

CAPÍTULO 20

SAÚDE CARDIOVASCULAR E DOENÇA ISQUÊMICA NAS MULHERES

Amanda Duarte de Andrade;
Andrezza Quirino Ramalho de Moura;
Diego Dias Rosa;
Diogo Bezerra Leite Cavalcante;
Emília Isabel da Silva;
Gustavo Mariani Santos;
João Rubens Agostinho Rolim;
Tarsila Maria Scanoni de Santana

RESUMO

Globalmente, as doenças cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de mortalidade em mulheres. Durante muitos anos, foi reconhecida a presença de diferenças relacionadas a homens e mulheres na apresentação, fatores de risco e resultados, muitas vezes, associadas a desigualdades na detecção, encaminhamento e tratamento das DCV. A falta de evidências específicas de gênero é resultado da sub-representação das mulheres nos ensaios clínicos, que, no entanto, manifestam doença cardíaca isquêmica (DCI) geralmente no período pós-menopausa, quando os efeitos protetores do estrogênio são atenuados. Além disso, estudos registram um aumento na prevalência de infarto do miocárdio em mulheres na faixa etária dos 35-54 anos, evidenciando que o diagnóstico precoce e preciso de DCV é fundamental para reduzir taxas de mortalidade em mulheres.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças cardiovasculares; Isquemia miocárdica; Terapia de reposição hormonal; Pré-menopausa; Pós-menopausa

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) continua a ser a causa principal de mortalidade em mulheres, especialmente devido à doença cardíaca isquêmica (DIC) e ao acidente vascular cerebral (AVC), com provável aumento no número de casos mundialmente¹. A carga das DCV tem crescido há décadas em quase todos os países, com exceção dos países desenvolvidos. A maior preocupação é a tendência de aumento da mortalidade por DCV em mulheres e homens nesses países, a exemplo dos

Estados Unidos, onde os índices indicaram um declínio em mulheres entre os anos de 2000 a 2010².

Esta tendência crescente de mortalidade por DCV em mulheres também foi observada na década de 1990, quando as doenças cardíacas nessa população eram menos compreendidas. Nas décadas de 1980 e 1990, a prevenção da DIC em mulheres diferia da dos homens devido, em parte, aos resultados observacionais do Nurses' Health Study (NHS). A terapia de reposição hormonal (TRH), nesse caso, foi associada a uma redução de 50% no risco de doença arterial coronariana (DAC) durante o período de acompanhamento de 5 anos promovido pelo estudo³.

Na mesma época, o Framingham Heart Study mostrou um risco aumentado de 50% de morbidade cardiovascular e dobrou o risco de doença cerebrovascular em mulheres que usavam TRH em comparação com aquelas que não usavam⁴. Em última análise, o NHS confirmou resultados semelhantes no seu estudo de acompanhamento de 10 anos e muitas mulheres na pós-menopausa continuaram a ser tratadas com TRH⁵.

Na década de 1990, a mortalidade cardiovascular aumentou nas mulheres e diminuiu nos homens, enquanto no final da década de 1990 e início de 2000, vários ensaios clínicos randomizados (ECR) revelaram que a TRH não preveniu DCV^{6,7}. Os estudos observacionais podem ter revelado o aumento da mortalidade por DCV observado na década de 1990, indicando a necessidade de uma melhor investigação e tratamento de mulheres com doenças cardíacas, assim como a abertura de centros cardíacos e de organizações cuidados à saúde para melhorar da mulher^{8,9}.

Em 2004, as diretrizes específicas de sexo para DCV enfatizaram os danos da TRH para prevenir DCV e encorajaram o uso de terapias baseadas em evidências para reduzir o risco de DCV em mulheres¹⁰. Com isso, a terapia médica baseada em diretrizes, incluindo testes diagnósticos, gerenciamento de estilo de vida e tratamentos, passou a ser fornecida às mulheres, contribuindo com um a melhor compreensão e manejo⁸.

2. EPIDEMIOLOGIA

Composta por doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e hipertensão, a DCV é a principal causa de morte de mulheres nos Estados Unidos e no mundo. Somente entre as mulheres americanas, foi registrada uma prevalência de 48,4%, que resultou em 420.164 mortes em 2018, principalmente devido a DAC. O número total de mortes por DCV é um pouco maior entre os homens. Porém, a subanálise por etnia indica que as mulheres representam uma porcentagem mais elevada de mortes entre negros e hispânicos². Apesar de uma tendência de queda na mortalidade por DCV para homens e mulheres nos Estados Unidos, de 2000 a 2010, as taxas têm aumentado desde então para ambos os sexos, principalmente em mulheres de 35 a 54 anos^{2,11,12}.

As mulheres manifestam o primeiro infarto do miocárdio (IM) cerca de 10 anos depois dos homens, geralmente após a menopausa¹³. Mesmo depois de uma intervenção coronária percutânea (ICP) bem-sucedida, mulheres com síndrome coronariana aguda (SCA) apresentam um risco de mortalidade ajustado 20% maior no curto prazo e, em 1 ano, para aquelas com mais de 45 anos, e uma taxa de sobrevivência de 74% vs. 81% em homens¹⁴. Para aqueles que sobrevivem a uma SCA, há um risco maior de IM recorrente, IC e morte¹⁵. Este risco é crescente em mulheres com menos de 50 anos, onde há uma mortalidade duas vezes maior que a dos homens¹⁶. No geral, a mortalidade a curto e longo prazo com DIC é 40% maior em mulheres após ajuste para idade e comorbidades¹².

3. DIFERENÇAS DE GÊNERO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A avaliação dos sintomas cardiovasculares em mulheres, portanto, permanece desafiadora devido à natureza atípica de apresentação da DCV. Além disso, o uso de sintomas típicos de angina na avaliação de mulheres pode ser impreciso devido à transposição de sintomas derivados de coortes masculinas¹⁷. O Framingham Heart Study, por exemplo, descreveu inicialmente o padrão de apresentação clínica da DCV em mulheres na década de 1980 e demonstrou que elas geralmente desenvolvem angina como apresentação inicial de DCI e são menos propensas a apresentar IM em comparação aos homens^{18,19}. Na SCA, as mulheres também apresentam mais comumente angina instável, em vez de IM com elevação do segmento ST^{20,21}.

Por outro lado, um estudo com 246 mulheres e 276 homens não demonstrou diferenças de gênero na sensibilidade dos sintomas típicos, definidos como dor ou desconforto no peito, dispneia, sudorese e dor nos braços ou ombros, no diagnóstico de SCA²². Mulheres tendem a apresentar menos frequentemente sintomas de dor torácica por esforço antes de um infarto agudo do miocárdio (IAM)²³. As diferenças na apresentação tendem a ser mais polarizadas entre pacientes mais jovens em comparação com indivíduos mais velhos. Reforçando esse dado, um estudo com quase 10.000 pacientes mostrou que mulheres mais velhas – com mais de 65 anos – apresentavam sintomas comparáveis aos dos homens e tinham maior frequência de angina típica²⁴.

