

Fatores de Risco de Aterosclerose na Mulher após a Menopausa

Eurico Thomaz de Carvalho F^o,
Yolanda Maria Garcia de Alencar,
Sami Liberman
São Paulo. SP

A doença vascular como complicação da aterosclerose constitui-se na principal causa de morbidade e mortalidade, principalmente em indivíduos idosos, tanto do sexo masculino como feminino¹.

Como a mulher, em média, vive 5 a 8 anos mais que o homem, o número absoluto de mortes relacionadas às doenças vasculares é maior no sexo feminino. Assim, em 1988, 503.542 mulheres e 476.246 homens faleceram nos Estados Unidos da América (EUA) em consequência de doenças cardiovasculares². Por outro lado, aproximadamente uma em cada duas mulheres falece em consequência de algum processo vascular, sobrepujando largamente os óbitos devidos a todas as neoplasias².

No entanto, a importância das doenças vasculares na mulher tem sido minimizada e mesmo ignorada. Embora as mulheres apresentem menor prevalência dessas afecções em grupos etários mais jovens, a incidência aumenta progressivamente com o avançar da idade^{3,4}. Entre os 25 e 35 anos os homens apresentam prevalência de coronariopatia 2 a 3 vezes maior, entre 36 e 49 anos 1,7 vezes maior, mantendo a maior prevalência até os 70 anos. Apenas após os 75 anos observa-se que a frequência torna-se igual em ambos os sexos.

Este aspecto também tem sido verificado em nosso meio. Levantamento do Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostraram que em 1985, no município de São Paulo, a prevalência de coronariopatias era maior no sexo masculino até os 74 anos, porém após essa idade era praticamente igual nos dois sexos¹.

Aterosclerose é uma afecção que se desenvolve pela ação de múltiplos fatores sobre a parede arterial, sendo evidente que a intensidade dos fatores injuriantes, assim como o tempo de duração de sua atuação, têm importância na gravidade das alterações.

As complicações da aterosclerose e, principalmente a mais frequente, a coronariopatia, têm sido tradicionalmente consideradas como afecções do sexo masculino. A maioria das pesquisas, relativa às causas, prevenção e mesmo diagnóstico e tratamento foi conduzida em homens e, mais especificamente, homens brancos de

meia idade, sendo a razão fundamental para essa conduta a incidência precoce das complicações da aterosclerose no sexo masculino^{5,6}.

Atualmente existe consenso entre os pesquisadores de que são necessários mais estudos sobre os fatores de risco (FR) de aterosclerose em mulheres, principalmente idosas. Há também necessidade de informação sobre se as medidas preventivas da aterosclerose, amplamente baseadas nas investigações em homens brancos de meia idade, seriam igualmente apropriadas em mulheres idosas.

Classificação dos fatores de risco

Os FR podem ser classificados de várias maneiras, porém a baseada em sua origem seria mais adequada:

- 1) fatores endógenos ou intrínsecos: idade, sexo, hereditariedade;
- 2) fatores exógenos ou extrínsecos: dieta, tabagismo, sedentarismo;
- 3) fatores mistos: obesidade, hipertensão arterial (HA), dislipidemia, fibrinogênio, diabetes mellitus, fatores psicossociais, hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Estudos populacionais têm se preocupado em analisar o comportamento dos FR nos idosos, sendo que alguns questionaram a importância de certos fatores nessa faixa etária. Os estudos em geral não diferenciam o sexo, porém nestes últimos anos, alguns autores têm procurado especificamente verificar sua importância no sexo feminino^{7,8}.

Por outro lado, testes clínicos controlados têm demonstrado que medidas preventivas relacionadas aos FR que podem ser modificados, reduzem a morbidade e mortalidade por complicações de aterosclerose na mulher idosa^{7,8}.

Idade

O principal FR de aterosclerose é, sem dúvida, o envelhecimento. Isto não significa necessariamente que ele seja a causa direta, pois a idade pode se constituir num índice de exposição aumentada aos FR.

O processo de envelhecimento determina diversas alterações morfológicas e funcionais na parede arterial, que modificam suas propriedades, facilitando a aterogênese. A análise das artérias de portadores da progéria infantil (doença de Hutchinson-Gilford) ou da progéria do adulto (doença de Werner), assim como o exame das artérias de animais que não apresentam aterosclerose espontânea, como o cão e o rato, permitem evidenciar a presença das alterações do envelhecimento

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Correspondência:

Eurico Thomaz de Carvalho F^o -

Rua Frei Caneca, 1212 - conj 92 - 01307-002 São Paulo - SP

Recebido para publicação em 3/4/95

Aceito em 16/6/95

que constituem a arteriosclerose senil⁹⁻¹².

Dentre as modificações determinadas pela arteriosclerose senil temos¹¹:

1) alterações na forma e tamanho das células endoteliais, assim como ruptura das pontes que as interligam, determinando redução da seletividade, ou seja, da capacidade de permitir apenas a penetração das substâncias necessárias ao metabolismo arterial;

2) menor atividade lipolítica lipossômica, facilitando o acúmulo de lipídeos na parede;

3) progressivo aumento do colágeno, degeneração das fibras elásticas, aumento da concentração de condroitin-6-sulfato, formação de agregados de glicosaminoglicanos, calcificação da camada média, que modificam a elasticidade arterial, aumentando a sua rigidez;

4) espessamento da íntima, prejudicando a nutrição da parede que parcialmente se fez por embebição;

5) tortuosidades em consequência do enrijecimento da parede, determinando bruscas modificações do fluxo sanguíneo, com injúria endotelial;

6) aumento da adesividade e agregabilidade plaquetárias, facilitando a formação de trombos.

É possível que, nas espécies animais onde não ocorre aterosclerose espontânea e a aterosclerose experimental é mais difícil de ser induzida, condições especiais da parede arterial sejam responsáveis por sua menor vulnerabilidade¹¹.

A influência da idade na mortalidade cardiovascular da mulher ficou bem evidenciada em um estudo de 2.270 mulheres participantes *do Lipid Research Clinic Followup Study*¹³. Neste estudo observou-se que mulheres entre 60 e 69 anos tiveram mortalidade cardiovascular 2,5 vezes maior e entre 70 e 79 anos 10 vezes maior que aquelas com menos de 50 anos de idade.

Assim, a idade tem sido mostrada como poderoso fator de morbidade e mortalidade de causa cardiovascular, porém as razões da incidência de complicações de aterosclerose, cerca de 10 anos mais tardiamente na mulher em relação ao homem, ainda são motivo de discussão. Esse fato poderia ser consequência da diferente atuação dos FR nos dois sexos e principalmente do fator estrógeno.

Sexo

Há cerca de 40 anos Stamler e col¹⁴ relatavam que os estrógenos reduzem a aterosclerose em animais e Barr e col¹⁵ referiam que modificavam o perfil lipídico da mulher. Desde então, inúmeras investigações têm sido realizadas, visando estabelecer o real papel dos estrógenos na gênese da aterosclerose e na sua prevenção.

Climatério - A principal característica clínica da transição menopáusica é o aparecimento de menstruações irregulares, porém as alterações hormonais consequentes

à deficiente função ovariana começam a ocorrer alguns anos antes do desenvolvimento de ciclos irregulares¹⁶. Nessa época observam-se intervalos intermenstruais menores por encurtamento da fase folicular, insuficiência lútea e anovulação. Concomitantemente há progressiva redução da produção de estradiol nos raros folículos em desenvolvimento, sendo a elevação do nível sérico do hormônio folículo-estimulante (FSH) interpretada como um mecanismo compensatório. De início não há redução nos níveis de progesterona e elevação de hormônio luteinizante (LH)¹⁷.

A cessação da atividade cíclica ovariana não significa perda completa da atividade estrogênica da mulher. No entanto, na pós-menopausa, o principal estrógeno é a estrona, derivado da androstenediona, testosterona e outros andrógenos¹⁶.

Ações determinadas pela administração de estrógenos e progestágenos

- Na pós-menopausa a administração de estrógeno tem diferentes ações que podem influenciar o desenvolvimento da aterosclerose. Observa-se redução dos níveis plasmáticos de colesterol total e LDL-colesterol¹⁸⁻²⁵; elevação do HDL e HDL₂ colesterol¹⁸⁻²⁵ e dos triglicérides^{19,24,25}; redução da lipoproteína (a)^{20,22,24,26}; interferência no metabolismo dos hidratos de carbono²⁷⁻³²; influência na prostaciclina e tromboxane, reduzindo a agregação plaquetária^{28,29}; redução do fibrinogênio^{20,29,33}; interferência nas contrações induzidas pela acetilcolina nas artérias ateroscleróticas³⁴; diminuição da produção de endotelina, vasoconstritor produzido pelo endotélio arterial³⁵; inibição da oxidação do LDL-colesterol³⁶.

