

DIFERENÇAS DE GÊNEROS NA TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
Bernardo Arantes Neves de Abreu;
Felipe Rafael Pacheco de Souza;
Kelvin Schmoeller Alberton;
Marcos Vinícius Alves Vieira;
Rachel Luz Capuano;
Thyago Emílio Marconi;
Paulo César Louzada de Almeida;
Guilherme Pena Moreira;
Acácio Silva Campos Filho;
Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz

Resumo As doenças cardiovasculares (DCVs) representam a principal causa de mortalidade global, afetando homens e mulheres de maneira distinta. Evidências demonstram que há importantes diferenças de gênero tanto na apresentação clínica quanto na resposta aos tratamentos das DCVs. Estas disparidades envolvem fatores biológicos, como variações hormonais, que influenciam o acesso ao diagnóstico, ao tratamento e à adesão terapêutica. Mulheres tendem a manifestar sintomas atípicos, como fadiga, náuseas e dor torácica difusa, o que pode dificultar o reconhecimento precoce das doenças cardiovasculares e atrasar a intervenção adequada. Além disso, estudos indicam que o tratamento medicamentoso e intervencionista é frequentemente subutilizado em mulheres, que também apresentam maior risco de complicações após procedimentos como a angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica. Do ponto de vista farmacológico, há variações na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos cardiovasculares entre os sexos, o que pode influenciar a eficácia e os efeitos adversos das terapias. Essas diferenças ainda são pouco consideradas em protocolos clínicos, que historicamente foram baseados em amostras masculinas. Reconhecer essas desigualdades é essencial para promover equilíbrio no cuidado cardiovascular. Estratégias voltadas à individualização do tratamento, levando em conta as especificidades de gênero, podem melhorar os desfechos clínicos. A inclusão adequada de mulheres em pesquisas clínicas, a capacitação de profissionais de saúde para identificar essas diferenças e a formulação de políticas públicas sensíveis ao gênero são medidas fundamentais para reduzir a mortalidade cardiovascular e garantir uma abordagem terapêutica mais eficaz.

Palavras-chave: Doença cardiovascular. Diferenças entre sexos. Terapêutica. Fatores de gênero. Resposta ao tratamento

1. INTRODUÇÃO

Cada gênero manifesta as doenças cardiovasculares (DCVs) de forma diferente, o que pode afetar significativamente o processo da doença. Essas diferenças podem ser categorizadas em estruturais, biológicas/hormonais, progressão da doença e resposta à terapia e aos resultados. As diferenças estruturais são explicadas pela variação no tamanho do coração entre homens e mulheres. As mulheres têm tamanhos de coração e vasos sanguíneos menores, o que as torna mais propensas a desenvolver placas. As diferenças hormonais em estrogênio, progesterona e testosterona também afetam as DCVs em cada gênero. O estrogênio é protetor para mulheres na pré-menopausa, e uma queda nos seus níveis em mulheres na menopausa aumenta os eventos cardiovasculares¹.

A progressão das DCVs difere significativamente entre cada gênero. Os homens apresentam placas calcificadas, o que causa obstrução de alto grau, enquanto as mulheres têm menos placas calcificadas, mas são mais propensas à ruptura, resultando em doenças generalizadas². Modalidades terapêuticas, como inibidores da ECA, também foram mais eficazes em mulheres do que em homens³. Estudos mostraram que a combinação de betabloqueadores/diuréticos é particularmente benéfica em mulheres. Elas, no entanto, são menos propensas a receber tratamentos invasivos para DCVs, como cateterização e revascularização, pois têm maiores taxas de complicações, decorrentes de vasos menores, maior risco de sangramento, doença avançada e comorbidades como diabetes⁴.

Hipertensão e doença cerebrovascular também estão associadas a maiores complicações em mulheres. A manifestação e o desenvolvimento de fatores de risco específicos de gênero podem influenciar a eficácia dos tratamentos para DCVs³. Por isso, pesquisas adicionais são necessárias para elucidar as distinções estruturais, biológicas e hormonais entre os gêneros para melhorar os resultados terapêuticos para DCVs. A compreensão completa das disparidades de gênero pode aumentar o tratamento de DCVs na prática clínica. A detecção precoce e o gerenciamento apropriado dos fatores de risco específicos de gênero podem ajudar a prevenir ou retardar o início de DCVs e suas complicações⁵.

