Cardiopatia na mulher: diagnóstico

Paola Smanio

Departamento de Medicina Nuclear – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – CEP 04012-909 – São Paulo – SP

Por muitas décadas, havia o conceito de que a doença arterial coronariana era uma doença ligada ao sexo masculino. Hoje sabe-se que mulheres também são suscetíveis ao desenvolvimento de doença arterial coronariana, porém dez a quinze anos mais tarde em relação à população masculina. Uma vez evidenciada, a doença arterial coronariana tem prognóstico pior na mulher comparativamente ao sexo masculino. A detecção de doença arterial coronariana em mulheres é crítica, pois 40% de todos os eventos coronarianos no sexo feminino são fatais. Além disso, 67% das mortes súbitas de origem coronariana ocorrem em mulheres que não apresentaram qualquer manifestação prévia. Por outro lado, apenas 50% das mulheres com sintomas sugestivos de angina apresentavam lesão obstrutiva significativa na cinecoronariografia. A despeito de tal informação, e mesmo com os avanços tecnológicos, a doença cardiovascular é a maior causa de óbito entre as mulheres. Como o risco de doença arterial coronariana pode ser modificado pela triagem apropriada, bem como pela intervenção e terapêutica agressivas, o diagnóstico precoce pode ser de grande benefício. Vários métodos diagnósticos são disponíveis e podem ser empregados para ambos os sexos, oferecendo informações importantes que permitem detectar de forma precoce a presença de obstruções coronárias significativas bem como ajudar na estratificação de risco cardiovascular e no manuseio clínico do sexo feminino. Alguns fatores devem ser considerados, como a disponibilidade do método, a probabilidade pré-teste do grupo estudado, as limitações de cada paciente e as informações oferecidas em cada técnica.

Palavras-chave: mulheres, doença cardiovascular, métodos diagnósticos.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;4:304-16)
RSCESP (72594)-1675

DOENÇA CARDIOVASCULAR E SEXO FEMININO

Inúmeros fatos levam a se considerar a mulher com suspeita de doença cardiovascular um dilema para os médicos.

Avaliação realizada em Framingham demonstrou que apenas 17% das mulheres com dor precordial tiveram eventos cardíacos em catorze anos de acompanhamento, quando comparadas a 44% dos homens[1]. A despeito de tal informação, a doença cardiovascular é a maior causa de óbito de mulheres americanas. Mesmo com os avanços tecnológicos, mais de 250 mil mulheres morrem a cada ano[2].

Na atualidade, uma mulher morre a cada minuto por doença arterial coronariana nos Estados Unidos e a cada seis minutos na Europa e no Rei-

no Unido[3].

No Brasil, dados epidemiológicos de 2004 e 2005 demonstram que a doença arterial coronariana também é a principal responsável pela mortalidade no sexo feminino, representando 42% do total (Tab. 1)[4]. Em comparação a todas as formas de câncer associadas, a mortalidade por doença isquêmica cardiovascular é maior ainda na mulher; entretanto, o controle preventivo de câncer ginecológico e de mamas é, sem dúvida, realizado de forma mais efetiva[5].

Tabela 1 - Mortes decorrentes de doença isquêmica do coração por 1.000.000 de habitantes, segundo o sexo – 2004

Sexo masculino	50.102 (58%)
Sexo feminino	36.679 (42%)
Total	86.679

Por muitas décadas, havia o conceito de que a doença arterial coronariana era uma doença ligada ao sexo masculino. Hoje sabe-se que mulheres também são suscetíveis ao desenvolvimento de doença arterial coronariana, porém dez a quinze anos mais tardiamente em relação à população masculina[6], e que, uma vez evidenciada, a doença arterial coronariana tem pior prognóstico na mulher[1, 7]. Em especial após infarto do miocárdio, comprova-se maior mortalidade, no primeiro ano, no sexo feminino em relação ao masculino (38% e 25%, respectivamente)[8].

Sabe-se, ainda, que a mulher diabética tem risco de morte cardiovascular 7,5 vezes aumentado em relação à mulher não-diabética[1].

A detecção de doença arterial coronariana em mulheres é crítica, pois 40% de todos os eventos coronarianos no sexo feminino são fatais. Além disso, 67% das mortes súbitas de origem coronariana ocorrem em mulheres que não apresentaram qualquer manifestação prévia. Por outro lado, apenas 50% das mulheres com sintomas sugestivos de angina apresentavam lesão obstrutiva significativa à cinecoronariografia. A despeito de tal informação, e mesmo com os avanços tecnológicos, como já mencionado anteriormente, a doença cardiovascular é a maior causa de óbito entre as mulheres[9, 10].

No momento atual, em que expressivo número de mulheres tem jornada de trabalho em tempo integral, com conseqüente aumento do nível de estresse, e em que há aumento da presença de tabagismo e dieta rica em colesterol no sexo feminino, a investigação propedêutica para a detecção de doença arterial coronariana se faz cada vez mais necessária.

Todos esses motivos nos levaram à conclusão de que o sexo feminino deve ser considerado de forma especial e requer uma abordagem diferente em relação ao manuseio do sexo masculino. E como o risco de doença arterial coronariana pode ser modificado pela triagem apropriada, bem como por intervenção e terapêutica agressivas, o diagnóstico precoce pode ser de grande benefício.