Os progestágenos opõem-se às ações dos estrógenos nas lipoproteínas circulantes, variando a ação com sua potência e dose^{16,25,37,38}. É possível que novos compostos derivados da 19-nortestosterona determinem menor alteração lipídica^{37,38}.

Emprego de estrógenos e progestágenos na prevenção da aterosclerose e suas complicações

- Diversos estudos realizados nestes últimos anos mostraram que o uso isolado de estrógeno está associado com evidente redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares.

No *Nurses Health Study*³⁹, 48.471 enfermeiras na pós-menopausa foram acompanhadas por 10 anos, sendo que as que receberam estrógeno apresentaram significativa redução do risco cardiovascular. Resultado semelhante foi observado no *Lipid Research Clinic Study*⁴⁰, onde 2.270 mulheres foram acompanhadas por 8 anos. No *Leisure World Study*⁴¹ foram analisadas 7.610 mulheres, verificando-se menor prevalência de doenças cardíacas e cerebrovasculares entre as que receberam estrógeno.

Na região de Uppsala, Suécia, 23.088 mulheres foram acompanhadas por 5,8 anos em média, verificando-se que a reposição hormonal, principalmente quando ini-

ciada precocemente após a menopausa, reduziu o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico⁴².

Nesses estudos, a maioria das mulheres recebeu apenas estrógeno. A análise conjugada de estrógeno e progesterona foi realizada nos EUA⁴³, Grã Bretanha⁴⁴, e Suécia⁴⁵, verificando-se menor prevalência de doença cardiovascular e cerebrovascular nas que receberam a associação, em relação às que receberam placebo.

Macacas *cynomolgus* idosas, em dieta aterogênica e recebendo associação estrógeno-progesterona, apresentaram redução da aterosclerose coronária⁴⁶, o que é um fato importante para reforçar a indicação da associação para mulheres na pós-menopausa.

Complicações da reposição hormonal - A administração de estrógenos a mulheres na pós-menopausa tem contra-indicações absolutas e relativas¹⁶.

Entre as absolutas temos sangramentos vaginais de causa desconhecida, suspeita de carcinoma de mama ou de endométrio e trombose venosa e entre as relativas: leiomioma uterino, hipertrigliceridemia acentuada, antecedente de tromboflebite e insuficiência hepática.

Com referência ao metabolismo dos hidratos de carbono, os dados são controversos. Barrett-Connor e Laakso²⁷ referem que pode ocorrer intolerância aos hidratos de carbono com maior risco de diabetes clínico. Mais recentemente, tem-se observado que a administração de estrógeno aumenta a secreção pancreática e reduz a resistência à insulina³¹, melhorando a tolerância a glicose³⁰. Segundo Ross e Whitehead³², estrógenos conjugados orais e certos progestágenos (norgestrel e northisterone) podem exacerbar a resistência à insulina e poderiam ser evitados em favor de outros estrógenos naturais e progestágenos menos androgênicos. Os estudos prosseguem e devem trazer novos esclarecimentos.

O fígado, ao entrar em contacto com os estrógenos em sua primeira passagem hepática, é estimulado a produzir excessivas quantidades de certas proteínas como o angiotensinogênio e fatores de coagulação VII, IX, X e XII⁴⁷.

No entanto, esses efeitos ficam mais reduzidos com a utilização de estrógenos naturais em pequenas doses^{47,48}.

A hiperplasia endometrial conseqüente à terapêutica estrogênica pode evoluir para a forma cística, adenomatosa e atípica, esta última associada com risco significativo de adenocarcinoma^{16,49,50}. O risco aumenta com a dose e a duração da administração do estrógeno, o que reforça a necessidade de exame ginecológico periódico nessas pacientes.

A associação de progestágeno pode prevenir a hiperplasia endometrial. Em diversos estudos onde se analisou o efeito da associação estrógeno-progestágeno não se evidenciou maior risco de câncer endometrial^{16,49,50}.

Quanto ao câncer de mama, os estudos epidemiológicos não têm mostrado maior prevalência nas

mulheres em terapêutica estrogênica⁴⁹. No entanto, o risco parece aumentar discretamente naquelas que receberam estrógeno por mais de 8 anos⁴⁹. Como o aumento de progesterona na fase lútea do ciclo menstrual acompanha-se de aumento da atividade mitótica celular na mama, pode-se supor que sua associação ao estrógeno possa determinar maior risco de neoplasia mamária⁵¹.

Reposição hormonal - Os estrógenos podem ser administrados diariamente (regime contínuo) ou durante 3 semanas, com uma semana de pausa (regime cíclico). Greendale e Judd¹⁶ recomendam o regime contínuo por apresentar maior aderência. Usualmente empregam-se os estrógenos naturais conjugados, na dose diária de 0,625mg por via oral.

A administração transdérmica ainda não foi devidamente testada em estudos populacionais de prevenção de doença coronária, porém não determina modificações nos lípides séricos similares às determinadas pelo estrógeno via oral^{31,34}.

Na prática clínica, progestágenos são adicionados aos estrógenos a fim de prevenir a hiperplasia endometrial e o carcinoma de endométrio. Utiliza-se o acetato de medroxiprogesterona na dose de 5mg ao dia durante 12 a 15 dias do ciclo. Aproximadamente 80% das mulheres experimentarão sangramentos cíclicos com esse esquema, porém a administração contínua de 2,5mg diários minimiza os sangramentos⁴⁹.

Relato preliminar de um estudo multicêntrico com administração diária de 0,625mg de estrógenos equinos conjugados, associados a 2,5 ou 5mg de medroxiprogesterona, não evidenciou hiperplasia endometrial após um ano, sendo observado sangramento em 16% daquelas que receberam menor dose e em 11% daquelas que receberam maior dose de progesterona⁴⁹.

Em conclusão, apesar de muito já ser conhecido sobre os efeitos da terapêutica de reposição hormonal no risco de doença vascular aterosclerótica, há necessidade de novos estudos, principalmente referentes à relação risco-benefício, à idade ideal de início da terapêutica e à duração da mesma^{19,34,49,52}.

Existe maior tolerabilidade e simplicidade da terapêutica estrogênica em mulheres histerectomizadas, pois nesta situação os riscos de desenvolvimento de lesões malignas uterinas e de reinício dos períodos menstruais ficam eliminados.

Hereditariedade

A associação entre história familiar de complicações da aterosclerose e coronariopatia, na mulher, tem sido analisada em poucos estudos^{2,13}.

No *Nurses' Health Study*⁵³ verificou-se que o risco de doença cardiovascular nas mulheres <60 anos foi 2,8 vezes maior naquelas com antecedentes familiares, porém naquelas >60 anos não se observou diferença entre os dois grupos. Com relação ao risco de morte por doença

cardiovascular, o *Walnut Creek Study*⁵⁴ não mostrou associação com antecedentes familiares tanto na pré como na pós-menopausa.

Análise do risco de AVC, realizado no *Rancho Bernardo Study*⁵⁵ mostrou que mulheres com 50 a 79 anos e história familiar de vasculopatia cerebral apresentaram prevalência 2,3 vezes maior em relação àquelas sem antecedentes familiares.

Assim, verificou-se que a hereditariedade tem maior influência nas mulheres mais jovens, mas também está presente nas mais idosas, pelo menos como FR de doença cerebrovascular. Deve-se, porém, considerar que diversos FR têm característica familiar, como HA, hiperlipidemia, obesidade e diabetes mellitus.

Dieta

O fator dietético tem real importância na aterogênese, pela sua influência em diversos FR como HA, perfil lipídico e obesidade. Há diversas evidências de que essa influência ocorra mesmo em pacientes idosos⁵⁶.

Estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos demonstraram que a incidência de HA é diretamente proporcional à quantidade de sal ingerida na dieta e que dietas sem restrição de sódio tornam mais difícil o controle da HA^{57,58}. Há também evidências de que dietas ricas em certos elementos como potássio⁵⁹, cálcio⁶⁰ e magnésio⁶¹ teriam efeito benéfico na terapêutica anti-hipertensiva.

Em obesas hipertensas, a associação de dieta hipocalórica e hipossódica é benéfica, observando-se maior redução da pressão arterial (PA) nas mulheres que perderam mais peso⁵⁸.

A ingestão de gorduras deve atingir, no máximo, 30% do valor calórico total, predominando as gorduras insaturadas, encontradas principalmente nos vegetais e nos peixes. As gorduras saturadas elevam o colesterol total e LDL-colesterol, sendo o seu efeito no HDL-colesterol ainda motivo de discussão⁵⁶. O ácido eicosapentaenóico, presente em elevadas quantidades em peixes, promove geração de prostaciclina, diminui a adesividade plaquetária, além de reduzir o colesterol total, LDL e triglicérides⁶².