Os dados atuais sugerem que, nas mulheres, os sintomas de dor no peito são menos discriminatórios na previsão da DAC obstrutiva do que nos homens²⁵. Esse achado foi bem documentado e, há quase 40 anos, Diamond et al²⁶ sugeriram que, quando avaliados com angiografia coronária para sintomas típicos ou atípicos relacionados à isquemia miocárdica, as mulheres demonstraram taxas mais baixas de DAC obstrutiva em comparação aos homens. Na DCV estabelecida, tanto homens como mulheres apresentam dor no peito. Porém, as mulheres relatam sintomas adicionais, potencialmente relacionados com o gênero e inespecíficos, como fadiga e

perturbações do sono. A apresentação pode, portanto, confundir o diagnóstico, tornando a rejeição desses sintomas como não cardíacos ainda mais perigosa^{27,28}. A Tabela 1 mostra as diferenças entre gêneros nos sintomas de isquemia miocárdica:

Tabela 1. A influência do gênero nos sintomas de isquemia miocárdica

Comum em ambos os sexos
<ul style="list-style-type: none">• Dor, pressão ou aperto no peito• Radiação da dor no pescoço, ombro, costas, braço, mandíbula• Palpitações• Dificuldade em respirar• Azia, náusea, vômito, dor abdominal• Suores frios, umidade• Tontura
Mais comum em mulheres
<ul style="list-style-type: none">• Relatar sintomas mais leves• Início súbito de fraqueza, falta de ar, sensação de fadiga de doença sistêmica (sem dor no peito)• Desconforto leve nas costas, peito, braço, pescoço ou mandíbula (sem dor no peito)

3.1 Semelhanças, diferenças de gênero e fatores de risco

Apesar de homens e mulheres partilharem fatores de risco cardiovasculares clássicos, a importância relativa de cada fator pode ser específica do gênero. Por exemplo, o impacto deletério do tabagismo é maior nas mulheres do que nos homens, especialmente naqueles com menos de 50 anos de idade^{29,30}. Fumar também regula negativamente a vasodilatação dependente de estrogênio por meio de efeitos bioquímicos na parede endotelial³¹.

Durante a avaliação do risco de DCV, devem ser considerados fatores de risco típicos, incluindo idade >55 anos, DAC pré-existente, hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus, entre outros. Os riscos específicos das mulheres incluem estado pós-menopausa, histerectomia e complicações durante a gravidez. Mulheres que desenvolvem diabetes gestacional ou pré-eclâmpsia mais que duplicam o risco de desenvolver DCV posteriormente³².

A inatividade física continua sendo um fator de risco significativo para DCV. O Duke Activity Status Index é uma ferramenta de estratificação de risco que compreende um questionário de 12 itens que mede a capacidade funcional. Quando comparadas com mulheres que praticavam maiores níveis de atividade física, aquelas que realizavam <4,7 equivalentes metabólicos de

esforço na forma de atividades da vida diária apresentavam um risco 3,7 vezes maior de morte ou IM não fatal³³.

4. FATORES DE RISCO

4.1 FATORES DE RISCO DE FRAMINGHAM E EQUIVALENTES DE RISCO

Embora os médicos tenham confiado na Escala de Risco de Framingham (FRS) para avaliar o risco de DCV, os dados mostram que esse modelo subestima o risco nas mulheres e classifica 90% das mulheres como de baixo risco³⁴. As diretrizes da ACC/AHA sobre a avaliação do risco de DCV recomendam estimar o risco de DCV aterosclerótica em 10 anos ou ao longo da vida derivado de equações de coorte agrupadas que levam em consideração diversas populações étnicas e o risco de AVC em mulheres³⁵.

4.1.1 Hipertensão

A hipertensão subdiagnosticada e subtratada continua sendo um importante fator de risco para DIC em mulheres¹². A prevalência da hipertensão em mulheres e homens continua a aumentar e estima-se que o risco de desenvolver hipertensão ao longo da vida seja de pelo menos 90%³⁶. A hipertensão aumenta significativamente o risco de IM, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, AVC e insuficiência renal. A identificação e o tratamento da hipertensão são relevantes e, apesar dos muitos medicamentos anti-hipertensivos disponíveis, apenas um em cada dois americanos hipertensos é tratado adequadamente³⁷.

Mulheres na pré-menopausa correm um risco maior de danos hipertensivos em órgãos-alvo do que os homens da mesma idade, incluindo microalbuminúria e hipertrofia ventricular esquerda³⁸. O aumento da pressão arterial (PA) durante a transição da menopausa pode estar relacionado ao declínio dos níveis de estrogênio, o que leva à regulação positiva do sistema renina-angiotensina, à produção de fatores vasoconstritores, como a endotelina, e ao aumento da sensibilidade ao sal³⁹. Acima dos 65 anos, a prevalência de hipertensão é maior em mulheres do que em homens, mas menos da metade recebe tratamento adequado^{40,41}. A prevalência de hipertensão é de 25,3% entre as mulheres hispânicas e apenas 37,5% têm a PA controlada⁴².

A hipertensão do avental branco não tratada também está associada ao aumento do risco de DCV e a monitorização ambulatorial da PA demonstrou que mais mulheres têm hipertensão do “jaleco branco” do que os homens^{43,44}. Além disso, mulheres idosas e os afro-americanos apresentam um risco elevado de acidente vascular cerebral, DRC e complicações de insuficiência cardíaca devido à hipertensão⁴⁵.

4.1.2 Hiperlipidemia

Níveis lipídicos séricos elevados são os maiores contribuintes para o desenvolvimento de DIC em todo o mundo. Ensaios clínicos demonstraram que a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com estatinas leva a melhores resultados de DCV^{35,46}. A diretriz ACC/AHA sobre o tratamento do colesterol sanguíneo defende o início comparável de estatinas em mulheres e homens com LDL-C > 190 mg/dL ou um risco estimado de DCVA em 10 anos de $\geq 7,5\%$ ⁴⁶.

A terapia com estatinas apresenta benefícios proporcionais semelhantes para mulheres e homens na redução de eventos cardiovasculares⁴⁷. Entre os idosos, as mulheres têm 20% menos probabilidade do que os homens de usar estatinas⁴⁸. Isso pode refletir uma maior vulnerabilidade das mulheres idosas à mialgia induzida por estatinas ou à subprescrição para essa população, embora faltem dados⁴⁹. Níveis elevados de colesterol não HDL e triglicerídeos são fatores de risco de DCV mais importantes em mulheres do que em homens, especialmente mulheres com diabetes^{50,51}.