Por causa da relevância do assunto, a Sociedade Americana de Cardiologia em parceria com o Colégio Americano de Cardiologia (AHA/ACC) elaboraram Diretrizes de Investigação de doença arterial coronariana no sexo feminino, publicado em 2004[9].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA IDENTIFICAÇÃO DE OBSTRUÇÃO CORONARIANA E DE ISQUEMIA E NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES

O diagnóstico precoce e com acurácia usando métodos diagnósticos não-invasivos requer o conhecimento básico das técnicas disponíveis e de suas variações no sexo feminino.

Alguns fatores devem ser considerados, como a disponibilidade do método, a probabilidade pré-teste do grupo estudado, as limitações de cada paciente e as informações oferecidas em cada técnica.

Já é conhecido que o sexo feminino possui coração menor com coronárias menores, com mais aterosclerose subclínica e com maior freqüência de doença uniarterial[9].

O primeiro desafio no diagnóstico de doença arterial coronariana é determinar que mulher deve realizar avaliação cardiológica, quando deve ser a primeira investigação e qual deve ser o método diagnóstico empregado.

Apesar de o número total de eventos cardíacos em indivíduos assintomáticos ser alto, o risco de morte cardíaca em homens e mulheres assintomáticos é baixo[11] e a prevalência de doença arterial coronariana é de aproximadamente 3% em mulheres assintomáticas (aumentando após a menopausa) e de 5% a 12% no sexo masculino[12].

Como limitação no rastreamento inicial de doença arterial coronariana no sexo feminino, têm-se os baixos valores de sensibilidade e especificidade do teste ergométrico. Hlatky e colaboradores relatam que o valor de sensibilidade é inferior na mulher em relação ao homem, mesmo quando ajustado para idade, capacidade funcional e gravidade da doença arterial coronariana[13].

Mesmo que uma avaliação de rotina realizada como "screening" cardiovascular ainda não seja

recomendada por diretrizes para o grupo de mulheres sem sintomas cardiológicos, a avaliação global de fatores de risco é fundamental na prevenção cardiovascular e na determinação de modificação de hábitos de vida e de fatores de risco para doença arterial coronariana.

Eletrocardiografia de 12 derivações

Esse exame adiciona pouca informação, já que apenas exclui ou comprova evento agudo na vigência de dor precordial ou de infarto do miocárdio prévio.

No sexo feminino, está bem documentada a associação entre a presença de alterações inespecíficas da eletrocardiografia em repouso e a baixa prevalência de lesão coronariana significativa[14].

No climatério, a especificidade da eletrocardiografia pode se tornar ainda menor, pelo achado freqüente de alterações inespecíficas da repolarização ventricular, relacionado ao hipoestrogenismo e à reposição hormonal geralmente empregada nessa fase. As modificações são restritas ao segmento ST e à onda T, assemelhando-se às produzidas durante a vigência de compostos digitálicos[15].

Teste ergométrico

É um método de diagnóstico utilizado para evidenciar anormalidades cardiovasculares ausentes em repouso e que são desencadeadas com o esforço físico. Oferece informações importantes, como presença de alterações eletrocardiográficas ao esforço, avaliação da capacidade funcional, análise de respostas hemodinâmicas ao exercício (comportamento da freqüência cardíaca e da pressão arterial), e presença de sintomas (dispnéia e dor precordial).

No entanto, o teste ergométrico é considerado método de aplicação diagnóstica limitada em pacientes do sexo feminino, pela menor acurácia na detecção de doença arterial coronariana. A sensibilidade e a especificidade médias são menores em relação ao sexo masculino (em torno de 61% e 69%, respectivamente)[13, 16].

Na Tabela 2 podem ser observados os valores de sensibilidade e de especificidade no diagnóstico de doença arterial coronariana em mulheres[16].

Os mecanismos responsáveis pela diferença de acurácia no sexo feminino são:

1) Menor prevalência de doença multiarterial: estudos prévios[17, 18] demonstraram que o sexo feminino tem, com maior freqüência, comprometimento uniarterial e que esse fato reduz a especificidade diagnóstica do teste ergométrico.
2) Efeito semelhante ao digitálico que o estrógeno apresenta, promovendo elevada prevalência de alterações eletrocardiográficas basais: outro inconveniente descrito para o teste ergométrico no sexo feminino é o grande número de resultados considerados "falsamente" positivos, o que ocorre pela grande freqüência das alterações da repolarização ventricular já no eletrocardiograma de repouso, como mencionado anteriormente.
3) Elevada prevalência de testes com baixo nível de esforço: em geral, pacientes do sexo feminino, em particular as diabéticas portadoras de insuficiência vascular periférica, possuem capacidade funcional limitada ao exercício. As pacientes encaminhadas para investigação de doença arterial coronariana, em grande parte, não conseguem realizar quantidade de exercício adequada e acabam tendo elevação da freqüência cardíaca inferior à necessária, tornando o teste ergométrico ineficaz[16].