Diversas evidências sugerem que outros parâmetros dietéticos podem ser importantes na aterogênese⁵⁶. Assim, o magnésio parece ter papel na proteção contra doenças cardiovasculares e sabemos que dietas ricas em gorduras saturadas, açúcar refinado e grãos beneficiados são pobres nesse elemento. Experimentalmente, alterações cardiovasculares podem ser induzidas pela deficiência de cobre. Deficiência de cromo, em animais, produz diabetes associado a aumento de lípidos séricos. Tem se observado que a quantidade de selênio ingerido na dieta é inversamente proporcional à taxa de morte cardiovascular.

Algumas vitaminas também têm sido incriminadas. Dietas deficientes em piridoxina têm produzido, experimentalmente em animais, lesão endotelial e ateros-

clerose⁶³. Suplementação de ácido ascórbico pode proteger animais com dieta rica em gorduras⁶⁴.

Alimentos vegetais são ricos em fibras, ácidos graxos poli-insaturados, carboidratos complexos, vitaminas B₆ e C, potássio, magnésio, cobre, selênio e contêm menos gorduras saturadas e colesterol^{56,65}. Dietas ricas em fibras também se associam a menor prevalência de mortalidade por coronariopatia⁵⁶.

No entanto, deve-se considerar que, nessa faixa etária, o impacto desse FR é menor que no grupo mais jovem e, por outro lado, as deficiências nutritivas são mais frequentes.

A nutrição na 3^a idade é influenciada por vários fatores, como ignorância, isolamento social, situação financeira, doenças associadas, incapacidades com vários graus de dependência, deterioração mental, efeito de drogas (principalmente as que interferem no sistema nervoso central e no aparelho digestivo). A esses fatores associam-se modificações observadas no envelhecimento e que interferem com o apetite, mastigação, deglutição, digestão e absorção de alimentos.

Deve-se também levar em conta que os hábitos alimentares e a maneira de preparar os alimentos sofrem influências de fatores regionais, culturais e religiosos e também de crenças populares. Esses hábitos, mantidos pelos idosos por dezenas de anos, são difíceis de serem modificados. Assim, as restrições dietéticas no envelhecimento devem ser cautelosas, de modo a não afetar o estado nutricional do paciente.

Tabagismo

O tabagismo está associado a menores níveis de HDL-colesterol, aumento da viscosidade sanguínea e da agregação plaquetária, nível elevado de fibrinogênio plasmático e estimulação adrenérgica^{13,66}.

A hipótese de que o fumo também exerceria ação antiestrogênica baseia-se na observação de que a menopausa é mais precoce nas mulheres fumantes^{67,68}. Algumas possibilidades foram aventadas para explicar essa ação deletéria do fumo: a) redução da produção estrogênica nas células da granulosa do ovário por inibição da enzima aromatase que converte androstenediona ou testosterona a estrógeno⁶⁹; b) aceleração da metabolização dos estrógenos⁷⁰.

A influência do tabagismo parece ser menos acentuada nas mulheres, porém alguns estudos têm demonstrado que mulheres cujo hábito de fumar é similar ao dos homens, apresentariam risco semelhante de morbidade e mortalidade por doença coronária⁷¹. Em relação às várias manifestações da doença aterosclerótica, observa-se que a influência na mulher é mais evidente para a doença vascular periférica e menos para a doença cardíaca e cerebrovascular.

Na mulher, a maioria dos estudos tem sido realizado na fase pré-menopausa. No *Walnut Creek Study*⁵⁴, o tabagismo foi responsável por risco 3 vezes maior de

morte por doença coronariana, nas mulheres com <50 anos de idade. O risco é dose dependente, tendo-se demonstrado que a probabilidade de infarto agudo do miocárdio (IAM) aumentou de 2,4 vezes naquelas que fumavam 15 a 24 cigarros ao dia, para 7 vezes naquelas que fumavam mais de 25 cigarros diariamente⁷². Por outro lado, observou-se que o abandono do fumo reduzia acentuadamente o risco dessa doença, após dois a três anos de abstinência⁷³.

Nos fumantes idosos de ambos os sexos o risco de mortalidade por complicações da aterosclerose é menor que nos fumantes jovens, porém é mais elevado que nos idosos não fumantes⁷⁴. Essa redução do risco, no envelhecimento, pode decorrer de uma preponderância de outros fatores, como a própria idade, que tornam o efeito relativo do tabagismo menos pronunciado. É possível também que as pessoas mais susceptíveis aos efeitos adversos do fumo tenham apresentado complicações em fases mais precoces.

Aspecto importante relacionado ao tabagismo é a possibilidade da inalação crônica da fumaça por não fumantes associar-se à maior incidência de coronariopatias. Garland e col⁷⁵ observaram que mulheres idosas não fumantes, casadas com fumantes crônicos, apresentavam risco de morte por cardiopatia 2,7 vezes maior que aquelas casadas com homens não fumantes.

Essas verificações demonstraram que, em qualquer idade, o abandono do hábito de fumar é benéfico, diminuindo a morbidade e a mortalidade de etiologia aterosclerótica.

Atividade física

O exercício físico tem um efeito positivo e mensurável sobre a expectativa de vida, influenciando diversas causas de morbidade e mortalidade, entre as quais se sobressaem as afecções cardiovasculares⁷⁶⁻⁷⁸. De fato, a atividade física regular na idosa combate a obesidade⁷⁹, melhora o perfil lipídico^{80,81}, aumenta a sensibilidade à insulina⁷⁶ e reduz a PA sistêmica^{78,82}.

A atividade física persistente melhora o condicionamento físico, determinando menor elevação da frequência cardíaca e da PA sistêmica a um determinado exercício, além de se constituir em terapêutica eficaz para o estresse, alterações do sono, ansiedade e mesmo depressão^{76,78,83}.

Obviamente, caso a paciente tenha estilo de vida sedentário, ao iniciar uma atividade física deve seguir um programa controlado de intensidade crescente, após uma avaliação inicial, clínica e, mais especificamente, cardiológica. Um dos testes mais empregados nessa avaliação é o ergométrico, porém deve-se considerar que nas mulheres é relativamente freqüente um resultado falso-positivo, principalmente naquelas submetidas à reposição hormonal⁸⁴. Segundo os autores isto ocorreria em consequência da ação dos estrógenos sobre a musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição, aventando-se que

este fato seria decorrência de sua similaridade molecular com os digitálicos^{84,85}. Esta explicação, porém, se contrapõe a diversas investigações recentes^{31,35,86,87} que evidenciaram efeitos vasodilatadores dos estrógenos mediados por substâncias produzidas pelo endotélio e/ou através de mecanismo antagonista do cálcio. Rosano e col⁸⁶, analisando mulheres com angina crônica estável na pós-menopausa, verificaram que o emprego de estradiol-17b via sublingual aumentou a tolerância ao exercício e retardou o aparecimento de alterações eletrocardiográficas no teste ergométrico.

Quanto ao tipo de exercício, sem dúvida o caminhar é o mais simples e adequado para a maioria das idosas. Essa atividade pode ser facilmente incorporada à rotina de vida, tornando-se hábito salutar. Não há necessidade de equipamentos dispendiosos ou de deslocamentos para locais apropriados e o risco de complicações é mínimo.

Estudo realizado em Gotemburgo, Suécia⁸⁸, em idosos com mais de 70 anos, de ambos os sexos, mostrou que aqueles que caminhavam pelo menos 30min diariamente apresentavam melhor capacidade física, maior densidade óssea, menor concentração plasmática de triglicérides e menor prevalência de doença coronária, em relação aos que caminhavam menos de 30min. Apesar da atividade física regular determinar benefícios evidentes após os 65 anos, verificou-se que 60 a 70% dos idosos são sedentários e menos de 25% participam de um programa de exercícios adequado para prevenção de doenças cardiovasculares⁸³.

Obesidade

A relação entre doença cardiovascular e obesidade tem sido objeto de considerável controvérsia. Diversos estudos têm sugerido essa associação, porém poucos têm demonstrado um efeito independente^{13,89}, sendo importante notar que alguns desses estudos têm pequeno número de casos e são retrospectivos.

Em pesquisa com duração de 26 anos, Hubert e col⁸⁹ notaram associação significativa entre obesidade e doença cardiovascular, independente de outros fatores como HA, hipercolesterolemia e intolerância à glicose. Nesse estudo o efeito da obesidade foi mais pronunciado nas mulheres em relação aos homens e principalmente naquelas com menos de 50 anos de idade.

