.

DE ALOYSIO, D. et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. **Atherosclerosis**. v. 147, p. 147-153, 1999.

DE BRUYNE, B. et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "normal" coronary angiography. **Circulation**, v. 104, n. 20, p. 2401-2406, nov. 2001.

DIODATI, J.G. et al. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. **Circulation**. v. 98, p. 17-24, 1998.

DUDA, R.B. et al. Results of the Women's Health Study of Accra: Assessment of blood pressure in urban women. **Int J Cardiol**. v. 117, n. 1, p. 115-122, 2007.

GIERACH, G.L. et al. Hypertension, Menopause, and Coronary Artery Disease Risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. **JACC**. v. 47, n. 3, p. 50S–58S, 2006.

GODOY-MATOS, A. et al. I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol**. v.84, suppl.1, abr. 2005.

HOKANSON, J.E.; AUSTIN, M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein level: a meta-analysis of population-based prospective studies. **J Cardiovasc Risk**. v. 3, p. 213-219, 1996.

HUBBARD, L.D. et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. **Ophthalmology**, v.106, p. 2269-2280, 1999.

JOHNSON, B.D. et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). **Circulation**. v. 109, p. 726-732, 2004.

KANNEL, W.B.; LEVY, D. Menopause, hormones, and cardiovascular vulnerability in women. **Arch Intern Med**. v. 164, n. 5, p. 479-481, 2004.

KLEIN, R. et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v. 20, p. 1644-50, 2000.

LIMA, S.M.R.R. Terapia hormonal e doença cardiovascular. **RSCESP**, v. 19, n. 4, p. 474-483, out-dez, 2009.

MELLEN, P. et al. Diabetes, the metabolic syndrome, and angiographic progression of coronary artery disease in postmenopausal women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v. 26, p. 189–93, 2006.

MERZ, C.N.B. et al. Insights from the NHLBI- Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. **J Am Coll Cardiol**. v. 47, n. 3, suppl. S, p. 21S-9S, 2006

NABEL, E.G. et al. AHA/NHLBI Conference Proceedings. Women's Ischemic Syndrome Evaluation - Current status and future research directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop: October 2-4, 2002: section 3: diagnosis and treatment of acute cardiac ischemia: gender issues. **Circulation**. v. 109, p. e50-e52, 2004.

NOBRE, C.V.S. Jr. **Tratado de Cardiologia da SOCESP**. Ed. Manole, 2005.

OLSON, M.B. et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE study. **Eur Heart J**. 2003;24:1506-14.

QUYYUMI, A.A. Endothelial function in health and disease. New insights into the genesis of cardiovascular disease. **Am J Med**. v. 105, p. 32S-39S, 1998.

QUYYUMI, A.A. Pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and Future Research Steps. **J Am Coll Cardiol.** v. 47, n. 3, suppl. S, p. 66S-71S, 2006.

REDBERG RF. Hormonal, metabolic, and cellular influences on cardiovascular disease in women. **Circulation.** v. 98, p. 1039, 1998.

RIDKER, P.M. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. **Circulation.** v. 107, p. 391-7, 2003.

ROGER, V.L. et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. **Circulation.** v. 123, p. e18–e209, 2011.

ROSANO, G.M. et al. Cardioprotective effects of ovarian hormones. **Eur Heart J**, v. 17, sup. D, p. 15-19, 1996.

SALTIKI, K. et al. Severity of coronary artery disease in postmenopausal diabetic women. **Hormones (Athens).** v. 7, p. 148-155, 2008.

SAMAAN, S. A.; CRAWFORD, M. H. Estrogen and cardiovascular function after menopause. **J Am Coll Cardiol.** v. 26, p. 1403-1410, 1995.

SHAW, L. J. et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. **J Am Coll Cardiol.** v. 47, n. 3, p. 4S-20S, 2006.

SHEIFER, S.E. et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. **Am. Heart J.** v. 139, n. 4, p. 649-653, abr. 2000.