4.1.3 Tabagismo

Fumar aumenta o risco de DCI, incluindo progressão da aterosclerose, (IM) e morte cardíaca súbita (MSC). O consumo de cigarro é crescente entre adolescentes e jovens adultos e as mulheres utilizam o tabagismo como estratégia para controle de peso. O tabagismo é um fator de risco mais forte para IM em mulheres de meia-idade em comparação aos homens, com um risco 6 vezes maior versus um risco 3 vezes maior, respectivamente⁵². Fumar apenas 2 a 3 cigarros por dia aumenta o risco de DCV, enquanto sua cessação diminui o risco substancialmente dentro de 3 anos⁵³.

4.1.4 Diabetes

Uma mulher diabética tem um risco 4 a 6 vezes maior de desenvolver DIC, em comparação com um risco 2 a 3 vezes maior num homem diabético^{54,55}. O maior impacto do diabetes nas mulheres pode ser atribuído ao maior aumento da adiposidade e da resistência à insulina⁵⁵. Estudos indicam que a diabetes é um preditor prognóstico mais forte de mortalidade nas mulheres do que nos homens. O diagnóstico precoce da diabetes é importante, especialmente em grupos étnicos de alto risco, como afro-americanos, hispânicos, índios americanos e americanos das ilhas do Pacífico. Embora a terapia hipoglicemiante reduza as complicações microvasculares, dados sobre a redução de complicações macrovasculares com o tratamento da hiperglicemia ainda são inconclusivos⁵⁶.

4.1.5 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP é um risco equivalente para DIC e ambas compartilham fatores de risco como hipertensão, diabetes e tabagismo. O índice tornozelo-braquial para triagem de DAP é um teste barato para estratificação de risco. Em pacientes com DIC e DAP estáveis, a depressão foi independentemente associada à DAP nas mulheres, e o tabagismo e níveis elevados de fibrinogênio à DAP nos homens⁵⁷. Mulheres com DAP submetidas a intervenção vascular são normalmente idosas, apresentam doença mais grave e complexa e correm risco de resultados adversos com taxas mais altas de transfusão e embolia, embora tenham sucesso de procedimento semelhante ao dos homens⁵⁸. No Jackson Heart Study de mulheres e homens, com, em média, 55 anos, um índice menor tornozelo-braquial foi associado à calcificação da artéria coronária⁵⁹.

4.1.6 Doença renal crônica (DRC)

A DRC é um risco equivalente de DIC tanto em mulheres como em homens. Hipertensão, hiperlipidemia e diabetes são mais frequentes em pessoas com taxa de filtração glomerular reduzida, sendo a DRC associada à calcificação da artéria coronária independente dos fatores de risco tradicionais⁶⁰. No estudo Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), mulheres com creatinina sérica de 1,2 a 1,9 mg/dL tinham maior probabilidade de ter estenose angiográfica significativa em comparação com mulheres com creatinina sérica normal⁶¹. A mortalidade por doença renal terminal é elevada e cerca de 50% das mortes por DRC estão relacionadas com DCV. Em uma grande população comunitária, à medida que a TFG estimada diminuía, as taxas de hospitalização, eventos cardiovasculares e morte aumentavam⁶².

4.2 FATORES DE RISCO NÃO-FRAMINGHAM

4.2.1 Excesso de peso e obesidade

Embora o IMC elevado esteja associado ao aumento da DIC fatal e não fatal em mulheres e homens, as diferenças entre os sexos na distribuição de gordura têm sido relacionadas à doença. As mulheres acumulam gordura subcutânea, enquanto os homens acumulam mais gordura visceral. Mulheres na pós-menopausa apresentam maior acúmulo de gordura visceral, associada ao desenvolvimento de resistência à insulina, a respostas inflamatórias e lipólise⁶³.

O excesso de gordura visceral e pericárdica são fatores de risco para morbidades por DCV, independentemente das medidas tradicionais de obesidade⁶⁴. Vários fatores de risco de DCV estão ligados ao sobrepeso e à obesidade, a exemplo da hipertensão, que tem forte associação com

sobrepeso e obesidade em mulheres, e o diabetes relacionado à obesidade abdominal em mulheres⁶⁵. A perda de peso melhora os perfis de colesterol, reduz a pressão arterial e reduz o risco de desenvolver diabetes³⁵.

As diretrizes da ACC/AHA/The Obesity Society recomendam que a circunferência da cintura seja medida e o IMC calculado pelo menos uma vez por ano, e que indivíduos com sobrepeso e obesos e mulheres com circunferência da cintura acima de 88 cm devem ser aconselhados sobre seu elevado risco de DCV. Também é recomendada a perda de peso em mulheres, com a prescrição de uma dieta de 1.200 a 1.500 kcal/dia, com um déficit energético de 500 a 750 kcal/dia, assim como o encaminhamento para aconselhamento nutricional. A cirurgia bariátrica pode ser considerada em mulheres com IMC ≥ 40 ou naquelas com IMC ≥ 35 com comorbidade relacionada à obesidade⁶⁶.

4.2.2 Histórico familiar

O histórico familiar de DIC está presente na maioria dos pacientes com DIC prematura, sendo a história familiar de IM um indicador prognóstico independente de risco aumentado de DIC em mulheres e homens⁶⁷. As diferenças de gênero no impacto da história familiar no risco de DIC têm sido controversas. Em uma análise multivariada dos fatores de risco tradicionais de Framingham, o histórico familiar foi preditivo de eventos adversos maiores de DCV em mulheres, mas não houve aumento significativo do risco em homens⁶⁸. Dados de um estudo maior também mostraram diferenças de gênero. O exame do Physician's Health Study e do Women's Health Study revelou que uma história de IM materno até aos 79 anos estava associada ao aumento do risco de DCV tanto para filhos como para filhas, enquanto o IM paterno conferiu aumento do risco de DCV aos filhos, mas apenas IM prematuro do pai (< 50 anos) conferiu risco aumentado para as filhas⁶⁹.

4.2.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é um agrupamento de fatores de risco que aumenta o risco de DIC, sendo o risco de diabetes maior à medida que o número de componentes da síndrome aumenta⁷⁰. A desregulação de fatores metabólicos, como fator de necrose tumoral 3, leptina e adiponectina, contribui para o desenvolvimento de DCV, e os níveis séricos de adiponectina predizem o risco de DCV e a mortalidade em homens e mulheres⁷¹.

4.2.4 Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

Fatores de risco cardíaco, como diabetes, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica, são prevalentes em mulheres com SOP, e a orientação dessas pacientes sobre controle de peso e exercícios pode melhorar seu risco cardíaco cumulativo. Embora nenhum estudo de desfecho em longo

prazo avalie o aumento do risco de DCV na SOP, mulheres acometidas apresentam níveis elevados de cálcio nas artérias coronárias em comparação com controles saudáveis pareados com ovulação normal⁷².