*NoNurses' Health Study*⁹⁰, observou-se que mulheres com peso 30% acima do considerado ideal apresentaram risco 3,3 vezes maior de doença coronariana e IAM do que aquelas com peso ideal, mesmo após serem eliminados outros fatores como tabagismo, HA, hipercolesterolemia e diabetes mellitus.

Recentemente, tem sido demonstrado que a distribuição de gordura corpórea seria mais importante que o índice de massa corpórea ou índice de Quetelet (peso em kg/ altura² em metros), que tem sido o referencial de obesidade utilizado na maioria dos estudos^{91,92}. Analisando-

se a relação entre a circunferência da cintura e da bacia, verificou-se que mulheres com obesidade abdominal caracterizada pela relação cintura/bacia maior que 0,85, apresentaram maior risco de doença cardiovascular que aquelas com obesidade glúteo-femoral, caracterizada por valores menores que 0,85⁹². Mulheres com relação cintura/bacia elevada têm distribuição de gordura similar à dos homens e um risco de doença cardiovascular que se aproxima a deles. A causa desse fato não é conhecida, porém as mulheres idosas com obesidade abdominal apresentam maior prevalência de HA, hipercolesterolemia, intolerância à glicose e hiperandrogenismo⁹²⁻⁹⁴.

Dennis e Goldberg⁹¹, comparando mulheres de ambos os grupos, verificaram que aquelas com obesidade abdominal apresentaram níveis séricos mais elevados de triglicérides e LDL-colesterol e níveis mais baixos de HDL-colesterol.

Folson e col⁹², analisando 41.837 mulheres de 55 a 69 anos no *Iowa Women's Health Study*, concluíram que a obesidade avaliada através do índice de massa corpórea correlacionou-se com a mortalidade total segundo uma curva em J, em que as taxas mais elevadas foram observadas nas mais magras e nas mais obesas. Entretanto, comparado ao índice de massa corpórea, o índice cintura/bacia relacionou-se mais a anormalidades metabólicas associadas à obesidade.

Hipertensão Arterial

A PA sistêmica eleva-se progressivamente com a idade em ambos os sexos. Abaixo dos 50 anos de idade, a HA é mais freqüente nos homens, porém, após 60 anos passa a predominar nas mulheres, principalmente da raça negra, chegando a comprometer mais de 60% delas⁹⁵.

Segundo o estudo de Framingham⁹⁶, 73% das mulheres idosas portadoras de HA apresentavam elevação da PA sistólica, isolada ou predominante e 27% apresentavam HA sistó-diafástica. Nesse estudo observou-se que, em mulheres com 55 a 64 anos, a incidência de doença coronária, AVC e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi de 39,4 por 1.000 naquelas com PA diastólica (PAD) >110mmHg, de 15,6 por 1.000 naquelas com PAD entre 90 e 109mmHg e de 10,2 por 1.000 naquelas com nível <90mmHg⁹⁷. Por outro lado, em idosas com HA sistólica isolada, níveis sistólicos > 180mmHg correlacionaram-se com incidência 2,5 vezes maior de doença coronária e de AVC, em comparação com aquelas com níveis < 180mmHg⁹⁸.

A comparação entre homens e mulheres idosos mostrou que, para os mesmos níveis pressóricos, o risco de doença coronária, AVC, ICC e morte súbita é maior nos primeiros⁹⁵.

Os benefícios da terapêutica da HA também são menos evidentes nas mulheres. No *Hypertension Detection and Follow-Up Program*^{99,100} observou-se que, após 5 anos de tratamento, houve redução da mortalida-

de entre as mulheres negras, mas não entre as brancas. No *Australian Therapeutic Trial of Mild Hypertension*¹⁰¹ não se verificou diferença quanto à morbidade e mortalidade entre as mulheres que receberam ou não tratamento. Por outro lado, no *Medical Research Council Study*¹⁰², evidenciou-se um decréscimo na prevalência de AVC, porém não de doença coronária e de mortalidade nas mulheres tratadas, em relação às não tratadas.

Como os estrógenos anticoncepcionais aumentam o substrato da renina^{47, 48}, é plausível que pudessem elevar a PA. Estudos preliminares realizados durante reposição hormonal mostraram resultados controversos¹⁰³. No entanto, no *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*³⁰, a reposição hormonal não afetou a PA. Recentemente, um estudo prospectivo de terapêutica estrogênica em mulheres hipertensas na menopausa, também, não mostrou elevação da PA¹⁰⁴.

Portanto, enquanto no homem idoso todos os dados disponíveis sugerem um significativo benefício com o tratamento anti-hipertensivo, o mesmo não ocorre na mulher idosa, na qual os resultados obtidos são controversos. Segundo Kuhn e col², este fato poderia estar relacionado à exclusão da mulher em vários estudos ou poderia refletir uma real diferença do sexo feminino em relação ao masculino quanto à resposta ao tratamento anti-hipertensivo.

Dislipidemia

Os lípides plasmáticos têm sido amplamente analisados como FR de aterosclerose e de suas complicações em indivíduos jovens e de meia idade, porém há poucos estudos em idosos. Por outro lado, a maioria das investigações que relacionaram lípides à doença aterosclerótica, assim como aquelas que analisaram o efeito de drogas que interferem nos lípides séricos, têm sido realizadas em homens, sendo seus resultados extrapolados para as mulheres.

Analisando o comportamento do perfil lipídico em jovens e idosos normais de ambos os sexos, Figueira e col¹⁰⁵ verificaram que o colesterol total e o LDL-colesterol aumentam em ambos os sexos com o progredir da idade, mas principalmente nas mulheres. Quanto ao HDL-colesterol, diminuiu com o envelhecimento em ambos os sexos, porém menos no sexo feminino. Resultados semelhantes foram evidenciados por outros autores^{13,106}. Segundo Karvonen⁷, o colesterol total e o LDL-colesterol aumentam em ambos os sexos, nos homens até os 60 anos e nas mulheres até os 70 anos. Quanto ao HDL-colesterol, não se alterou nos homens, mas diminuiu nas mulheres com o envelhecimento.

Os triglicérides também apresentaram alterações, elevando-se significativamente com o envelhecimento, em ambos os sexos, não havendo diferença entre os níveis séricos em homens e mulheres idosos¹⁰⁵.

Mais recentemente tem sido chamada a atenção para a importância da lipoproteína (a) como FR de do-

ença cárdio e cerebrovascular^{107,108}, assim como para a redução de seus níveis séricos após a reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa^{20,22,24,26,109}.

A importância das dislipidemias como FR de aterosclerose no idoso tem sido motivo de discussão.

Papaléo Netto e col¹¹⁰ avaliaram o comportamento dos lípides plasmáticos em 31 idosos, dos quais 17 do sexo feminino, portadores de complicações da aterosclerose, comparando-o com aquele de idosos normais de ambos os sexos, não observando diferença significativa entre os grupos.

No entanto, outros estudos concluíram pela importância dos lípides séricos como FR de aterosclerose em idosos. No estudo de Framingham¹¹¹⁻¹¹³ observou-se que níveis >305mg/dl condicionavam risco 2,3 vezes maior que níveis <200 mg/dl. Resultado semelhante foi evidenciado por Brunner e col¹¹⁴, que verificaram que mulheres com colesterol total maior que 264mg/dl têm risco três vezes maior que aquelas com valores inferiores a 200mg/dl. No *Bronx Aging Study*¹¹⁵ o acompanhamento durante 10 anos de mulheres idosas, mostrou que LDL-colesterol elevado associou-se com maior frequência de IAM. Aronow e col^{116,117}, prospectiva e retrospectivamente em idosos, verificaram correlação direta entre o nível sérico de colesterol total e prevalência de doença coronária. A análise do HDL-colesterol revelou que taxas <35mg/dl também associaram-se à maior prevalência de doença coronária em mulheres idosas¹¹⁶⁻¹¹⁸.

A importância relativa do HDL e do LDL-colesterol como FR coronário parece ser diferente no homem e na mulher. Por razões ainda obscuras, observe-se que o HDL-colesterol na mulher é um FR mais importante que no homem¹¹⁹. Como os níveis de HDL-colesterol costumam ser mais elevados nas mulheres, sugere-se ser esta uma das razões do seu menor risco de doença cardiovascular^{34,119}.

Por outro lado, LDL-colesterol parece ser um FR menos importante na mulher¹¹⁹. Estudos em primatas demonstraram que a presença de estrógenos circulantes interfere com a captação de LDL-colesterol pela parede arterial, o que estaria relacionado com sua ação antioxidante^{120,121}.

Crouse¹²² admite a hipótese de que o HDL-colesterol seria protetor para ambos os sexos, enquanto o LDL-colesterol seria mais prejudicial para o homem.

Quanto aos triglicérides, alguns estudos evidenciam que mulheres idosas com níveis elevados têm maior prevalência de doença coronária, mesmo após afastamento de outros FR, inclusive colesterolemia^{117,118,123}.