SMANIO, P.E.P. Fisiologia do sistema cardiovascular: o gênero feminino importa?. **RSCESP.** v. 19, n. 4, p. 466-473, out-dez, 2009

STRAMBA-BADIALE, M, et al.. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J.** v. 27, p. 994-1005, 2006.

VACCARINO, V. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. **N Engl J Med.** v. 341, p. 217-25, 1999.

VASA, M. et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. **Circulation.** v. 103 , p. 2885-90, 2001.

VON MERING, G.O. et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). **Circulation.** v. 109, p. 722-5, 2004.

WESSEL, T.R.; ARANT, C.B.; MCGORRAY, S.P. Coronary vascular dysfunction is only partially predicted by traditional cardiovascular risk factors in women undergoing evaluation for suspected ischemia. Results from NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study [abstract]. **J Am Coll Cardiol.** v. 43, suppl. A, p. 484A, 2003.

WIDLANSKY, M.E.; GOKCE, N.; KEANEY, J.F. The clinical implications of endothelial dysfunction. **J Am Coll Cardiol.** v. 42, p. 1149-60, 2003.

WIZEMANN, T.M.; PARDUE, M.L. Institute of Medicine Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the Biological Contributions to Human Health. Does Sex Matter? Washington, DC: National Academy Press. 2001.

**APÊNDICE A: Ficha Protocolo****FICHA PROTOCOLO****IDENTIFICAÇÃO****Nº**

Nome \_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_ anos

Sexo: M( ) F( ) DN / / Prontuário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Contatos: \_\_\_\_\_

Cor da pele: ( ) Branca ( ) Parda ( ) Negra ( ) Outra

Escolaridade: ( ) Analfabeto ( ) Alfabetizado ( ) Ensino fundamental ( )

Ensino médio ( ) Terceiro grau ( )

Estado civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) União Estável ( ) Viúvo

Profissão: \_\_\_\_\_ Renda familiar: R\$ \_\_\_\_\_

**AMP****AMF**

DM:( ) S( ) N caso sim quanto tempo..... DM: ( ) S ( ) No caso sim quanto tempo.....

DAC:( ) S( ) N caso sim quanto tempo..... DAC: ( ) S ( ) No caso sim quanto tempo.....

**EXAME FÍSICO:** PAS: \_\_\_\_\_ mmHg PAD: \_\_\_\_\_ mmHg

Circ. Abd.: \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

**FATORES DE RISCO (DOENÇAS E HÁBITOS)**

Obesidade: S ( ) N ( ) Hipertensão: S ( ) N ( )

Tabagismo: ( ) S ( ) N Parei há \_\_\_\_\_ Em caso de sim, quanto tempo: \_\_\_\_\_

Quantos cigarros/maços/dia \_\_\_\_\_

Etilismo: ( ) S ( ) N

Parei há \_\_\_\_\_ Em caso de sim, com que frequência:

( ) Diariamente ( ) Finais de semana ( ) Mensalmente ( ) Raramente

Quant. de ingestão habitual: Cerveja \_\_\_\_\_ copos Vinho \_\_\_\_\_ copos Uísque \_\_\_\_\_ doses

Pinga \_\_\_\_\_ doses

Ativ. física regular ( 30min.5x/sem.) S ( ) N ( )

**USO DE MEDICAMENTOS (REMÉDIOS):**

Méd. \_\_\_\_\_ Tempo de uso \_\_\_\_\_

Méd. \_\_\_\_\_ Tempo de uso \_\_\_\_\_

Méd. \_\_\_\_\_ Tempo de uso \_\_\_\_\_

Méd. \_\_\_\_\_ Tempo de uso \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA GINECOLÓGICA**

Menarca \_\_\_\_\_ anos

Ciclos menstruais: ( ) Regulares ( ) Irregulares ( ) Tempo de irregularidade \_\_\_\_\_