4.2.5 Resultados adversos na gravidez

A gravidez é um teste de estresse metabólico e serve para prever a saúde cardiovascular futura. As diretrizes para prevenção de DCV em mulheres incorporaram resultados adversos na gravidez (APOs) como fatores de risco cardíaco, incluindo diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e parto prematuro, todos associados ao aumento do risco futuro de doenças cardíacas⁷³. Um diagnóstico de pré-eclâmpsia duplica o risco de diabetes e AVC no futuro, além de quadruplicar o risco de hipertensão. Caso a mulher tenha histórico de pré-eclâmpsia, ela deve ser rastreada para hipertensão dentro de 6 meses a 1 ano após o parto e depois rastreada anualmente⁷⁴. Mulheres com diabetes gestacional devem ser examinadas para diabetes dentro de 6 semanas após o parto e se apresentarem glicemia de jejum alterada 6 semanas após o parto, devem ser rastreadas anualmente⁷⁵.

4.2.6 Distúrbios autoimunes sistêmicos

Distúrbios autoimunes sistêmicos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide, são altamente prevalentes em mulheres, sendo associados a risco aumentado de DCV. A DIC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com LES, e a artrite reumatoide e está relacionada a um risco duas a três vezes maior de IM e aumento da mortalidade por DCV⁷⁶. Os fatores de risco conhecidos de DCV não esclarecem o aumento substancial da taxa de DIC em pacientes com LES, sugerindo que a inflamação crônica subjacente pode contribuir para o maior risco da doença⁷⁷.

O tratamento para doenças autoimunes também envolve o uso de corticosteroides, associados à síndrome metabólica e à aterosclerose prematura⁷⁷. O cálcio arterial coronariano pode ser mais preditivo de risco de DCV do que os escores de risco de Framingham em mulheres com LES e artrite reumatoide⁷⁸. Além disso, foi sugerido que a disfunção microvascular coronariana (DMC) contribui para isquemia e angina em pacientes com LES sem DAC obstrutiva⁷⁹.

4.2.7 Radioterapia

A radiação da parede torácica ou do mediastino para tratamento de câncer, como linfoma de Hodgkin e câncer de mama, está associada à aterosclerose coronariana e DIC, assim como à doença pericárdica e valvular. O risco de DIC induzida por radiação aumenta na presença de

fatores de risco, exigindo maior controle nessas pacientes. O risco de doença cardíaca começa nos primeiros 5 anos após a exposição à radiação e continua por pelo menos 20 anos⁸⁰.

As doses de radiação da mama esquerda para o coração são maiores do que as doses de radiação da mama direita, enquanto a radiação da mama esquerda e da parede torácica está associada à aterosclerose da artéria coronária direita médio-esquerda descendente anterior, diagonal distal e proximal⁸¹. Em mulheres e homens, as complicações da radioterapia para câncer de cabeça e pescoço incluem aterosclerose e trombose da artéria subclávia/carótida. Dados de uma revisão demonstraram uma relação dose-resposta entre a frequência de estenose carotídea e a exposição à dose de radiação⁸².

4.2.8 Apneia obstrutiva do sono (AOS)

A AOS contribui para o risco de DCV pelo aumento do impulso simpático, estresse oxidativo e inflamação. Episódios de apneia e distúrbios respiratórios do sono contribuem para hipertensão sistêmica e pulmonar, assim como para distúrbios elétricos significativos e redução da variabilidade da frequência cardíaca⁸³. Existem diferenças de gênero na apresentação da AOS, sendo as mulheres mais propensas a apresentar insônia, ter histórico de depressão e disfunção tireoidiana⁸⁴. A AOS é relatada com mais frequência em homens e pode ser subdiagnosticada em mulheres⁸⁵.

4.2.9 Osteopenia/Osteoporose

A gravidade da osteoporose está associada a eventos cardíacos. Mulheres com níveis mais baixos de vitamina D têm uma tendência maior à hipertensão, diabetes e DIC em comparação aos homens. Nos participantes do Framingham Offspring Study, aqueles com níveis baixos de vitamina D tiveram eventos 1,62 vezes maiores em comparação com aqueles com níveis mais elevados⁸⁶. Porém, dados do NHANES III mostraram que um nível baixo de vitamina D não estava associado ao aumento da mortalidade⁸⁷.

4.2.10 Anemia

No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)⁸⁸, 13% das mulheres estavam com anemia – em comparação a 4,8% dos homens – e durante um seguimento de 6,1 anos, um nível baixo de hemoglobina foi um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, enquanto no Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)⁸⁹, 21% das mulheres estavam com anemia, que não foi associada à gravidade da DAC ou à fração de ejeção, mas sim a maior risco de resultados adversos. Nesse caso, as

pacientes com anemia tinham maior probabilidade de apresentar disfunção renal, diabetes e hipertensão.

4.3 ESTILO DE VIDA

4.3.1 Álcool

A ingestão de álcool tem uma relação com o risco de DIC em populações geralmente saudáveis, e recomenda-se que mulheres saudáveis não tomem mais do que uma bebida por dia, em média. O consumo excessivo de álcool está associado a hiperlipidemia, hipertensão, vasoconstrição, hipercoagulabilidade e menor limiar de fibrilação ventricular. O consumo moderado de álcool está associado à redução do risco de DIC, mesmo em mulheres de maior risco com diabetes mellitus tipo 2. O benefício cardioprotetor da ingestão moderada de álcool pode ser devido ao aumento do HDL-C e do relaxamento dos vasos endoteliais, além da diminuição da agregação/função plaquetária e do aumento da fibrinólise⁹⁰.

4.3.2 Atividade física e reabilitação cardíaca

A inatividade física é maior entre as mulheres do que entre os homens, especialmente em negros não-hispânicos e adultos hispânicos. Em um estudo realizado com mulheres, o risco populacional de doença cardíaca atribuível à inatividade física superou o de outros fatores de risco tradicionais de DCV. Ao melhorar a função endotelial coronariana, melhorar a função ventricular sistólica e diastólica e diminuir os fatores de risco de DCV, o exercício é importante para o manejo da angina e prevenção do infarto do miocárdio⁹¹.

A reabilitação cardíaca é uma modalidade custo-efetiva no tratamento da DIC, para melhorar os fatores de risco de DCV, a capacidade funcional e a recuperação da frequência cardíaca, além de reconstruir a confiança e o bem-estar geral do paciente. A participação na reabilitação cardíaca proporciona um benefício de mortalidade acima dos cuidados habituais por si só. É uma indicação de Classe I de acordo com as diretrizes da ACC/AHA para DIC estável, IM, pós-intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca, assim como doença cardíaca valvular^{92,93}.