Capurso¹²⁴ considera que esses dados conflitantes podem ser, em parte, conseqüência de que, nos idosos, a hiperlipidemia freqüentemente não seria genética, mas secundária a outros fatores como hipotireoidismo, diabetes mellitus e uso de certas drogas, como diuréticos. Essas formas secundárias de hiperlipidemia exerceriam menor ação no risco cardiovascular, pois iniciam-se mais

tardamente e assim agiriam por menor período.

A associação entre níveis lipídicos e doença cerebrovascular é ainda menos evidente. No estudo de Framingham não se observou correlação entre nível sérico de colesterol total e incidência de AVC^{125,126} ou obstrução carotídea¹²⁷. Esses dados são coincidentes com os referidos pelo relatório do *Stroke Council Subcommittee on Risk Factor and Stroke*¹²⁸, onde concluiu-se que dislipidemia não é FR para AVC para idosos de ambos os sexos.

Terapêutica da dislipidemia - O acompanhamento de idosos submetidos a dieta hipogordurosa durante 10 anos, demonstrou que a restrição dietética de gorduras saturadas não impede o aumento do colesterol total e da fração LDL no envelhecimento¹²⁹.

Comparando-se o efeito da dieta hipogordurosa em mulheres e homens idosos, portadores de dislipidemia, observou-se maior declínio de LDL-colesterol e de triglicérides séricos nos homens e maior declínio de HDL-colesterol nas mulheres, ou seja, o efeito foi mais benéfico nos homens que nas mulheres¹³⁰.

Quanto ao tratamento farmacológico, verificou-se não haver diferença na resposta de indivíduos de ambos os sexos¹¹⁹. Atualmente, as normas para este tratamento são definidas pelo *National Cholesterol Education Program* e são consideradas válidas para homens e mulheres em qualquer faixa etária¹³¹. Normas que recomendam que o LDL-colesterol seja a principal meta de intervenção, indicando terapêutica farmacológica para indivíduos que, após tratamento dietético, apresentam LDL-colesterol sérico >190mg/dl ou nível >160mg/dl na presença de mais dois FR para as mulheres e mais um FR para os homens¹³¹.

Drogas para reduzir triglicérides são recomendadas nos casos em que a hipertrigliceridemia é muito elevada ou quando associa-se a LDL-colesterol elevado e/ou HDL reduzido¹³¹.

Um aspecto particular do tratamento das dislipidemias nas mulheres refere-se à terapêutica de reposição hormonal, pois além de reduzir o LDL-colesterol, eleva o HDL-colesterol¹³¹.

Diversos estudos, como o *Lipid Research Clinics Trial*¹³², o *Helsinki Heart Study*¹³³ e o *Veterans Administration Study*¹³⁴ mostraram que, com o tratamento dietético e farmacológico, houve redução dos níveis séricos de colesterol e da mortalidade por doença coronária, embora não houvesse redução da mortalidade total. No entanto, em outros estudos^{135,136}, observou-se que a redução do colesterol total sérico acompanhou-se de menor mortalidade tanto geral como por doença coronária. No *Scandinavian Simvastatin Survival Study*¹³⁷ observou-se redução da mortalidade cardiovascular em geral, inclusive nos subgrupos constituídos por mulheres e idosos.

Baseado nesses dados, Capurso¹²⁴ concluiu que uma

moderada redução nos níveis de colesterol total e de sua fração LDL, obtidos através de uma dieta prudente e eventualmente por drogas, pode contribuir para redução da doença coronária e melhora da qualidade de vida da mulher idosa. Aronow e col¹¹⁶ recomendam iniciar terapêutica com dieta e, se após três meses persistirem as alterações, associar medicação. A terapêutica não seria indicada em indivíduos mais idosos e naqueles portadores de doenças incapacitantes como artrite, cardiopatia grave, neoplasia e demência.

O Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias de 1994¹³⁸ considera que, em idosos, as medidas devem ser individualizadas, considerando que até o momento não há dados definitivos de que o tratamento altere a evolução da doença aterosclerótica ou que prolongue a vida nessa faixa etária. A idade cronológica e o estado clínico seriam fatores importantes para a decisão terapêutica.

Fibrinogênio

Nos últimos anos tem se observado que os níveis de fibrinogênio freqüentemente estão elevados em portadores de doença cardiovascular, cerebrovascular e vascular periférica. Por outro lado, evidenciou-se que a concentração de fibrinogênio encontra-se aumentada no plasma de indivíduos submetidos a FR como HA, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, sedentarismo e que medidas que agem sobre esses fatores reduzem os seus níveis¹³⁹⁻¹⁴¹.

Além da associação com diversos FR, vários estudos como o de Framingham¹⁴² e o de Gotemburgo¹⁴³ evidenciaram que mesmo após eliminação dos outros fatores, o nível plasmático elevado de fibrinogênio continuava sendo um FR de aterosclerose e de suas complicações.

Nas mulheres, na fase pós-menopausa, evidenciou-se elevação da fibrinogenemia, que pode ser revertida pela reposição estrogênica¹⁴⁰. Assim, a redução dos níveis plasmáticos de fibrinogênio poderia ser um dos mecanismos responsáveis pela proteção contra a aterosclerose e suas complicações, observada na mulher idosa em terapêutica hormonal.

Diversas causas explicariam a ação tromboaterogênica da elevação do fibrinogênio plasmático^{139,140}: aumento da coagulabilidade e da viscosidade sanguíneas, hiperagregação plaquetária, estimulação da proliferação e migração de fibras musculares lisas na camada íntima arterial.

O fibrinogênio é considerado uma das proteínas da "reação de fase aguda", aumentando sua síntese hepática e seu nível plasmático em processos agudos graves como infecções, traumas e mesmo afecções vasculares^{139,140}. Este fato explicaria a maior incidência de processos obstrutivos vasculares após infecções agudas e o pior prognóstico de quadros cardíaco ou cerebrovasculares em indivíduos com fibrinogênio plasmático mais elevado^{140,144}.

Em suma, esses dados mostram que a determinação de fibrinogênio plasmático na mulher idosa nos indicaria um FR que poderia ser controlado por diversos procedimentos.

Diabetes mellitus

A prevalência de diabetes mellitus aumenta com a idade. Na Disciplina de Geriatria da FMUSP, em cujo ambulatório são matriculados pacientes com idade ≥ 60 anos, a frequência foi de 11,2%.

Segundo diversos estudos retrospectivos e prospectivos, essa afecção é importante FR de aterosclerose e de suas complicações em indivíduos idosos^{2,7,13,145}. O risco é maior no sexo feminino, tanto para a doença cardiovascular como para a cerebrovascular e vascular periférica^{146,147}.

No estudo de Framingham⁷, o risco de mortalidade por doença cardiovascular foi 1,7 vezes maior nos homens e 3,3 vezes maior nas mulheres portadoras de diabetes mellitus em relação aos não portadores. Kannel¹⁴⁸ observou que o aumento das complicações cardiovasculares nas mulheres diabéticas coloca-as com risco similar aos dos homens não diabéticos da mesma faixa etária.

Resultados ainda mais evidentes foram obtidos no estudo de Tecumseh¹⁴⁹ onde verificou-se que mulheres diabéticas com idade >70 anos apresentaram risco 5,3 vezes maior que as não diabéticas, enquanto para os homens o risco foi 1,9 vezes maior.

Quanto ao risco de AVC isquêmico, o estudo de Framingham¹²⁵ evidenciou risco 3,7 maior em mulheres idosas diabéticas e 2,5 vezes maior em homens idosos diabéticos em relação aos não diabéticos da mesma faixa etária.

Aronow e col¹⁵⁰ acompanhando durante três anos 708 idosos de ambos os sexos, verificaram que, entre as mulheres diabéticas, a prevalência de doença cerebrovascular foi 2,3 vezes maior, em relação às não diabéticas.

Por outro lado, hiperglicemia assintomática também tem sido associada a maior risco de complicações de aterosclerose em mulheres^{13,146}. Níveis plasmáticos elevados de insulina estão associados com maior incidência de complicações da aterosclerose, estando freqüentemente correlacionados a estilo de vida sedentária e à obesidade^{151,152}.