As diretrizes da Associação Americana de Cardiologia (ACC/AHA) recomendam que o teste ergométrico seja teste de primeira escolha para pacientes com eletrocardiograma normal em repouso e para aquelas possivelmente aptas a realizar nível adequado de esforço[9].

Cintilografia de perfusão do miocárdio

O grande espectro de aplicações clínicas da cintilografia de perfusão miocárdica é fundamentado, essencialmente, nos princípios que regem a formação da imagem funcional. A identificação, por meio de análises qualitativas da gravidade e da extensão de defeitos de perfusão do miocárdio, permite estabelecer o grau de repercussão funcional de uma eventual obstrução coronária.

Além disso, e igualmente importante, é um método que permite demonstrar quando determinada lesão obstrutiva não acarreta fenômenos isquêmicos.

Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto passível de detecção, primariamente, pela cintilografia de perfusão miocárdica. Isso não significa que todos os pacientes irão, necessariamente, apresentar primeiro heterogeneidade de fluxo para apenas posteriormente demonstrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao eletrocardiograma[36].

Além disso, a cintilografia de perfusão do miocárdio é um importante método não-invasivo, que adiciona acurácia diagnóstica ao teste ergométrico para ambos os sexos. Como dito anteriormente, sua elevada especificidade é particularmente útil para identificar mulheres com testes "falsamente" positivos[37].

A cintilografia sob estímulo farmacológico é

Tabela 2 - Estudos publicados demonstrando sensibilidade e especificidade do teste ergométrico em mulheres

Autores	Ano	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Sketch e cols.[19]	1975	56	45	78
Detrye cols.[20]	1977	47	80	63
Barolsky e cols.[21]	1979	92	60	68
Weiner e cols.[17]	1979	580	76	64
Guiteras e cols.[22]	1982	112	79	66
Friedman e cols.[23]	1982	60	32	75
Hung e cols.[24]	1984	92	75	59
Hlatky e cols.[13]	1984	613	57	86
Masini e cols.[25]	1988	83	72	52
Sawada e cols.[26]	1989	57	29	83
Pratt e cols.[27]	1989	200	69	56
Robert e cols.[28]	1991	250	61	59
Chae e cols.[29]	1993	243	27	79
Richardson e cols.[30]	1995	62	91	51
Severi e cols.[31]	1994	122	71	46
Chikamori e cols.[32]	1995	132	82	54
Lee e cols.[33]	1995	188	65	71
Morise e Diamond[34]	1995	660	51	76
Marwic e cols.[35]	1995	161	77	56

n = número de pacientes.

uma alternativa indicada para pacientes incapazes de realizar nível de atividade física adequada, já que as informações que oferece independem da realização de exercício físico. Estudos anteriores verificaram valor comparável para ambos os estímulos, com dipiridamol e adenosina, em relação às imagens após o exercício. Já a cintilografia com dobutamina vem demonstrando valores um pouco inferiores de sensibilidade e especificidade[38].

Desde o início, quando os estudos eram realizados com tálio-201, seu poder diagnóstico foi evidenciado[39]. Os importantes avanços técnicos da medicina nuclear, da radioquímica e da computação incrementaram exponencialmente o valor diagnóstico dos estudos de perfusão do miocárdio na última década. Com o advento das isonitrilas, complexos catiônicos marcados com tecnécio-99m, que apresentam dosimetria favorável e energia maior em relação ao tálio-201, a acurácia das imagens de perfusão foi visivelmente aumentada, principalmente no sexo feminino[40]. Com a sincronização entre cintilografia tomográfica e eletrocardiografia ("gated-SPECT"), houve melhora da sensibilidade e da especificidade do método no diagnóstico de doença arterial coronariana[41]. Pela técnica de "gated-SPECT", as informações da função ventricular esquerda associam-se ao estudo da perfusão. Com isso, verificou-se a diminuição de estudos com resultados questionáveis tanto para a normalidade como para a anormalidade[41]. Nesse sentido, o principal benefício foi observado na população do sexo feminino, considerando-se a redução dos artefatos de atenuação na parede anterior do ventrículo esquerdo ocasionados por tecido mamário. O mais recente avanço foi o uso dos programas de correção de atenuação nas imagens tomográficas. Tal programa, além de não ser disponível na maioria dos serviços de medicina nuclear, deve ser empregado com cautela, por ter como inconveniente a possibilidade de "mascarar" algumas alterações reais da perfusão do miocárdio[42].

A relevância do assunto levou a Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear (ASNC), fundada em 1993 e responsável pelas padronizações e pela elaboração de consensos na área de Cardiologia Nuclear, a publicar o consenso "Estratégia para investigação de doença arterial coronariana em mulheres"[9].