4.3.3 Nutrição

A nutrição é um fator de risco modificável que influencia a aterogênese e a inflamação. A dieta Mediterrânea suplementada com azeite extravirgem ou nozes reduziu a incidência de eventos cardiovasculares maiores em quase 30% de pessoas com alto risco cardiovascular⁹⁴. Por outro lado, uma abordagem dietética tradicional com baixo teor de gordura não

resultou em benefício CV⁹⁵. O consumo de ácidos graxos trans tem sido associada à morte cardíaca súbita em mulheres com aterosclerose clínica, bem como à mortalidade geral por todas as causas^{96,97}.

A adesão à dieta DASH parece diminuir a pressão arterial e o risco de insuficiência cardíaca, mas não reduz o risco de morte súbita cardíaca em mulheres na pós-menopausa⁹⁸. Investigações sobre a relação entre o microbioma intestinal e a DIC levaram a uma melhor compreensão do risco de DCV associado ao consumo de carne vermelha⁹⁹. A L-carnitina e a fosfatidilcolina dietéticas são convertidas em N-óxido de trimetilamina (TMAO) pela microflora intestinal, e níveis aumentados de TMAO estão associados a eventos cardiovasculares. A aterosclerose é suprimida em camundongos quando os níveis de TMAO são reduzidos pela administração de antibióticos direcionados a micróbios intestinais¹⁰⁰.

4.4 VARIÁVEIS PSICOSSOCIAIS

4.4.1 Estresse mental agudo

Isquemia, infarte e arritmias relacionadas com o estresse mental agudo ocorrem tanto em mulheres como em homens, como observado durante catástrofes, como terremotos e guerras. Uma síndrome aguda associada ao estresse mental, a cardiomiopatia de estresse ou cardiomiopatia de Takotsubo é altamente prevalente em mulheres na pós-menopausa¹⁰¹. Está, muitas vezes, relacionada a um aumento súbito de catecolaminas no contexto de um estresse emocional, como a morte do cônjuge, ou físico, a exemplo de doença respiratória aguda¹⁰². A disfunção microvascular endotelial e não endotelial coronariana (DMC) é um contribuinte significativo para a DIC em mulheres e tem sido associada à cardiomiopatia de Takotsubo¹⁰³.

Uma diferença importante na DIC é que mulheres e homens diferem no grau de DAC obstrutiva epicárdica observada na angiografia convencional, sendo o papel da DMC endotelial/não endotelial maior na DCI em mulheres com sinais e sintomas de isquemia miocárdica e sem DAC obstrutiva. Um estudo em mulheres com DMC descobriu que a dislipidemia e o IMC elevado estavam relacionados com a DMC, e que os fatores de risco tradicionais contribuem modestamente para a DMC¹⁰⁴. A isquemia por estresse mental, por sua vez, é mais comum em mulheres mais jovens (idade ≤ 50) pós-IM em comparação com homens da mesma idade¹⁰⁵.

4.4.2 Depressão

A depressão está associada ao aumento do risco de DIC e da mortalidade por DIC. Em mulheres jovens (idade ≤ 55 anos), os sintomas depressivos foram associados ao aumento do risco de morte em comparação com homens ≤ 55 anos¹⁰⁶. A depressão também foi relacionada ao aumento

do risco de DCV, sendo um preditor independente de morte por DCV na Women's Health Initiative (WHI)¹⁰⁷. No Nurses Health Study (NHS), foi associada a eventos fatais de DCI, sendo o uso de medicação antidepressiva ligado a um risco aumentado de MSC¹⁰⁸. Embora os biomarcadores inflamatórios (PCR e Il-6) estejam elevados em mulheres com depressão, considera-se que a inflamação explica apenas uma pequena parte da associação entre depressão e DCV. A depressão está associada à diminuição do controle dos fatores de risco modificáveis e à menor adesão à medicação^{109,110}.

Nenhum estudo demonstrou que o tratamento da depressão tenha impacto na mortalidade cardíaca. No estudo ENRICH¹¹¹, o tratamento da depressão com terapia cognitivo-comportamental e inibidores seletivos da recaptação de serotonina não reduziu a morte ou o IM. O tratamento com sertralina não melhorou a mortalidade em pacientes com doença cardíaca no Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)¹¹². Em um ensaio sobre tratamento farmacológico e não farmacológico da depressão, o tratamento não reduziu a morbidade ou mortalidade cardíaca¹¹³. No Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD)¹¹⁴, a intervenção psicossocial baseada em grupo teve um efeito protetor e prolongou a vida de mulheres hospitalizadas por doença coronariana.

4.4.2 Ansiedade

Pacientes ansiosos pós-IM apresentam risco aumentado de novos eventos cardíacos, mortalidade cardíaca e mortalidade por todas as causas. Uma meta-análise relatou que a ansiedade pós-IM está associada a um risco aumentado de 36% de resultados adversos¹¹⁵. Em outra meta-análise, a ansiedade foi um fator de risco independente para DIC e mortalidade cardíaca¹¹⁶.

4.4.3 Raiva

A raiva está associada a resultados cardíacos adversos em mulheres e homens. A patogênese de eventos cardíacos relacionados à raiva implica isquemia induzida por estresse mental agudo, vasoespasmo coronariano, disfunção endotelial no contexto de aumento de catecolaminas, instabilidade de placa, aumento de trombogenicidade e arritmias. No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), pacientes com PA normal e propensos à raiva apresentavam maior risco de IAM, revascularização e mortalidade cardíaca em comparação a pacientes com baixo traço de raiva, embora essa associação não estivesse presente em pacientes hipertensos⁸⁸.

Em uma análise cruzada de casos no Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) de mulheres e homens, a raiva foi associada a um risco aumentado de IM até uma hora após uma explosão de raiva¹¹⁷, enquanto

dados de uma meta-análise sobre a associação de raiva com IM, AVC, ruptura de aneurisma e arritmias ventriculares relatou aumento de eventos cardiovasculares 2 horas após a explosão de raiva¹¹⁸.

4.4.4 Estado civil

Na coorte do estudo Stockholm Female Coronary Risk (FemCorRisk) de mulheres comunitárias com DIC, o estresse conjugal previu um mau prognóstico em um acompanhamento médio de 4,8 anos. Mulheres com estresse conjugal grave tiveram um risco 3x maior de eventos coronarianos, apesar de controlarem os fatores de risco padrão e a disfunção ventricular esquerda¹¹⁹.

4.4.5 Status socioeconômico (SES)

Um SES mais baixo está associado a um risco um pouco maior de DIC em mulheres em comparação com homens. Uma carga mais elevada de fatores de risco modificáveis é encontrada em mulheres com estatuto socioeconômico mais baixo, inversamente relacionado ao índice de massa corporal¹²⁰. No Women's Health Study, as mulheres instruídas eram menos propensas a fumar, a ter hipertensão, diabetes ou obesidade, sendo observada uma redução nos eventos incidentes de DCV com o aumento dos níveis de escolaridade e rendimento¹²¹. O baixo estatuto socioeconômico e o estresse no trabalho também aumentaram o risco de DIC no estudo FemCorRisk¹²².