Tem sido aventado que a associação de outros FR poderia ser parcialmente responsável pela maior frequência de aterosclerose e suas complicações em mulheres idosas diabéticas. Na Disciplina de Geriatria da FMUSP verificou-se que em 72,9% dos diabéticos havia associação de HA sistêmica e em 41,7% associação de HVE. Níveis plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides freqüentemente estão elevados e de HDL-colesterol reduzidos em idosas diabéticas em relação às não diabéticas^{145,153,154}. A obesidade, mais freqüente em

mulheres diabéticas, quando presente, aumenta o risco cardiovascular em 4 vezes¹³. No entanto, verifica-se que, mesmo após eliminação dos outros fatores, o diabetes mellitus continua sendo, na mulher idosa, importante e independente causa de doença vascular aterosclerótica^{48,155}. Assim, nas idosas diabéticas é importante, além do controle rigoroso da hiperglicemia, procurar eliminar os outros FR associados, que pioram o prognóstico. Devido ao fato do idoso utilizar com frequência drogas que interferem no controle e nas complicações do diabetes mellitus, como diuréticos, betabloqueadores e corticosteróides, especial atenção deve ser dedicada a elas nesses pacientes.

Fatores psicossociais

A importância do estresse psicológico como FR de doença coronária, tem sido considerada desde que Friedman e Rosenman¹⁵⁶ chamaram a atenção para a associação entre essa doença e o chamado comportamento tipo A. Esse tipo de personalidade caracteriza-se pela busca constante e obstinada de realizações, visando situação social e econômica progressivamente melhores.

O estudo de Framingham¹⁵⁷ mostrou que mulheres classificadas como tipo A apresentavam risco 2,1 vezes maior de desenvolver doença cardiovascular, em relação àquelas sem essas características. Esse grupo de risco foi identificado tanto entre as que trabalhavam fora de casa, como também naquelas cuja atividade restringia-se apenas ao lar. Em contraste com esse estudo, dados do *National Health and Nutrition Examination Survey*¹³ e do *San Antonio Heart Study*¹⁵⁸ sugerem que as mulheres que trabalham apenas em casa teriam maior risco, talvez por apresentarem níveis plasmáticos elevados de colesterol.

Outro dado interessante é o que correlaciona a prevalência de doença coronária com o grau de instrução, que pode ser considerado como referencial do nível sócio-econômico. Nos estudos de Framingham¹⁵⁹ no *Western Collaborative*¹⁶⁰ e no Tromsø¹⁶¹ observou-se que colesterol plasmático, HA, tabagismo, obesidade e prevalência de doença coronariana predominaram em mulheres com grau de instrução inferior em relação àquelas com nível de instrução mais elevado.

Hipertrofia ventricular esquerda

A HVE constitui-se em uma das principais alterações evidenciadas no miocárdio durante o processo de envelhecimento, sendo sua causa motivo de discussão. A sua prevalência aumenta na presença de cardiopatia e principalmente de HA sistêmica, condições frequentes nos idosos de ambos os sexos¹⁶².

Diversos estudos têm evidenciado que a HVE, detectada pelo eletrocardiograma (ECG) ou pelo ecocardiograma, constitui-se em FR cardíaco e cerebrovascular^{117,163-165}.

A ecocardiografia constitui-se no método mais sensível, pois a eletrocardiografia geralmente não detecta a

hipertrofia discreta. Em mulheres idosas, a hipertrofia diagnosticada pelo ecocardiograma mostrou-se 4,3 vezes mais sensível que aquela diagnosticada pelo ECG como fator preditivo de eventos coronários^{117,165}.

O estudo de Framingham¹⁶⁵ mostrou que idosos de ambos os sexos, portadores de HVE apresentavam maior risco de complicações cardíacas e cerebrovasculares, mesmo quando eliminavam-se outros fatores como tabagismo, HA, dislipidemia e obesidade.

Estudo comparativo entre idosos de ambos os sexos, brancos e negros, evidenciou que os últimos apresentavam maior prevalência de hipertrofia e portanto eram mais susceptíveis de apresentar complicações de aterosclerose¹⁶⁶.

O acompanhamento de indivíduos durante quatro décadas no estudo de Framingham, mostrou que o controle da HA e da obesidade reduziu a frequência de HVE e com isto diminuiu a incidência de insuficiência coronária, arritmias ventriculares e morte súbita, tendo melhorado a complacência, o enchimento e a contratilidade ventriculares esquerdas^{162,167}.

Conclusão

De modo geral, os FR de aterosclerose para mulheres jovens e na meia idade continuam a ter sua importância na mulher idosa. No entanto, sua importância relativa pode se modificar e, por outro lado, surgem o fator idade e a redução da secreção estrogênica.

Os dados epidemiológicos mostram que o envelhecimento determina a arteriosclerose senil, fator importante para o desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações.

Como as doenças degenerativas vasculares são pouco frequentes na pré-menopausa e aumentam acentuadamente na pós-menopausa, o fator estrogênico adquire grande importância na mulher idosa. Os dados atuais sugerem que a reposição hormonal deve ser sempre considerada a menos que existam contra-indicações específicas, havendo discussão quanto à idade ideal de início da terapêutica e quanto à duração da mesma.

A prevalência da HA sistêmica entre os idosos é maior no sexo feminino. Apesar da incidência de complicações ser maior no sexo masculino, ela também é um importante FR cardíaco e cerebrovascular na mulher idosa. O seu tratamento adequado, além de reduzir as complicações da própria hipertensão, previne ou mesmo reduz a HVE.

A prevalência de diabetes mellitus aumenta no envelhecimento. A sua presença na mulher idosa aumenta significativamente a incidência de doença cardiovascular, cerebrovascular e vascular periférica.

O tabagismo, importante FR na mulher jovem, continua influenciando o risco de aterosclerose e suas complicações na mulher idosa. Assim, o abandono do fumo é benéfico em qualquer idade.

As dislipidemias têm grande importância na mu-

lher jovem, porém após os 65 anos de idade sua importância relativa como FR diminui, principalmente para doença cerebrovascular.

Outros fatores como estresse, obesidade, sedentarismo, fibrinogênio, têm ação menos evidente e muitas vezes estão associados aos citados anteriormente.

Aronow e col¹⁶ em estudo retrospectivo observaram que a frequência de doença coronária em mulheres idosas foi de 14% naquelas não fumantes e sem HA,

dislipidemia e diabetes mellitus. Naquelas com um desses fatores, a frequência foi de 23% e quando dois ou mais fatores estavam associados a frequência foi de 41%. Em estudo prospectivo de 41 meses¹¹⁸, observou-se que a incidência de novos eventos coronários foi de 6% naquelas sem esses FR, de 21% naquelas com um fator e de 47% naquelas com dois ou mais fatores.

Portanto, o controle dos FR, principalmente quando associados, é fundamental para a prevenção da doença vascular aterosclerótica na mulher idosa.