2. PREVALÊNCIA E APRESENTAÇÃO DE DCVS EM DIFERENTES GÊNEROS

A frequência de DCVs varia significativamente entre cada gênero, e diferenças entre homens e mulheres podem ser notadas na prevalência, nos sintomas e resultados de condições cardiovasculares específicas, como doença cardíaca crônica (DCC), acidente vascular cerebral, hipertensão, insuficiência cardíaca e doenças arteriais periféricas. A DCC é mais prevalente em homens do que em mulheres, com uma prevalência de 8,3% e 6,1%, respectivamente. No entanto, após a menopausa, essa diferença diminui entre as mulheres⁶.

Mulheres com DCC também apresentam sintomas alterados em comparação aos homens, consistindo em dor torácica atípica, náusea, fadiga e falta de ar, levando a subtratamento. A prevalência de acidente vascular cerebral é maior em mulheres do que em homens, com uma prevalência de 2,7% em homens versus 3,3% em mulheres. As mulheres também apresentam sintomas e prognóstico piores em comparação aos homens. A hipertensão afeta homens e mulheres de forma semelhante, e a prevalência é quase igual em ambos os gêneros. Pesquisas mostraram que esses números variam com base na idade e etnia. A prevalência de pressão alta foi maior em mulheres com idade >65, com uma taxa maior (44%) em mulheres negras⁶.

As mulheres também se apresentaram de forma diferente em comparação aos homens, com maiores taxas de hipertensão isolada, o que as tornou mais propensas a DCVs. A insuficiência cardíaca também foi comparável entre ambos os sexos, com uma taxa de prevalência de 3,0 em homens em comparação a 2,0 em mulheres⁶. Uma predisposição maior a desenvolver insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) ocorre entre as mulheres, enquanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) pode se apresentar mais nos homens⁷. A doença arterial periférica (DAP) é outra DCV mais prevalente em homens do que em mulheres. Mulheres com DAP são mais propensas a ter uma apresentação atípica, com sintomas menos graves^{7,8}.

3. FATORES BIOLÓGICOS E DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS

Homens e mulheres têm diferenças anatômicas e funcionais significativas em seu sistema cardiovascular. Observa-se que as mulheres têm tamanhos cardíacos e vasos sanguíneos menores e contratilidade ventricular aumentada em relação aos homens. Geralmente, o tamanho do coração em mulheres é 0,25 vezes menor do que em homens. Um coração menor contribui para um ventrículo esquerdo menor, resultando em um volume diastólico final diminuído, além de volume sistólico final e volume sistólico reduzido, o que resulta em um aumento da frequência cardíaca. Devido ao tamanho pequeno do vaso, há um risco aumentado de mortalidade hospitalar em pacientes submetidos a enxerto de revascularização da artéria coronária. Portanto, o gênero desempenha um papel vital na previsão do tamanho dos vasos coronários^{9,10}.

Devido às discrepâncias na anatomia do coração em homens e mulheres, espera-se por uma resposta cardiovascular apropriada, mas com resultados diferentes¹¹. Em condições que provocam uma quantidade significativa de estresse no sistema cardiovascular, como exercícios ou qualquer estresse psicológico, por exemplo, os homens sofrem um aumento na resistência periférica total dos vasos. As mulheres, por sua vez, sentem um aumento na frequência cardíaca. Por isso, casos de pressão arterial elevada em estresse agudo são mais comuns em homens, enquanto desmaios relacionados à hipertensão ortostática ocorrem mais em mulheres¹².

Resultados diferentes quando expostos à mesma quantidade de estresse são causados por diferentes mecanismos do sistema barorreflexo em homens e mulheres. Nas mulheres, a atividade do sistema nervoso simpático diminui, reduzindo a resistência periférica total. Por outro lado, nos homens, a atividade do sistema nervoso simpático aumenta, o que é comprovado pelo aumento dos níveis de norepinefrina plasmática, atribuído ao aumento da resistência periférica total. Portanto, as mulheres são mais vulneráveis à hipotensão ortostática e desmaios quando expostas à mesma quantidade de estresse que os homens¹².

O estrogênio é comprovadamente protetor contra DCVs nas mulheres, devido ao seu efeito antilipídico, que diminui os níveis de LDL, lipoproteína A, homocisteína e fibrinogênio. Ao mesmo tempo, aumenta o HDL e a fibrinólise, atribuído às suas propriedades antioxidantes, melhorando assim a função endotelial. Com isso, mulheres na pré-menopausa têm menor risco de DCVs, e mulheres na pós-menopausa têm maior risco de eventos cardiovasculares causado pela diminuição dos níveis de estrogênio¹³.