Na Tabela 3 podem ser verificados alguns dos

valores de sensibilidade e especificidade encontrados para o diagnóstico de doença arterial coronariana no sexo feminino.

nor incremento ao exercício e o mecanismo pelo qual o débito cardíaco aumenta também é diferente: no sexo feminino, aumenta pelo incremen-

Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade da cintilografia do miocárdio em mulheres

Autor	Técnica	Estresse	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Friedman e cols.[23]	Planar	Exercício	60	75	91
Hung e cols.[24]	Planar	Exercício	92	75	91
Melin e cols.[43]	Planar	Exercício	93	58	80
Kong e cols.[44]	Planar	Dipiridamol	43	87	58
Chae e cols.[29]	SPECT	Exercício	243	71	65
Ficaro e cols.[42]	SPECT	Exercício/ estímulo farmacológico	59	86	87
Ficaro e cols.[42]	AC-SPECT	Exercício/ estímulo farmacológico	59	93	98

n = número de pacientes; AC-SPECT = correção de atenuação-técnica tomográfica.

Ecocardiografia

Até o momento, não são tão numerosos os estudos sobre a avaliação não-invasiva da doença arterial coronariana em mulheres pela ecocardiografia[45]. Nesse método, a detecção de doença arterial coronariana é primariamente baseada na presença de alterações da contratilidade regional em repouso e após estímulo físico ou farmacológico[46]. A ecocardiografia também permite informações sobre alterações no volume sistólico e no enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, e avaliação da anatomia cardíaca e da reserva vascular das artérias coronárias[47, 48]. Em adição à possível detecção e localização da doença arterial coronariana, a ecocardiografia de estresse pode auxiliar na avaliação da extensão e da repercussão funcional da estenose coronariana, na investigação de viabilidade miocárdica e na avaliação da recuperação após revascularização tanto cirúrgica como percutânea[45].

As modalidades de estresse miocárdico usadas em conjunto com as ecocardiografias transtorácica e transesofágica são exercício físico (isotônico ou isométrico), marcapasso atrial e agentes de estímulo farmacológico, como dobutamina, adenosina e dipiridamol.

Algumas são as particularidades observadas pela ecocardiografia da mulher em relação ao homem. Mulheres possuem maiores índices basais de fração de ejeção do ventrículo esquerdo e meto do índice do volume diastólico final sem significativo aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; no sexo masculino, aumenta pelo decréscimo do índice do volume sistólico final com maior aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo[49].

Poucos estudos avaliaram o valor da ecocardiografia de exercício no sexo feminino[50, 51]. Na Tabela 4, pode-se observar o valor do método em comparação com o teste ergométrico[35].

Estudo incluindo 3.700 pacientes de ambos os sexos no diagnóstico de doença arterial coronariana demonstrou valor preditivo positivo menor no sexo feminino (66% vs. 84%) e igual especificidade[50]. Esse achado pode ser explicado pela menor prevalência de doença arterial coronariana no sexo feminino.

O valor prognóstico da ecocardiografia após exercício foi avaliado em estudo de 77 homens e 71 mulheres (média de idade de 52,5 anos) com probabilidade pré-teste intermediária para doença arterial coronariana. Apenas 4,1% dos pacientes com ecocardiograma normal após o esforço tiveram eventos cardíacos em seguimento de 28,4 $\pm$ 8,5 meses. No grupo feminino, apenas 2 de 71 mulheres (2,8%) apresentaram eventos cardíacos, sendo ambas assintomáticas e sem alterações eletrocardiográficas ao esforço.[26]

Não há estudos comparativos entre a ecocardiografia de esforço e a cintilografia miocárdica

Tabela 4 - Estudo comparativo entre ecocardiografia com exercício e teste ergométrico

	Ecocardiografia com exercício	Teste ergométrico	
Sensibilidade (%)	80 ± 3	77 ± 3	
Especificidade (%)	80 ± 3	56 ± 4	p < 0,0004
Acurácia (%)	81 ± 5	64 ± 6	p < 0,0005
VPP (%)	74 ± 4	54 ± 4	p < 0,005
VPN (%)	86 ± 3	78 ± 3	

VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

apenas no sexo feminino, mas estudos em ambos os sexos demonstram similaridades na acurácia diagnóstica entre os métodos.[51]

O estudo "Women's Ischemia Syndrome Evaluation" (WISE) demonstrou que a ecocardiografia sob estímulo farmacológico com dobutamina foi método eficaz no diagnóstico de doença arterial coronariana em mulheres, porém não para as portadoras de acometimento uniarterial. Para doença multiarterial, a sensibilidade foi igual a 81,8%[52]. Tal estudo concluiu que a ecocardiografia de estresse com dobutamina detecta, com acurácia, doença multiarterial em mulheres, mas os valores de sensibilidade e especificidade parecem ser inferiores em comparação ao sexo masculino.

Em resumo, a ecocardiografia de estresse tem maior sensibilidade no diagnóstico de doença arterial coronariana em mulheres em relação ao teste ergométrico; entretanto, a acurácia preditiva parece ser inferior no sexo feminino em relação ao masculino, pela menor prevalência de doença arterial coronariana.

Tomografia coronária

A tomografia coronária detecta e quantifica a quantidade de cálcio na artéria coronária por meio de um escore (CAC), considerado marcador de doença aterosclerótica. Em geral, a artéria normal não apresenta cálcio em sua parede. A presença de cálcio sugere aterosclerose, embora não signifique obstrução luminal.[9] Estudo específico em mulheres sintomáticas incluiu 539 pacientes (média de idade de 60 ± 16 anos), que realizaram angiografia coronária (cine) por indicação clínica. Das 220 (41%) mulheres sem doença arterial coronariana na cine, nenhuma apresentou CAC detectável, conferindo ao método valor preditivo negativo igual a 100%. Em contraste, mulheres com CAC moderado (≥ 100) ou alto (≥ 400) tiveram maior prevalência de doença arterial coronariana obstrutiva[53].