Referências

- O idoso na Grande São Paulo - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). São Paulo 1990: 138-41.
- Kuhn FE, Rackley CE - Coronary artery disease in women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2626-36.
- Castelli WP- Cardiovascular disease in women. *Aml Obstet Gynecol* 1988;158: 1552-60.
- Lenner DJ, Kannel WB- Patterns in 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.
- Wenger NK- Exclusion of the elderly and woman from coronary trials. *JAMA* 1992; 268:1460-1.
- Khaw KT- Where are the women in studies of coronary heart disease? *Br Med J* 1993;306: 1145-6.
- Karvonen MJ - Determinants of cardiovascular diseases in the elderly. *Ann Intern Med* 1989;21:3-12.
- Isler CG, Hole DJ, Hawthorne VM et al - Relation between coronary risks and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley Survey: comparison with men. *Lancet* 1992; 339: 702-6.
- Patel PR, De Mignardi VA, Bemick S - Changes in structures of coronary arteries susceptibility to atherosclerosis in old rats. *Arch Pathol* 1968; 85: 388-96.
- Tomanek RJ - Coronary vasculature of the aging heart. In: Weisfeldt ML, ed - *The Aging Heart*. New York: Raven Press, 1980: 115.
- Giannini SD, Forti N, SerroAzul LG - Arteriosclerose: considerações acerca de sua problemática no idoso. *Arq Bras Cardiol* 1984;42: 79-81.
- Giannini SD - Aterosclerose no idoso: fundamentos para sua prevenção. *Rev Bras Med* 1985;4:303-6.
- Corrao JM, Becker RC, Ockene IS, Hamilton GA - Coronary heart disease risk factors in women. *Cardiology* 1990; 77(suppl 2): 8-24.
- Stamler J, Pick R, Katz LN - Experiences in assessing estrogen antiatherogenesis in the chick, the rabbit and man. *Ann NY Acad Sci* 1956; 64: 596-619.
- Barr DP, Russ EM, Eder HA - Influence of estrogens on lipoproteins in atherosclerosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1952; 65: 102-9.
- Greendale GA, Judd HL - The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 426-36.
- Metcall MG, Livesey JG - Gonadotrophin excretion in fertile women: Effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol* 1985;104: 357-62.
- Barrett-Connor E, Miller VT- Estrogens, lipids and heart disease. *Clin Geriatr Med* 1993; 9: 57-67.
- Barrett-Connor E - Estrogen and estrogen-progestagen replacement: therapy and cardiovascular diseases. *Am J Med* 1993; 95 (suppl 5A): 40-3.
- Nabulsi AA, Folsom AR, White et al - Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;328: 1069-75.
- Haarbo J - Impact of hormone replacement therapy on serum lipids, lipoproteins, body composition and atherosclerosis: clinical and experimental studies. *Danish Med Bull* 1994;41:421-2.
- Seed M- Postmenopausal hormone replacement therapy coronary heart disease and plasma lipoproteins. *Drugs* 1994; 47(suppl 2): 25-34.
- Lafferty FW, Fiske ME- Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am J Med* 1994; 97: 66-77.
- Kim CJ, Jang HC, Cho DH, Min YK - Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 275-81.
- Knopp RH, Zhu X, Bonet B - Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis* 1994;110(suppl): 83-91.
- Sacks FM, McPherson R, Walsh BW - Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1106-10.
- Barrett-Connor E, Laakso M - Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 531-4.
- Ylikorkala O, Kuusi T, Tikkanen MJ et al - Desogestrel and levo-norgestrel - containing oral contraceptives have different effects on urinary excretion of prostacyclin metabolites and serum high density lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 1238-42.
- Stevenson JC, Crook D, Godsland F, Collins P, Whitehead MI - Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47 (suppl 2): 35-41.
- The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial - Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273:199-208.
- Stevenson JC- The metabolic and cardiovascular consequences of HRT. *Br J Clin Pract* 1995;49:87-90.
- Ross D, Whitehead MI - Selecting patients for HRT: positive indications. *Br J Clin Pract* 1995; 49: 92-4
- Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, Bonithon-Kopp C, Guize L, Samama MM - Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy *Thromb Haemost* 1993; 70: 584-7.
- La Rosa JC - Dyslipoproteinemia in women and the elderly. *Med Clin North Am* 1994; 78: 163-80.
- Polderman KH, Stehouwer CDA, Van Kamps GJ et al - Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993;118: 429-32.
- Sack MN, Rader DJ, Cannon RO - Oestrogen and inhibition of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269-70.
- Seed M- Sex hormones, lipoproteins and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 1991; 90: 1-7.
- Kafonek SD- Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. *Drugs* 1994; 47(suppl 2): 16-24.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al - Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses/Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD et al - Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study *Circulation* 1987; 75: 1002-9.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK - Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:312-7.
- Falkeborn M, Persson I, Terént A, Adami HO, Lithell H, Bergström - Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153: 1201-9.
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD et al - Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-9.
- Thompson SG, Meade TW, Greenberg CJ - The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. *Epidemiol Community Health* 1989;43: 173-8.
- Ingemar P, Hans-Olov A, Reinhold B et al - Survival in women receiving hormone replacement therapy. A record linkage study of a large population-based cohort. *J Clin Epidemiol* 1990;43: 677-85.
- Wagner JD, Clarkson TB, St Clair TW et al - Estrogen replacement therapy and coronary artery atherogenesis in surgically post-menopausal cynomolgus monkeys. *Circulation* 1989; 80:331.
- Lobo RA - Estrogen and the risk of coagulopathy. *Am J Med* 1992; 92: 283-5.
- Nachtigall LE, Nachtigall LB - Protecting older women from their growing risk of cardiac disease. *Geriatrics* 1990; 45: 24-34.

49. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al - Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-36.
50. Belchee PE - Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-71.
51. Key TJ, Pike MC - The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
52. Barrett-Connor E, Bush TL - Estrogens and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991 ;265: 1861-7.
53. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC et al - A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 48-58.
54. Perlman JA, Wolf PH, Ray R, Lieberknecht G - Cardiovascular risk factors, premature heart disease and all-cause mortality in a cohort of northern California women. *Am J Obstetr Gynecol* 1988; 158:1568-74.
55. Khaw KT, Barren-Connor E - Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women. *Am J Epidemiol* 1986;123: 59-66.
56. Kannel WB - Nutritional contributors to cardiovascular disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 27-36.
57. Stamler R - Implications of the INTERSALT Study. *Hypertension* 1991; 17(suppl 1): 16-20.
58. Alderman MH - Non-pharmacological treatment of hypertension. *Lancet* 1994; 344:307-11.
59. Cappuccio FP, MacGregor GA - Does potassium supplement ation lower blood pressure? *J Hypertens* 1991;9: 465-73.
60. Cutler JA, Brittain E - Calcium and blood pressure: an epidemiologic perspective. *Am J Hypertens* 1990;3: 1375-84.
61. Resnick LM - Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am J Med* 1993; 93: 115-205.
62. Glomset JA - Fish, fatty acids and human health. *N Engl J Med* 1985; 312: 1253-4.
63. Mc Cully K - Homocysteine theory of arteriosclerosis: Development and current status. *Atherosclerosis Rev* 1983; 1 1: 157-65.
64. Bordia A - The effect of vitamin C on blood lipids, fibrinolytic and platelet adhesiveness in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1980;35:181-6.
65. Denke MA, Grundy SM - Hypercholesterolemia in elderly persons: Resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 780-92.
66. Lanstiola KE - Atherothrombotic mechanisms in smoking. *J Intern Med* 1991; 230: 469-70.
67. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E - Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in post menopausal women. *N Engl J Med* 1988; 318: 1705-8.
68. Kaulman DW, Slone D, Rosenberg L et al - Smoking and age at natural menopause. *Am J Public Health.* 1980; 70:420-2.
69. Barbieri RL, Mc Shane PM, Ryan RJ - Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46: 332-6.
70. Baron J - Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* 1984;119: 9-22.
71. Benchimol AB, Benchimol CD, Saad EA - Tabagismo e doenças do aparelho circulatório. *Arq Bras Cardiol* 1987;48: 307-312.
72. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP et al - Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 1987; 48: 307-12.
73. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S - Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213-7.
74. Jajich CL, Ostfeld AM, Freeman Jr DH - Smoking and coronary heart disease mortality in the elderly *JAMA* 1984; 252: 2831-4.
75. Garland C, Barrett-Connor E, Svorea C et al - Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of non-smokers. *Am J Epidemiol* 1985;121: 635-50.
76. Shephard RJ - The scientific basis of exercise prescribing for the very old. *J Am Geriatric Soc* 1990;38:62-70.
77. Siegel AJ -Esercizio e invecchiamento. *Clin Ter* 1990;135: 79-93.
78. Sherman SE, D'Agostino RB, Cobb JL, Kannel WB - Physical activity and mortality in women in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1994;128: 879-84.
79. Sidney KH, Shephard RJ, Harrison J - Endurance training and body composition of the elderly. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 326-33.
80. Reaven PD, McPhillips JB, Barrett-Connor E, Criqui MH - Leisure time exercise and lipid and lipoprotein levels in an older population. *J Am Geriatric Soc* 1990;38: 847-54.
81. Nieman DC, Warren BJ, O'Donnell KA, Dotson RG, Butterworth DE, Henson DA - Physical activity and serum lipids and lipoproteins in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41: 1339-44.
82. Roman O, Camuzzi AL, Villalon E et al - Physiocal training program in arterial hypertension: along-term prospective follow-up. *Cardiology* 1981; 67:230-43.
83. Kligman EW, Pepin E - Prescribing physical activity for older patients. *Geriatrics* 1992;47: 33-47.
84. Morise AP, Dalal JN, Duval RD - Frequency of oral estrogen replacement therapy in women with normal and abnormal exercise electrocardiograms and normal coronary arteries by angiogram. *Am J Cardiol* 1993 ; 72:1197-9.
85. Colucci WS, Gimbrone MA, McLaughlin MK et al - Increased vascular catecholamine sensitivity and alpha-adrenergic affinity in female and estrogen-treated male rats. *Circ Res* 1982; 50: 805-11.
86. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P - Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-6.
87. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon III RO - Effects of estrogen replacement therapy on peripheral vasomotor function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1995; 75:264-8.
88. Frandin K, Grimby G, Mellström D, Svanborg A - Walking habits and health-related factors in a 70 year-old population. *Gerontology* 1991; 37: 281-8.
89. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP - Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Study. *Circulation* 1983; 67:968-77.
90. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al - A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-9.
91. Dennis KE, Goldberg AP - Differential effects of body fatness and body fat distribution on risk factors for cardiovascular disease in women. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1487-97.
92. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA et al - Body fat distribution an 5 year risk of death in older women. *JAMA* 1993; 20: 483-7.
93. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ et al - Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10: 497-511.
94. Seidell JC, Cigolini M, Charzewska J et al - Fat distribution and gender differences in serum lipids in men and women from four European communities. *Atherosclerosis* 1991;87:203-10.
95. Hall PM - Hypertension in women. *Cardiology* 1990; 77(suppl 2): 25-30.
96. Wilking S, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino R, Steel K - Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988; 260: 3451-55.
97. Lernner DJ, KannelWB - 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.
98. Harris T, Cook FE, Kannel WB et al - Blood pressure experience and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Hypertension* 1985; 7:118-24.
99. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. *JAMA* 1979; 272: 2562-71.
100. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program II. Mortality by race, sex and age. *JAMA* 1979; 242: 2572-6.
101. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980;1 :1261-7.
102. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension-Principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.
103. Mashchak CA, Lobo RA - Estrogen replacement therapy and hypertension. *J Reprod Med* 1985; 30:805-10.
104. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Beevers DG - Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 491-4.
105. Figueira JL, Papaléo Netto M, Carvalho Filho ET et al -Perfil lipídico em indivíduos idosos normais. *Arq Bras Cardiol* 1987;48:77-81.
106. Heiss G, Tammir I, Davis CE et al - Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North-American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study *Circulation* 1980;61: 302-15.
107. Scott J-Lipoprotein(a).Thrombotic and athaogenic. *Br Med J* 1991; 303:663-4.
108. Dahlen GH - Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111-26.
109. Farish E, Rolton HA, Barnes JF et al - Lipoprotein (a) and postmenopausal oestrogen. *Acta Endocrinol* 1993;129: 225-8.
110. Papaléo Netto M, Carvalho Filho ET, Figueira JL, Jacob Filho W, Pasini U, Andriolo A - Alterações lipídicas em idosos portadores de complicações da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 1988;50: 11-4.
111. Castelli WP, Wilson PWF, Levy D, Anderson K - Cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Cardiol* 1989;63: 12-9.
112. Harris T, Cook E, Kannel WB, Goldman L - Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older. *J Am Geriatr Soc* 1988;36: 1023-8.
113. Fletcher AK, Bulpitt C - Epidemiological aspects of cardiovascular disease in