5. HORMÔNIOS E RISCO DE DCV

5.1 CONTRACEPTIVOS ORAIS

Os contraceptivos orais em mulheres jovens – com menos de 30 anos de idade –, saudáveis e sem fatores de risco não representam um fator de risco importante para DIC. O tabagismo combinado com essa substância, por outro lado, aumenta o risco em 7 vezes¹²³. O uso de contraceptivos orais está associado a um aumento significativo da PA diastólica e ao mau controle da hipertensão em mulheres hipertensas, independentemente da idade e do peso¹²⁴. Os contraceptivos orais de quarta geração – contendo drospirenona –, por sua vez, podem ter um efeito redutor da PA, pois possuem o mesmo mecanismo de ação da espironolactona, mas também estão associados a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV)¹²⁵.

5.2 MENOPAUSA E TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA (THM)

A incidência de DIC aumenta após a menopausa. A diminuição dos níveis de estrogênio está envolvida, mas uma proporção desfavorável

alterada de hormônios sexuais (testosterona/estrogênio) pode contribuir para o risco. A DIC aumenta com a idade em mulheres e homens, e a menopausa em si pode não ser um fator de risco independente, uma vez que outros fatores de risco, como diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, crescem após a menopausa. Embora os dados observacionais sugiram que a terapia hormonal pode reduzir o risco de DIC, os resultados da Women's Health Initiative (WHI) indicaram que o estrogênio combinado com a progestina versus o placebo estava associado a resultados adversos nas mulheres. A terapia hormonal na menopausa não é mais recomendada para prevenção primária ou secundária de DIC¹²⁶.

Anterior ao WHI, o Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) não relatou benefício da terapia hormonal em mulheres com DIC¹²⁷. Em uma coorte de mulheres pós-menopáusicas, com idade entre 50 e 59 anos, houve diminuição da calcificação da artéria coronária no braço do estrogênio versus placebo¹²⁸, enquanto no estudo Kronos Early Estrogen Prevention (KEEPS), embora o uso de terapia hormonal tenha reduzido os sintomas vasomotores, não houve diferença na calcificação da artéria coronária ou na espessura médio-intimal da carótida após 4 anos de acompanhamento^{129,130}.

Em mulheres com histórico de DIC que apresentam sintomas vasomotores significativos da menopausa, opções não hormonais estão disponíveis para o manejo desses sintomas, que incluem inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI), ajustes no estilo de vida e nutrição, higiene do sono e acupuntura¹³¹.

6. TRATAMENTO NOS DIFERENTES GÊNEROS

A subestimação do risco cardiovascular em mulheres resulta em diagnósticos tardios ou até mesmo perdidos de DCV. O uso de investigações para detectar estenose coronária grave é, muitas vezes, desnecessário, uma vez que as mulheres têm uma prevalência mais baixa de DAC obstrutiva, mas têm maior carga de sintomas e comprometimento funcional. O manejo da angina estável em ambos os sexos permanece semelhante e inclui mudanças no estilo de vida, medicamentos antianginosos e prevenção secundária farmacológica, revascularização e reabilitação. A Tabela 2 destaca os fatores que afetam a precisão do diagnóstico de doenças cardiovasculares em mulheres¹³².

Tabela 2. Fatores que afetam o diagnóstico de DCV em mulheres

ESTADO DA MENOPAUSA

Na pré-menopausa, o estrogênio endógeno pode causar alterações no segmento ST, resultando em testes de tolerância ao exercício falso-positivos.

Angina e isquemia variam com o ciclo menstrual. Na pós-menopausa, existe uma maior prevalência de doença coronariana.

CAPACIDADE FUNCIONAL

Na pré-menopausa, a incapacidade de atingir a frequência cardíaca adequada pode impedir o diagnóstico de isquemia.

PREVALÊNCIA DE DOENÇA

A menor prevalência da doença na pré-menopausa resulta em menor precisão dos testes de estresse quando comparados aos homens.

ALTERAÇÕES NO ECG

Mudanças na onda ST-T em repouso na pré-menopausa reduzem a precisão da identificação de mudanças no pico de estresse. As diretrizes da ACC/AHA recomendam exames de imagem cardíaca em indivíduos com alterações da onda ST-T em repouso no ECG. Na pós-menopausa, a tensão QRS mais baixa afeta a precisão diagnóstica das investigações em mulheres.

7. A IMPORTÂNCIA DAS INVESTIGAÇÕES CARDÍACAS

O eletrocardiograma (ECG) de exercício tem uso limitado na avaliação de dor torácica em mulheres, devido à menor precisão diagnóstica de DAC em comparação aos homens¹³³. Variações hormonais podem contribuir para taxas de falsos positivos em mulheres na pré-menopausa e a terapia de reposição hormonal pode gerar falsos negativos, devido às suas propriedades vasodilatadoras¹³⁴. Há também dificuldades relacionadas ao gênero em atingir um nível adequado de exercício para diagnosticar isquemia induzível¹³⁵.

O teste de estresse farmacológico é uma técnica diagnóstica precisa e é preferida para diagnosticar DAC em mulheres com menor capacidade de exercício, enquanto a ecocardiografia de estresse usando dobutamina tem sensibilidade e especificidade de 85% e 75%, respectivamente, para detectar DAC^{135,136}. A angiografia coronariana por tomografia computadorizada, por sua vez, tem precisão diagnóstica semelhante na detecção de estenose coronariana $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ em mulheres e homens, respectivamente. Em mulheres com mais de 55 anos e risco intermediário de doença coronariana, a falta de cálcio coronariano tem um alto valor preditivo negativo (99%)^{137,138}.

7.1 RESULTADOS DEPENDENTES DO GÊNERO

Dados sugerem que tanto os homens como as mulheres com angina estável estão sujeitos a um aumento da mortalidade quando comparados com a população em geral¹³⁹. Na realidade, a angina estável já não é vista como uma condição benigna nas mulheres, com evidências do Euro Heart Survey of Stable Angina¹⁴⁰ demonstrando que durante o período de acompanhamento de 1 ano, as mulheres tiveram o dobro do risco de morte ou infarto agudo do miocárdio não fatal em comparação com os homens. Os

subgrupos de DCV também apresentam resultados variados. Mulheres que manifestam IM com elevação do segmento ST, por sua vez, apresentam resultados piores em comparação aos homens, mas nas com IM sem elevação do segmento ST não foram demonstradas diferenças de desfecho dependentes do sexo¹⁴¹.

8. MELHORIAS NA IDENTIFICAÇÃO E NO TRATAMENTO DE MULHERES

Apesar de recomendações semelhantes para homens e mulheres, está bem documentado que os procedimentos de diagnóstico e a prevenção secundária não são administrados às mulheres com a mesma intensidade. Ensaio clínico anteriores recrutaram predominantemente homens, tornando difícil determinar quaisquer vantagens específicas de gênero. O tratamento médico afeta homens e mulheres de maneiras diferentes e, por isso, deve ser adaptado de acordo com o gênero. Por exemplo, descobriu-se que os betabloqueadores proporcionam maior benefício de sobrevivência em mulheres com IAM¹⁴².