A descrição da distribuição do CAC segundo o gênero e a idade foi previamente publicada[54], e neste estudo foi observado que a prevalência e a gravidade do CAC são superiores quanto maior a idade e também se o paciente for do sexo masculino. Em mulheres, a prevalência de CAC é menor na fase pré-menopausa, sendo a maioria dos estudos referente a mulheres caucasianas.

O maior potencial da detecção do CAC é na avaliação prognóstica de mulheres assintomáticas. Estudo[55] incluindo 10.377 indivíduos assintomáticos, sendo 4 mil do sexo feminino e com seguimento de cinco anos, demonstrou que o CAC foi um preditor independente de mortalidade, inclusive prevalecendo em relação a escores clínicos. O risco relativo de morte no sexo feminino aumenta proporcionalmente ao incremento do CAC. Nesse estudo, para os escores de 11-100, 101-400, 401-1.000 e ≥ 1.000 o risco relativo foi igual a 2,5, 3,7, 6,3 e 12,3, respectivamente (p < 0,0001). Apesar do resultado encontrado nesses estudos, ainda não há evidências de que o CAC deva ser empregado como "screening" em mulheres assintomáticas. O que se pode inferir é que, após avaliação do CAC, se este for baixo o risco de eventos cardíacos também será baixo.

Ressonância nuclear magnética

Na última década, observou-se rápido desenvolvimento da ressonância nuclear magnética em Cardiologia, no diagnóstico de isquemia suspeita. Com suas características de resolução tanto espacial como temporal, a ressonância nuclear magnética tem demonstrado potencial para análise da presença de doença arterial coronariana pela visualização direta da presença de estenose coronariana[56], pela avaliação do fluxo nas artérias coronárias, pela avaliação da perfusão miocárdica[57], pela análise da contratilidade durante estresse[58] e pela detecção de infarto do miocárdio[59].

Até o presente, poucos estudos empregam a ressonância nuclear magnética especificamente para diagnóstico e estratificação de risco no sexo feminino[60, 61].

Dois estudos mais recentes[60, 62] avaliaram mulheres com síndrome X pela espectroscopia e pela análise da perfusão da ressonância nuclear magnética, tentando demonstrar as alterações no metabolismo e na perfusão miocárdica. Outro estudo, incluindo 208 pacientes sendo 61 do sexo feminino, sugere maior acurácia diagnóstica da ressonância nuclear magnética associada a altas doses de dobutamina em relação à ecocardiografia com altas doses de dobutamina, sendo a cine o padrão de referência[63].

Mesmo sendo poucos os trabalhos publicados especialmente para o sexo feminino, a ressonância nuclear magnética parece ser técnica com grande potencial no diagnóstico de doença arterial coronariana em mulheres sintomáticas.

A ausência de radiação ionizante torna a técnica vantajosa em relação à tomografia coronária, à cintilografia miocárdica e ao estudo angiográfico para pacientes capazes de suportar o equipamento, no qual ficaram imóveis e fechados por um determinado período.

O uso da ressonância nuclear magnética na estratificação de risco cardiovascular também vem sendo incrementado. Por exemplo, estudo realizado em 279 pacientes (124 mulheres) encaminhados para realização de ressonância nuclear magnética sob estímulo farmacológico com dobutamina + atropina para a detecção de isquemia demonstrou que presença de isquemia e índices de fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferiores a 40% foram preditores de morte cardíaca e infarto do miocárdio em período médio de 20 meses[64]. Os pacientes que não apresentavam isquemia ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40% tiveram excelente sobrevida em dois anos.

Em resumo, os estudos ainda são em pequeno número, porém crescente em relação ao papel da ressonância nuclear magnética no diagnóstico e na estratificação de risco cardiovascular em mulheres sintomáticas com probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana intermediária.

Outras técnicas não-invasivas

Algumas técnicas também podem ser empregadas na investigação de isquemia na mulher. A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas pode ser uma opção de método diagnóstico não-invasivo na investigação de isquemia silenciosa, embora pouco seja conhecido sobre o assunto.

A aterosclerose subclínica nas artérias carótidas, incluindo a presença de placa focal ou de espessamento da camada média-íntima de sua parede, pode ser determinada por técnica de ultra-som. Tal medida vem sendo muito estudada na estratificação de risco de doença arterial coronariana em mulheres. Como vantagens, esse método apresenta ausência de radiação ionizante, ampla disponibilidade das técnicas de ultra-som, e validação de seus resultados em estudos prévios. Sabe-se que os valores de espessamento da camada média-íntima são discretamente inferiores no homem em relação à mulher da mesma faixa etária. Algumas diferenças existem em relação à etnia, porém são pouco relevantes para afetar a estratificação de risco.