- the elderly. *J Hypert* 1992; 10(suppl 2): 51-8.
114. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N et al - Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: Twenty-year follow-up of the Donolo-Tel Aviv prospective coronary artery disease study. *Am J Cardiol* 1987;59:1271-6.
 115. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL et al - Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. *The Bronx Aging Study Arterioscl Thromb* 1992; 12: 416-23.
 116. Aronow WS, Starling L, Etienne F et al - Risk factors for coronary artery disease in persons older than 62 years in a long term health care facility. *Am J Cardiol* 1986; 57: 518-20.
 117. Aronow WS - Cardiac risk factors: Still important in the elderly. *Geriatrics* 1990; 45: 71-80.
 118. Aronow WS, Herzig AH, Fritzner E, D'Alba P, Ronquillo J - 41-month follow-up of risk factors correlated with new coronary events in 708 elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 501-6.
 119. La Rosa JC - Management of postmenopausal women who have hyperlipidemia. *Am J Med* 1994; 96(suppl 6A): 19-24.
 120. Wagner JD, Clarkson TB, ST Clair RW et al - Estrogen replacement therapy and coronary artery atherogenesis in surgically post-menopausal cynomolgus monkeys. *Circulation* 1989; 80(suppl 11): 331.
 121. Rifichi VA, Khachadurian AK - The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism* 1992; 41:1110-4.
 122. Crouse JR- Gender, lipoproteins, diet and cardiovascular risk. *Lancet* 1989;1:318-20.
 123. Barrett-Connor E, Suarez L, Khaw KT, Criqui MH, Wingard DL - Ischaemic heart disease risk factors after age 50. *J Chronic Dis* 1984; 37: 903-8.
 124. Capurso A - Lipid metabolism and cardiovascular risk should hypercholesterolemia be treated in the elderly? *J Hypertens* 1992;10(suppl 2): 65-8.
 125. Aronow WS - Risk factors for geriatric stroke: Identification and follow-up. *Geriatrics* 1990; 45: 37-44.
 126. Stokes III J, Kannel WB, Wolf PA et al - The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 198; 75(supplIV): 65-73.
 127. Aronow WS, Schoenfeld MR, Paul P - Risk factors for extracranial internal or common carotid arterial disease in persons aged 60 years and older. *Am J Cardiol* 1989; 63:881-2.
 128. Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM et al - Risk factors in stroke. A statement for physicians by the Subcommittee on Risk Factors and Stroke of the Stroke Council. *Stroke* 1989; 15: 1105-11.
 129. Garry PJ, Hunt WC, Koehler KM et al - Longitudinal study of dietary intakes and plasma lipids in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1-9.
 130. Barnard RF- Effects of life-style modification on serum lipids. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1389-94.
 131. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
 132. Lipid Research Clinics - Coronary primary prevention trial results. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
 133. Frick MH, Elo O, Haapa K et al - Helsinki heart study: primary prevention trial with genfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-45.
 134. Anderson KM, Castelli WP, Levy D - Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
 135. Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al - Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-55.
 136. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al - Effects of changes in fat, fish and fibre intake on death and myocardial infarction: Diet and Reinfarction Trial. *Lancet* 1989; 2:757-61.
 137. Scandinavian Simvastatin Survival Group - Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 138. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. Detecção-Avaliação-Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 67-79.
 139. Ernst E- Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 227: 365-72.
 140. Ernst E, Resch KL - Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118: 956-63.
 141. Rankinen T, Rauramaa R, Väisänen S et al - Inverse relationship between physical activity and plasma fibrinogen in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1993; 102: 181-6.
 142. Kannel WB, D'Agostini RB, Belanger AJ- Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1006-10.
 143. Grotta JC - Fibrinogen as a risk factor in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1985; 312:120.
 144. Resch KL, Ernst E, Matra A et al - Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med* 1992;117: 371-5.
 145. Figueira JL, Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M, Pasini U, Thomsen YG, Andriolo A - Alterações lipídicas em idosos portadores de diabetes melito não insulínica. *Rev Paul Med* 1988;106: 89-94.
 146. Pan WH, Cedres LB, Liu K et al - Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 1986;123: 504-16.
 147. Barrett-Connor E, Wingard DL- Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118:489-96.
 148. Kannel WB - Lipids, diabetes and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110: 1100-6.
 149. Epstein FB, Ostrander LD, Johnson BC et al - Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community Tecumseh, Michigan. *Ann Intern Med* 1965;62: 1170-85.
 150. Aronow WS, Gutstein H, Lee NH et al - Three-year follow-up of risk factors correlated with new atherothrombotic brain infarction in 708 elderly patients. *Angiology* 1988; 39: 563-6.
 151. Genuth SM - Plasma insulin and glucose profiles in normal obese and diabetic persons. *Ann Intern Med* 1973; 79: 812-22.
 152. Pyörälä K - Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland *Diabetes Care* 1979;2: 131-41.
 153. Kissebah AH, Siddig YK, Kohner EM- Plasma lipids and glucose-insulin relationship non-insulin requiring diabetics with and without retinopathy. *Lancet* 1975: 1:1104-8.
 154. Barrett-Connor E, Witztum JL, Holdbrook M- A community study of high density lipoproteins in adult non-insulin dependent diabetics. *Am J Epidemiol* 1983;117: 186-92.
 155. Heyden S, Heiss G, Bartel AG et al - Sex differential in coronary mortality among diabetics in Evans County, Georgia. *J Chronic Dis* 1980; 33: 265-73.
 156. Friedman M, Rosenman RH - Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* 1959;1 69: 1286-95.
 157. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB - The relationship of psychosocial factors to CHD in the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1980;111:37-58.
 158. Hazuda NP, Haffner SM, Stern MP et al - Employment status and women's protection against coronary heart disease: Findings from the San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1986;123: 623-40.
 159. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N et al - Some factors associated with the development of coronary heart disease. *Am J Public Health* 1959; 49:1349-54.
 160. Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI et al - Multivariate prediction of coronary heart disease during a 8.5 year follow-up in the Western Collaborative Study Group. *Am J Cardiol* 1976;37:903-10.
 161. Jacobsen BK, Thelle DS - Risk factors for coronary heart disease and level of education. *Am J Epidemiol* 1988; 127:923-32.
 162. Kannel WB - Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Frammingham experience. *J Hypertens* 1991; (suppl 2): 3-9.
 163. Casale RN, Devereux RB, Milner M et al - Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
 164. Aronow WS, Koenigsberg M, Schwanz KS - Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy in predicting new coronary events and atherothrombotic brain infarction in patients over 62 years of age. *Am J Cardiol* 1988; 61:1130-2.
 165. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al - Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study. Ann Intern Med* 1989;110: 101-7.
 166. Aronow WS, Kronzon I- Prevalence of coronary risk factors in elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 567-70.
 167. Pfeffer MA, Pfeffer JM - Reversing cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1990;322: 1388-90.