Ao contrário das mulheres, os homens não enfrentam uma diminuição abrupta nos hormônios sexuais, mas uma redução gradual associada à idade acontece. A testosterona e a desidroepiandrosterona (DHEA) desempenham um papel significativo no aumento dos níveis de HDL e na diminuição dos níveis de triglicerídeos e LDL. Com o aumento da idade, os efeitos diminuem gradualmente, representando assim um risco maior de DCVs¹⁴. O papel do risco genético em DCVs é maior em mulheres com forte histórico familiar em comparação aos homens. A doença arterial coronariana (DAC) é hereditária, com um componente genético vital. Morte prematura devido a complicações cardiovasculares, como ataque cardíaco, é bastante comum em pacientes que têm um forte histórico paterno em comparação a um histórico materno¹⁵⁻¹⁸.

4. DIFERENÇAS NO ESTILO DE VIDA

Independentemente das características compartilhadas entre ambos os sexos, a significância e o impacto de cada fator de risco variam. O aumento da idade, pressão arterial elevada, colesterol alto e colesterol LDL influenciam muito os homens. No entanto, tabagismo, diabetes, triglicerídeos e níveis de colesterol HDL afetam principalmente as mulheres¹⁰.

5. FATORES DE RISCO TRADICIONAIS

O envelhecimento é um fator significativo, mas varia de acordo com o sexo. Nos homens, o perfil de risco de eventos cardíacos aumenta linearmente ao longo do tempo, e o processo aterosclerótico está em constante evolução, enquanto as mulheres em idade fértil são protegidas da aterosclerose, devido aos efeitos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular. No entanto, a incidência de acidente vascular cerebral é maior entre mulheres na menopausa^{19,20}.

Muitas análises em larga escala mostraram que a ligação entre o índice de massa corporal (IMC) e a DAC é amplamente idêntica entre homens e mulheres. Por outro lado, o risco de acidente vascular cerebral com aumento do IMC pode ser maior em homens do que em mulheres. Um aumento do IMC de até 5 kg/m² levou a um risco aumentado de DAC de 1,35 em mulheres e 1,42 em homens e a um risco aumentado de acidente vascular cerebral fatal de 1,30 em mulheres e 1,50 em homens²¹. O tabagismo é uma das causas típicas de DCV, causando quase seis milhões de mortes por ano. Foi descoberto que em idades mais jovens (<50 anos), o tabagismo é mais prejudicial em mulheres do que em homens e está associado a um risco maior de um primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) em mulheres²². Isso pode estar relacionado à regulação negativa da vasodilatação dependente de estrogênio da parede endotelial causada pelo cigarro. As DCVs têm uma forte associação com hipertensão e são uma causa essencial de hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca diastólica e acidente vascular cerebral. A PA sistólica é maior em homens jovens do que em mulheres jovens²³.

O colesterol LDC elevado (LDL-C), por sua vez, tem maior probabilidade de aumentar o risco cardiovascular em homens do que em mulheres. Em contraste, os níveis de colesterol HDL (HDL-C) atuam principalmente em mulheres²⁴. De acordo com uma meta-análise, tanto em homens quanto em mulheres, cada redução de mmol/L de colesterol total pode reduzir o risco de mortalidade por DCC, com cerca de metade menor no início da meia-idade (40 a 49 anos), cerca de um terço menor na meia-idade tardia (50 a 69 anos) e cerca de um sexto menor na velhice (70 a 89 anos)²⁵. O diabetes aumenta o risco de DCC em três a sete vezes em mulheres e em duas a três vezes em homens²⁶. A insuficiência cardíaca também está fortemente relacionada ao diabetes, uma vez que sua prevalência pode causar insuficiência cardíaca (IC) em 40%²⁷. A diferença de gênero no risco de IC, mostrada pela primeira vez no Framingham Heart Study, foi que os homens tinham duas vezes mais probabilidade de desenvolver IC, em comparação com cinco vezes em mulheres com a respectiva população não diabética²⁸.