Tem sido demonstrada associação entre medida de espessamento da camada média-íntima na carótida comum e sobrevida livre de eventos em mulheres com mais de 45 anos de idade[65]. Outro estudo demonstrou que mulheres mais idosas no quintil mais alto de espessamento da camada média-íntima apresentam três vezes mais risco de eventos cardiovasculares que mulheres mais jovens. A relação observada entre espessamento da camada média-íntima e eventos cardiovasculares é contínua, sendo 40% maior o risco relativo por 0,15 mm-0,20 mm de aumento no espessamento da camada média-íntima.

Recomendações para investigação não-invasiva de doença arterial coronariana no sexo feminino

As diretrizes da AHA/ACC recomendam que a investigação inicial de doença arterial coronariana para mulheres sintomáticas com boa tolerância ao exercício e sem alterações à eletrocardiografia de repouso deve ser feita por meio do teste ergométrico[16], associando-se informações do segmento ST, da capacidade funcional, do comportamento da freqüência cardíaca ao esforço e da presença de dor precordial induzida por esforço.

A recomendação do uso de método não-invasivo de imagem em mulheres com sintomas sugestivos de isquemia é para aquelas com alterações no eletrocardiograma basal, bloqueio de ramo esquerdo ou limitação para realização do nível de esforço necessário. Em particular, mulheres diabéticas são em geral consideradas candidatas à associação de métodos de imagem, pela presença de risco oito vezes maior de eventos cardiovasculares em relação às não-diabéticas. Mulheres assintomáticas com CAC acima de 400 também deveriam ser submetidas a investigação mais detalhada, por meio de métodos de imagem, sobre estresse físico ou farmacológico[10].

MÉTODO DIAGNÓSTICO INVASIVO

O cateterismo cardíaco é técnica empregada para confirmar a presença de obstrução coronária suspeita pela investigação clínica, para definir e localizar as lesões e para avaliar o grau de redu-

ção luminal. A mesma técnica é empregada para homens e mulheres, mas o menor tamanho das artérias femininas torna o procedimento mais difícil. Com maior tempo de exame, maior quantidade de contraste é empregada, havendo maior possibilidade de acometimento renal[66].

O risco de complicações maiores na população em geral, descrito na literatura, é inferior a 1%.[67] O sexo feminino é considerado preditor independente de comprometimento neurológico após cateterismo cardíaco (hemiparesias, distúrbios visuais, queda facial), aumentando o risco em três vezes em relação ao sexo masculino[68]. Esse aumento do risco pode ser explicado pelo fato de a mulher geralmente realizar investigação cardiológica invasiva com maior idade e, em geral, com aterosclerose mais generalizada.

Apesar de geralmente a mulher ter menor estatura em relação ao homem, por si só o gênero não determina o tamanho das coronárias. Roberts e Roberts[69] demonstraram, em autópsia, que o tamanho médio transeccional do terço proximal das coronárias é menor na mulher em comparação com o homem (5,9 mm² vs. 7,7 mm², respectivamente). Essa diferença é atribuída ao menor peso cardíaco na mulher. Artérias pequenas têm maior prevalência de aterosclerose que artérias maiores, provavelmente pela menor velocidade de fluxo e pelo menor estresse de parede.

No entanto, apesar de acometimento em idade mais avançada, de sintomas mais atípicos e de mais fatores de co-morbidades associados no momento do diagnóstico, o sexo feminino tem menor prevalência de doença arterial coronariana. O "Coronary Artery Surgery Study" (CASS), que incluiu 20.391 pacientes submetidos a cine entre 1975 e 1979, demonstrou que de 401 mulheres com angina típica 72% eram portadoras de estenose coronária significativa, comparativamente a 93% dos 1.919 homens com angina[67]. Outro achado foi que a presença de doença multiarterial e de lesão do tronco da coronária esquerda foi achado incomum em mulheres com idade inferior a 70 anos. Das 1.397 mulheres com dor torácica (típica e atípica), a prevalência de obstrução no tronco da coronária esquerda foi inferior a 1%.

Estudo de Tobin e colaboradores[70] demonstra que homens são dez vezes mais encaminhados para cine após cintilografia miocárdica sugestiva de isquemia em comparação com as mulheres, o que se justifica pela menor prevalência de estudos anormais.

Em resumo, o viés de seleção para encaminhamento à cine é assunto controverso. Ainda não se sabe se a indicação é subestimada no sexo feminino ou superestimada no masculino. O estudo angiográfico, porém, é ferramenta imprescindível na determinação da presença de estenose bem como na avaliação de seu grau em ambos os sexos, devendo ser empregado em todos os pacientes com forte suspeita de doença coronariana.

CONCLUSÃO

Melhor compreensão das diferenças em relação ao sexo quanto à apresentação clínica e às respostas obtidas pelos métodos diagnósticos é necessária no processo de decisão clínica. Ainda não há consenso sobre qual mulher deve ser investigada do ponto de vista cardiovascular, quando deve ser realizada essa investigação e qual o método de escolha entre os disponíveis.

Como pode ser observado, há vários métodos diagnósticos disponíveis e que podem ser empregados para ambos os sexos, os quais oferecem informações importantes que permitem detectar, de forma precoce, a presença de obstruções coronárias significativas bem como ajudar na estratificação de risco cardiovascular e no manuseio clínico do sexo feminino.