Tipo de irregularidade: ( ) Oligomenorréia ( ) Amenorréia

Outro: especifique \_\_\_\_\_

Data da última menstruação espontânea. ( ) &lt; 1 ano ( ) &gt; 1 ano &lt; 5 anos ( ) &gt; 5 anos

( ) &gt; 5 anos &lt; 10 anos ( ) &gt; 10 anos

Vem fazendo TRH: ( ) sim não ( )

Há quanto tempo :

**LABORATÓRIO**

Glic: \_\_\_\_\_

Creat: \_\_\_\_\_

Col. Total: \_\_\_\_\_

Ácido

Úrico: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_

LDL: \_\_\_\_\_

Trig: \_\_\_\_\_

**LAUDO DO CATETERISMO:**

1) Número de vasos com lesões maiores que 50%

( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) + 4

2) Número de vasos com lesões maiores de 15mm

( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) + 4

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado de forma alguma.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Estudo:

#### **AValiação da Doença Arterial Coronariana em Mulheres Pré e Pós Menopausa e sua Correlação com Fatores de Risco Coronário no Hospital Universitário Presidente Dutra**

Este estudo se destina a pesquisar se as mulheres após a menopausa tem maior risco de desenvolver doença obstrutiva nas artérias do coração. Este estudo começará em fevereiro de 2010 e terminará em janeiro de 2011.

O estudo será feito da seguinte maneira: você responderá a perguntas feitas pelo pesquisador para avaliação do seu tratamento de pressão e dos seus fatores de risco. O pesquisador também realizará a medida da pressão arterial, peso e altura. Estes procedimentos não causam dor nem incômodo, apenas tomarão um pouco do seu tempo, somente na coleta de sangue (quando necessário), haverá um desconforto pela picada da agulha. Você contará com a assistência do pesquisador se necessário, em todas as etapas de sua participação no estudo.

Os benefícios que você deverá esperar com a sua participação, mesmo que indiretamente serão: a definição dos riscos que mulheres após a menopausa estão sujeitas a desenvolver e a doença obstrutiva e tentar definir uma melhor estratégia de prevenção e tratamento dessa doença.

Sempre que você desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo, ou seja, sem qualquer prejuízo da continuidade do seu acompanhamento médico.

Será garantido o sigilo quanto a sua identificação e das informações obtidas pela sua participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Não há como você sofrer qualquer dano em decorrência do estudo, já que só serão coletados dados por entrevista e pelo laudo do seu cateterismo.

Você será indenizado por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo, sendo que, para essas despesas estão garantidos os recursos.

#### Em caso de dúvidas, esclarecimentos ou reclamações

Pesquisador Responsável: **Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto**  
Universidade Federal do Maranhão – Centro de Ciências da Saúde  
Endereço: Rua Barão de Itapary, Nº 227, 4º Andar – Centro – São Luís-MA  
Telefone para contato: (98) 2109-1000

ou

**Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Maranhão:**  
Hospital Universitário Presidente Dutra  
Rua Barão de Itapary, Nº 227, 4º andar – Centro - São Luís – Maranhão  
Telefone: (98) 2109 1000 ou 2109 1250

Pesquisador responsável  
Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto  
CRM – 2758 – MA

Mestrando  
Márcio Mesquita Barbosa  
CRM – 3772 – MA

São Luís, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do sujeito ou responsável

Endereço do sujeito: \_\_\_\_\_

## ANEXO A – Aprovação Do Comitê De Ética Em Pesquisa

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <br><b>UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO</b><br><b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO</b><br><b>DIRETORIA ADJUNTA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO</b><br><b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> |  |
| <b>PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL</b>                                            | <b>Nº. do Parecer:</b> 187/10<br><b>Registro do CEP:</b> 017/10<br><b>Nº do Protocolo:</b> 006410/2009-00<br><b>Data de Entrada no CEP:</b> 18.02.10<br><b>Data da Assembléia:</b> 23.04.10<br><b>Parecer:</b> APROVADO                                        |                                                                                     |
| <b>TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                     |