A American Heart Association (AHA) destaca a importância da modificação do estilo de vida, da cessação do tabagismo e da dieta alimentar, com a finalidade de reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas às DCV nas mulheres. Essas orientações devem constituir a base das estratégias nacionais que visam reduzir a DCV nas mulheres¹², conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Recomendações da AHA para prevenção de DCV em mulheres

MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA
<ul style="list-style-type: none">• Controle de peso;• Manejo da hipertensão;• Aumentar o exercício;• Moderação de álcool;• Conselhos dietéticos;• Incentivar a cessação do tabagismo com aconselhamento e terapia de cessação.
MUDANÇAS ALIMENTARES
<ul style="list-style-type: none">• Coma peixes oleosos pelo menos duas vezes por semana;• Limitar a ingestão de gordura saturada.
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL e MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ESTROGÊNIO não são recomendados. SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES , por exemplo, vitaminas C e E, não devem ser usados para prevenção primária/secundária de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart disease and stroke statistics - 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021:CIR0000000000000950.
3. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1044–9.
4. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1038–43.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991;325(11):756–62.
6. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama.* 1998;280(7):605–13.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–33.
8. Lundberg GP, Mehta LS, Sanghani RM, Patel HN, Aggarwal NR, Aggarwal NT, et al. Heart centers for women: historical perspective on formation and future strategies to reduce cardiovascular disease. *Circulation.* 2018;138(11):1155–65.

9. National Heart Lung and Blood Institute. Women's Heart Health: developing a national health education action plan (No. 01–2963). Office of Prevention, Education, and Control: Silver Spring, MD, USA. 2001.
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. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):900–21.
11. Peters SAE, Colantonio LD, Dai Y, Zhao H, Bittner V, Farkouh ME, Dlugniewski P, Poudel B, Muntner P, Woodward M. Trends in recurrent coronary heart disease after myocardial infarction among US women and men between 2008 and 2017. *Circulation*. 2021;143(7):650–60.
12. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243–62.
13. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R, Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J*. 2017;69(4):532–8.
14. Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*. 2020;106(7):487–92.
15. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2010;18(12):598–602.
16. Wei J, Rooks C, Ramadan R, Shah AJ, Bremner JD, Quyyumi AA, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;114(2):187–92.
17. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996;334:1311–5.

18. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*. 1993;88:2548–55.
19. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111:383–90.
20. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226–32.
21. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302:874–82.
22. Milner KA, Funk M, Arnold A, et al. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J*. 2002;14:283–8.
23. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S4–S20.
24. Rosengren A, Wallentin L, K Gitt A, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Hear J*. 2004;25:663–70.
25. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: Results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 2006;27:1408–15.
26. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest*. 1980;65:1210–21.

27. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. NRM Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–22.
28. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477–84.
29. Grundtvig M, Hagen TP, German M, et al. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:174–9.
30. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043–7.
31. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica*. 2009; 196:193–222.
32. Heida KY, Franx A, Van Rijn BB, et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension*. 2015;66:1116–22.
33. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: Results from the NHBLI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S36–43.
34. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task Force – identification of coronary heart disease risk: Is there a detection gap? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41:1863–1874.
35. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013.
36. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007; 370:591–603.

37. Daugherty SL, Masoudi FA, Ellis JL, Ho PM, Schmittiel JA, Tavel HM, et al. Age-dependent gender differences in hypertension management. *Journal of Hypertension*. 2011; 29:1005–1011.
38. Palatini P, Mos L, Santonastaso M, Saladini F, Benetti E, Mormino P, et al. Premenopausal women have increased risk of hypertensive target organ damage compared with men of similar age. *Journal of women's health*. 2011; 20:1175–1181.
39. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J*. 2009; 17:68–72.
40. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among us adults with hypertension: Data from the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *Am J Hypertens*. 2008; 21:789–798.
41. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127:e6–e245.
42. Sorlie PD, Allison MA, Aviles-Santa ML, Cai J, Daviglius ML, Howard AG, et al. Prevalence of hypertension, awareness, treatment, and control in the hispanic community health study/study of latinos. *Am J Hypertens*. 2014; 27:793–800.
43. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57:898–902.
44. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2014; 63:675–682.
45. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC, Fergus IV, Akinboboye O, Williams KA, et al. 2014 hypertension recommendations from the eighth joint

national committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64:394–402.

46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937–952.

47. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59:572–582.

48. Bhattacharjee S, Findley PA, Sambamoorthi U. Understanding gender differences in statin use among elderly medicare beneficiaries: An application of decomposition technique. *Drugs Aging*. 2012; 29:971–980.

49. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female: A review. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:47–59.

50. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The strong heart study. *Diabetes Care*. 2003; 26:16–23.

51. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: Potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004; 110:2824–2830.

52. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the interheart study: A case-control study. *Lancet*. 2006; 368:647–658.

53. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378:1297–1305.

54. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2014; 37:830–838.
55. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The british regional heart study and british women’s heart health study. *Diabetologia*. 2012; 55:80–87.
56. Mannucci E, Dicembrini I, Lauria A, Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease in diabetes? *Diabetes Care*. 2013; 36(2):S259–263.
57. Grenon SM, Cohen BE, Smolderen K, Vittinghoff E, Whooley MA, Hiramoto J. Peripheral arterial disease, gender, and depression in the heart and soul study. *Journal of Vascular Surgery*. 2014.
58. Jackson EA, Munir K, Schreiber T, Rubin JR, Cuff R, Gallagher KA, et al. Impact of gender on morbidity and mortality rates following lower extremity interventions for peripheral arterial disease: Observations from the blue cross blue shield of michigan cardiovascular consortium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014.
59. Tullos BW, Sung JH, Lee JE, Criqui MH, Mitchell ME, Taylor HA. Ankle-brachial index (ABI), abdominal aortic calcification (AAC), and coronary artery calcification (CAC): The Jackson Heart Study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2013; 29:891–897.
60. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER 3rd, Lash J, Yang W, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58:519–526.
61. Reis SE, Olson MB, Fried L, Reeser V, Mankad S, Pepine CJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*. 2002; 105:2826–2829.

62. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351:1296–1305.
63. Fuente-Martin E, Argente-Arizon P, Ros P, Argente J, Chowen JA. Sex differences in adipose tissue: It is not only a question of quantity and distribution. *Adipocyte.* 2013; 2:128–134.
64. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The framingham heart study. *Eur Heart J.* 2009; 30:850–856.
65. Felix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Diez JM, Degano IR, de Leon AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: The darios study. *BMC Public Health.* 2013; 13:542.
66. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 aha/acc/tos guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63:2985–3023.
67. Paixao AR, Berry JD, Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014.
68. Kim C, Chang HJ, Cho I, Sung JM, Choi D, Jeong MH, et al. Impact of family history on the presentation and clinical outcomes of coronary heart disease: Data from the korea acute myocardial infarction registry. *The Korean journal of internal medicine.* 2013; 28:547–556.
69. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation.* 2001; 104:393–398.
70. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: More than the sum of its parts? *Circulation.* 2003; 108:1546–1551.

71. Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil.* 2014; 10:54–59.
72. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2562–2568.
73. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: A review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63:1815–1822.
74. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45:1545–1588.
75. Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26(1):S5–20.
76. Chung CP, Giles JT, Kronmal RA, Post WS, Gelber AC, Petri M, et al. Progression of coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Comparison with participants from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15:R134.
77. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: The role of traditional and lupus related risk factors. *Current cardiology reviews.* 2008; 4:116–122.
78. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006; 15:562–569.
79. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4:27–33.

80. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:987–998.
81. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30:380–386.
82. Schultz-Hector S, Kallfass E, Sund M. radiation sequelae in the large arteries. A review of clinical and experimental data. *Strahlentherapie und Onkologie*. 1995; 171:427–436.
83. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, council on Clinical Cardiology, stroke council, and council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, And Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118:1080–1111.
84. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005; 28:309–314.
85. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sanchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. *Respiratory Medicine*. 2004; 98:984–989.
86. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin d deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117:503–511.
87. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine*. 2008; 168:1629–1637.

88. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40:27–33.
89. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43:2009–2014.
90. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Cardiovascular and overall mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2010; 121:1951–1959.
91. Brown WJ, Pavey T, Bauman AE. Comparing population attributable risks for heart disease across the adult lifespan in women. *Br J Sports Med*. 2014.
92. Anjo D, Santos M, Rodrigues P, Brochado B, Sousa MJ, Barreira A, et al. The benefits of cardiac rehabilitation in coronary heart disease: A gender issue? *Rev Port Cardiol*. 2014; 33:79–87.
93. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011; 123:2344–2352.
94. Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369:676–677.
95. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*. 2006; 295:655–666.

96. Chiuve SE, Rimm EB, Manson JE, Whang W, Mozaffarian D, Stampfer MJ, et al. Intake of total trans, trans-18:1, and trans-18:2 fatty acids and risk of sudden cardiac death in women. *Am Heart J*. 2009; 158:761–767.
97. Kiage JN, Merrill PD, Robinson CJ, Cao Y, Malik TA, Hundley BC, et al. Intake of trans fat and all-cause mortality in the reasons for geographical and racial differences in stroke (regards) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97:1121–1128.
98. Bertoia ML, Triche EW, Michaud DS, Baylin A, Hogan JW, Neuhauser ML, et al. Mediterranean and dietary approaches to stop hypertension dietary patterns and risk of sudden cardiac death in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99:344–351.
99. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2013; 19:576–585.
100. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368:1575–1584.
101. Kohan AA, Levy Yeyati E, De Stefano L, Dragonetti L, Pietrani M, Perez de Arenaza D, et al. Usefulness of mri in takotsubo cardiomyopathy: A review of the literature. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014; 4:138–146.
102. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55:333–341.
103. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy). *European Heart Journal*. 2013; 2:147–152.
104. Agrawal M et al. *Cardiovascular Diagnostics and Therapeutics* 2013;3(3):146–52.

105. Vaccarino V, Shah AJ, Rooks C, Ibeanu I, Nye JA, Pimple P, et al. Sex differences in mental stress- induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine*. 2014; 76:171–180.
106. Shah AJ, Ghasemzadeh N, Zaragoza-Macias E, Patel R, Eapen DJ, Neeland IJ, et al. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3:e000741.
107. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Archives of internal medicine*. 2004; 164:289–298.
108. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: Results from the nurses' health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53:950–958.
109. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2001; 63:619–630.
110. Rutledge T, Linke SE, Johnson BD, Bittner V, Krantz DS, Cornell CE, et al. Relationships between cardiovascular disease risk factors and depressive symptoms as predictors of cardiovascular disease events in women. *Journal of women's health*. 2012; 21:133–139.
111. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: The enhancing recovery in coronary heart disease patients (enrichd) randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:3106–3116.
112. Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: Seven-year follow-up of sadhart participants. *Archives of general psychiatry*. 2009; 66:1022–1029.

113. Zuidersma M, Conradi HJ, van Melle JP, Ormel J, de Jonge P. Depression treatment after myocardial infarction and long-term risk of subsequent cardiovascular events and mortality: A randomized controlled trial. *Journal of psychosomatic research*. 2013; 74:25–30.
114. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: The Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circulation*. 2009; 2:25–32.
115. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2010; 72:563–569.
116. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56:38–46.
117. Moller J, Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall C, Ahlbom A. Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Psychosomatic Medicine*. 1999; 61:842–849.
118. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis dagger. *Eur Heart J*. 2014; 35:1404–1410.
119. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000; 284:3008–3014.
120. Lee JR, Paultre F, Mosca L. The association between educational level and risk of cardiovascular disease fatality among women with cardiovascular disease. *Womens Health Issues*. 2005; 15:80–88.
121. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 114:2619–2626.

122. Wamala SP, Mittleman MA, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Job stress and the occupational gradient in coronary heart disease risk in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Social Science & Medicine*. 2000; 51:481–489.
123. WHO. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: Results of an international, multicentre, case-control study. Who collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet*. 1996; 348:498–505.
124. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: A risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003; 67:19–24.
125. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53:221–231.
126. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321–333.
127. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (hers) research group. *JAMA*. 1998; 280:605–613.
128. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007; 356:2591–2602.
129. Wolff EF, He Y, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Fertility and Sterility*. 2013; 99:1385–1391.

130. Brinton EA, NN, PNH, Santoro N, et al. Oral estrogen vs. Transdermal estrogen effects on lipids and lipoproteins in recently menopausal women: The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2013; 19:1365–1404.
131. Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R, Yang Y, Goodarzi MO, Braunstein GD, et al. A pilot randomized, single-blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for vasomotor symptoms and mechanistic pathways of menopause. *Menopause*. 2012; 19:54–61.
132. Task A, Members F, Fox K, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–81.
133. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999;83:660–6.
134. Grzybowski A, Puchalski W, Zieba B, et al. How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? *Am Heart J*. 2016;156:964.e1–964.e5.
135. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: Results from the NHBLI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S36–43.
136. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:331–42.
137. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724–32.

138. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, et al. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:17–23.
139. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404–11.
140. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490–8.
141. ISIS Study Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2:57–66.
142. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, et al. NRMII Investigators. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95:895–9.