Cardiovascular disease in women: diagnosis

Paola Smanio

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality for women in the United States and also in Brazil. Coronary heart disease, which includes coronary atherosclerotic disease, myocardial infarction, acute coronary syndromes, and angina, is the largest subset of this mortality, with > 240,000 women dying annually from the disease. Timely and accurate diagnosis can significantly reduce coronary artery disease mortality for women. As such, noninvasive diagnostic and prognostic testing offers the potential to identify women at increased coronary artery disease risk as the basis for instituting preventive and therapeutic interventions. Much of the evidence supporting contemporary recommendations for noninvasive diagnostic studies in women is extrapolated from studies conducted predominantly in cohorts of middle-aged men. The majority of diagnostic and prognostic evidence in cardiac imaging in women and men has been derived from observational registries and referral populations that are affected by selection and other biases. Thus, a better understanding of the potential impact of sex differences on noninvasive cardiac testing in women may greatly improve clinical decision-making. This review provides a synopsis of available evidence on the role of the exercise electrocardiogram, cardiac imaging modalities as well as developing technologies that may add clinical value to the diagnosis and risk assessment of the symptomatic and asymptomatic woman with suspected coronary artery disease.

Key words: women, cardiovascular disease, diagnosis.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;4:304-16)
RSCESP (72594)-1675

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. J Gend Specif Med. 2002 Mar;5(2):27-37.
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986 Feb;111(2):383-90.
3. Naidoo VV. Review of gated SPECT imaging in women with suspected coronary heart disease. J Nucl Cardiol. 2006 Jul;13(4):474-9.
4. SEADE. Mortalidade, segundo os sexos, no Brasil. 2-8-2005. Ref Type: Internet Communication.
5. WHO task forces undertake collaborative research and development in fertility regulation. WHO Chron. 1973 Sep;27(9):356-62.
6. Kim C, Kwok YS, Saha S, Redberg RF. Diagnosis of suspected coronary artery disease in women: a cost-effectiveness analysis. Am Heart J. 1999 Jun;137(6):1019-27.
7. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. J Gend Specif Med. 2002 Mar;5(2):27-37.
8. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. Am Heart J. 1998 Aug;136(2):205-12.
9. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology,

and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Circulation. 2005 Feb 8;111(5):682-96.

10. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation. 2004 Feb 10;109(5):672-93.
11. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol. 1996 Apr;27(5):1007-19.
12. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1979 Jun 14;300(24):1350-8.
13. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. Am J Med. 1984 Jul;77(1):64-71.
14. Heller GFA. Detection of coronary disease in women. In: Zaret BBG, editor. Nuclear Cardiology. State of Art and Future Directions. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2005.
15. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. J Nucl Cardiol. 2003 Jan;10(1):95-101.
16. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation. 2002 Oct 1;106(14):1883-92.
17. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F, et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response, and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). N Engl J Med. 1979 Aug 2;301(5):230-5.
18. Welch CC, Proudfit WL, Sheldon WC. Coronary arteriographic findings in 1,000 women under age 50. Am J Cardiol. 1975 Feb;35(2):211-5.
19. Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zencka AE, Runco V. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. Am J Cardiol. 1975 Aug;36(2):169-73.
20. Detry JM, Kapita BM, Cosyns J, Sottiaux B, Brasseur LA, Rousseau MF. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease. Circulation. 1977 Nov;56(5):756-61.
21. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, Nutter DO, Schlant RC. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. Circulation. 1979 Nov;60(5):1021-7.
22. Guiteras P, Chaitman BR, Waters DD, Bourassa MG, Scholl JM, Ferguson RJ, et al. Diagnostic accuracy of exercise ECG lead systems in clinical subsets of women. Circulation. 1982 Jun;65(7):1465-74.
23. Friedman TD, Greene AC, Iskandrian AS, Hakki AH, Kane SA, Segal BL. Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy in women: correlation with coronary arteriography. Am J Cardiol. 1982 May;49(7):1632-7.
24. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 1984 Jul;4(1):8-16.
25. Masini M, Picano E, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. High dose dipyridamole-echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography. J Am Coll Cardiol. 1988 Sep;12(3):682-5.
26. Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS, Armstrong WF, Judson WE, McHenry PL, et al. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol. 1989 Nov 15;14(6):1440-7.
27. Pratt CM, Francis MJ, Divine GW, Young JB. Exercise testing in women with chest pain. Are there additional exercise characteristics that predict true positive test results? Chest. 1989 Jan;95(1):139-44.
28. Robert AR, Melin JA, Detry JM. Logistic discriminant analysis improves diagnostic accuracy of exercise testing for coronary artery