### I - Identificação:

|                                                                                                                                                                                              |                    |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Título do projeto: Avaliação da doença arterial coronariana em mulheres pré e pós menopausa e sua correlação com fatores de risco coronário no Hospital Universitário Presidente Dutra-UFMA. |                    |                               |
| Identificação do Pesquisador Responsável: José Albuquerque de Figueiredo Neto.                                                                                                               |                    |                               |
| Identificação da Equipe executora: Márcio Mesquita Barbosa, José Albuquerque de Figueiredo Neto.                                                                                             |                    |                               |
| Instituição onde será realizado: Ambulatório do Hospital Universitário Materno-Infantil                                                                                                      |                    |                               |
| Área temática: Grupo III                                                                                                                                                                     | Multicêntrico: Não | Data de recebimento: 19.03.10 |
| Cooperação estrangeira: Não                                                                                                                                                                  |                    | Data de devolução: 23.04.10   |

### II - Objetivos:

**Objetivo Geral:** avaliar a diferença da incidência de doença arterial coronariana na pré e pós menopausa em mulheres submetidas a cateterismo cardíaco no HUUPD-UFMA.

#### Objetivos Específicos:

- avaliar a incidência dos fatores de risco coronarianos clássicos em mulheres antes e após a menopausa e sua relação com a doença arterial coronariana;
- avaliar o grau de extensão da doença arterial coronariana nas mulheres pré e pós menopausa.

### III- Sumário do projeto:

Trata-se de um estudo transversal que objetiva avaliar a diferença da incidência de doença arterial coronariana na pré e pós menopausa em mulheres submetidas a cateterismo cardíaco no HUUPD-UFMA. Serão avaliadas mulheres atendidas no Serviço de Hemodinâmica do HU, que serão submetidas à angiografia coronariana no período de fevereiro de 2010 à janeiro de 2011.

### IV - Comentários do relator frente à resolução 196/96 e complementares:

No projeto são apresentados os elementos indispensáveis à sua realização como introdução, objetivos, revisão teórica, metodologia, orçamento, cronograma, instrumento para coleta dos dados, TCLE e referências.

## ANEXO B – Normas para Publicação

### ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português. Integrado ao sistema do Thomson Scientific, o periódico terá seu primeiro fator de impacto publicado em 2010 e, atualmente, está classificado como Qualis B3, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes) – Medicina.
2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.
3. Seções
  - 3.1. Editorial: todos os editoriais dos *Arquivos* são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.
  - 3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.
  - 3.3. Artigo Original: Os *Arquivos* aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.
  - 3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-classificadas como "Atualização Clínica" e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).
  - 3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.
  - 3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.
  - 3.7. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.
  - 3.8. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a conseqüente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.
  - 3.9. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.
  - 3.10. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.
  - 3.11. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.
  - 3.12. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.
4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.
5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada ("fast-track") devem ser indicados na carta ao editor.
6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em [http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes\\_autores.asp](http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp).
7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse\* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

#### 9. Ética

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

10. Citações bibliográficas: Os *Arquivos* adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

11.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.

11.3 As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC

<http://www.arquivosonline.com.br/conselhorevisores/>).

12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.

12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.

12.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.

12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.

12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.

12.9. Os editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os *Arquivos* previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link: [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/Transferencia\\_de\\_Direitos\\_Autorais.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf)

12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

**CANDIDATA: Márcio Mesquita Barbosa**

**Título da Dissertação: Avaliação da doença arterial coronariana e fatores de risco cardiovascular em mulheres na pré e pós-menopausa**

A Banca Examinadora julgadora dos trabalhos de defesa da Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada 10/04/2012, considerou o(a) candidato(a)

☒ APROVADO(A)

( ) REPROVADO(A)

1) Examinador Daniel Coutinho de Cel

2) Examinador Luiz Antonio Moraes

3) Examinador [Assinatura]

4) Presidente [Assinatura]