disease in women. Circulation. 1991 Apr;83(4):1202-9.
29. Chae SC, Heo J, Iskandrian AS, Wasserleben V, Cave V. Identification of extensive coronary artery disease in women by exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging. J Am Coll Cardiol. 1993 May;21(6):1305-11.
30. Richardson MT, Holly RG, Amsterdam EA, Wang MQ. The value of ten common exercise tolerance test measures in predicting coronary disease in symptomatic females. Cardiology. 1995;86(3):243-8.
31. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distante A, et al. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. Circulation. 1994 Mar;89(3):1160-73.
32. Chikamori T, Hirakawa K, Seo H, Takata J, Yabe T, Sugimoto K, et al. Diagnostic significance of exercise-induced ST-segment depression in the lateral limb leads in patients with suspected coronary artery disease. Am J Cardiol. 1995 Sep 1;76(7):513-6.
33. Lee JH, Crump R, Ellestad MH. Significance of precordial T-wave increase during treadmill stress testing. Am J Cardiol. 1995 Dec 15;76(17):1297-9.
34. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. Am Heart J. 1995 Oct;130(4):741-7.
35. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol. 1995 Aug;26(2):335-41.
36. Daou D, Delahaye N, Vilain D, Lebtahi R, Faraggi M, Le GD. Identification of extensive coronary artery disease: incremental value of exercise Tl-201 SPECT to clinical and stress test variables. J Nucl Cardiol. 2002 Mar;9(2):161-8.
37. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollan MJ, Hernandez M, Peral V, et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. Heart. 1998 Oct;80(4):370-6.
38. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). Circulation. 2003 Sep 16;108(11):1404-18.
39. Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, Kiat H, Areeda J, Prigent F, et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. J Nucl Med. 1990 Jul;31(7):1168-79.
40. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol. 1997 Jan;29(1):69-77.
41. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. J Am Coll Cardiol. 1997 Dec;30(7):1687-92.
42. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. Circulation. 1996 Feb 1;93(3):463-73.
43. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De CP, Brasseur LA, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. Circulation. 1985 Mar;71(3):535-42.
44. Kong BA, Shaw L, Miller DD, Chaitman BR. Comparison of accuracy for detecting coronary artery disease and side-effect profile of dipyridamole thallium-201 myocardial perfusion imaging in women versus men. Am J Cardiol. 1992 Jul 15;70(2):168-73.
45. Barasch E. Noninvasive diagnostic test. Heart Disease in Women. 2003. p. 164-9.
46. Olson CE, Porter TR, Deligonul U, Xie F, Anderson JR. Left ventricular volume changes during dobutamine stress echocardiography identify patients with more extensive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 1;24(5):1268-73.
47. el-Said ES, Roelandt JR, Fioretti PM, McNeill AJ, Forster T, Boersma H, et al. Abnormal left ventricular early diastolic filling during dobutamine stress Doppler echocardiography is a sensitive indicator of significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1994 Dec;24(7):1618-24.

48. Stoddard MF, Prince CR, Morris GT. Coronary flow reserve assessment by dobutamine transesophageal Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1995 Feb;25(2):325-32.
49. Merz CN, Moriel M, Rozanski A, Klein J, Berman DS. Gender-related differences in exercise ventricular function among healthy subjects and patients. Am Heart J. 1996 Apr;131(4):704-9.
50. Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Chow CW, Bailey KR, Seward JB. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. Circulation. 1997 Jan 21;95(2):405-10.
51. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Chin H, Dunlap R, Ryan C, et al. Supine bicycle stress echocardiography versus tomographic thallium-201 exercise imaging for the detection of coronary artery disease. J Am Soc Echocardiogr. 1993 Mar;6(2):177-85.
52. Lewis JF, Lin L, McGorray S, Pepine CJ, Doyle M, Edmundowicz D, et al. Dobutamine stress echocardiography in women with chest pain. Pilot phase data from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1462-8.
53. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. J Am Coll Cardiol. 2001 Feb;37(2):451-7.
54. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglus M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. Am J Cardiol. 2001 Jun 15;87(12):1335-9.
55. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. J Womens Health (Larchmt). 2004 Apr;13(3):273-83.
56. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. N Engl J Med. 2001 Dec 27;345(26):1863-9.
57. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. Circulation. 1999 Feb 16;99(6):763-70.
58. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. Circulation. 2003 Jul 29;108(4):432-7.
59. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med. 2000 Nov 16;343(20):1445-53.
60. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. N Engl J Med. 2000 Mar 23;342(12):829-35.
61. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation. 2004 Jun 22;109(24):2993-9.
62. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. N Engl J Med. 2002 Jun 20;346(25):1948-53.
63. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. Circulation. 2002 Oct 29;106(18):2328-33.
64. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke. 1993 Sep;24(9):1297-304.
65. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997 Sep 15;146(6):483-94.
66. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. Am J Med. 1989 Jun;86(6 Pt 1):649-52.
67. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative

Study of Coronary Artery Surgery (CASS). Circulation. 1979 Jun;59(6):1105-12.
68. Lazar JM, Uretsky BF, Denys BG, Reddy PS, Counihan PJ, Ragosta M. Predisposing risk factors and natural history of acute neurologic complications of left-sided cardiac catheterization. Am J Cardiol. 1995 May 15;75(15):1056-60.
69. Roberts CS, Roberts WC. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. Circulation. 1980 Nov;62(5):953-9.
70. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, Steingart RM, Budner N, Lense L, et al. Sex bias in considering coronary bypass surgery. Ann Intern Med. 1987 Jul;107(1):19-25.