Além dos fatores de risco tradicionais, existem fatores de risco específicos de gênero exclusivos em mulheres. Menopausa prematura, doenças inflamatórias crônicas, a exemplo lúpus eritematoso sistêmico (LES) e complicações na gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, aumentam o risco de DCV. Na pós-menopausa, a incidência de DAC começa a aumentar exponencialmente. Mulheres que sofrem de hipertensão gestacional são mais propensas a desenvolver hipertensão e DCV prematura mais tarde na vida, enquanto as com histórico de pré-

eclâmpsia têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver DCC, em comparação com as normotensas durante a gravidez²³.

Diabetes gestacional gera um risco sete a 12 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo II (DM2), quando comparadas com mulheres que têm gestações normoglicêmicas. Doenças autoimunes como LES e artrite reumatoide também correspondem a maior risco de defeitos cardíacos congênitos (CHD). Pesquisas mostram que mulheres diagnosticadas com DCV recebem menos triagem e tratamento intensivos em comparação aos homens e são menos programadas para se submeter a procedimentos cardíacos²³.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Diferenças relacionadas ao gênero nas DCVs podem ser representadas por condições como DAC, acidente vascular cerebral e estenose carotídea, insuficiência cardíaca e doenças da aorta.

6.1 Doença cardíaca coronariana

A DAC constitui a principal causa de mortalidade não apenas entre os homens, mas também entre as mulheres, sendo responsável por um terço de todas as mortes femininas²⁹. Há alguns anos, no entanto, considerava-se que a DAC afetava tipicamente os homens e a maioria dos estudos médicos sustentava a possibilidade de que o impacto da mama nas mulheres é maior do que a DCV e a DCC. Como resultado, a maioria dos cardiologistas ignorou erroneamente o risco de DCV em mulheres por um longo tempo. A falta de estratégias adequadas de tratamento de DCV para mulheres levou a um aumento alarmante na mortalidade feminina³⁰.

Estudos clínicos de DAC descobriram que mulheres acometidas são geralmente mais velhas do que homens com DAC e têm uma expressão maior de fatores de risco cardiovascular^{31,32}. Em particular, a incidência de DAC fatal é maior em mulheres mais velhas, enquanto a melhora na morbidade e mortalidade por DCC em mulheres jovens (<55 anos) tem sido estagnada³³. Os homens, por sua vez, geralmente têm uma incidência duas vezes maior de DAC e mortalidade relacionada do que as mulheres, mas a lacuna na morbidade diminui com o aumento da idade, pois as mulheres idosas apresentam maiores incidências de doença cardíaca³⁴.

6.2 Acidente vascular cerebral e estenose carotídea

Nas sociedades ocidentais, o AVC é uma das principais causas de morte e hospitalização, incluindo AVC hemorrágico e AVC isquêmico³⁵. Cerca de 20% dos casos de AVC isquêmico são desencadeados por uma estenose ou oclusão carotídea³⁶. Muitos pesquisadores identificaram que as mulheres eram significativamente mais velhas no primeiro AVC, tinham uma incidência maior de AVC acima de 85 anos de idade, menor em todas as outras idades, um risco maior de AVC ao longo da vida em todas as idades e mais incapacidade pós-AVC³⁷. Diferenças de gênero nos tipos de AVC também foram observadas, sendo as mulheres mais propensas a ter AVC cardioembólico e os homens são mais propensos a ter AVC lacunar³⁸.

A estenose carotídea também ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres, enquanto o risco de AVC é maior em mulheres³⁵. Foi verificado que os homens tiveram maiores efeitos protetores após a endarterectomia carotídea e menores taxas de AVC perioperatório e mortalidade³⁷. As diferenças de gênero nos resultados do reparo carotídeo podem ser causadas por diferenças biológicas, anatômicas – menor diâmetro do vaso em mulheres – ou hormonais e desenvolvimento de longo prazo de alterações ateroscleróticas em mulheres e diferentes padrões de placa³⁶.

6.3 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) e suas sequelas são grandes problemas de saúde mundial³⁹. De acordo com a American Heart Association (AHA) Heart Disease and Stroke Statistics, entre 5,1 milhões de casos de insuficiência cardíaca, 52,9% eram homens e 47,1% eram mulheres. Atualmente, cerca de três milhões de mulheres adultas americanas, com 20 anos ou mais, sofrem de insuficiência cardíaca. Embora tanto homens quanto mulheres possam manifestar IC, as mulheres são mais propensas e têm maiores taxas de hospitalização e mortalidade⁴⁰. O tipo de IC difere entre homens e mulheres, enquanto as mulheres são menos propensas a ter frações de ejeção reduzidas^{41,42}. A etiologia da insuficiência cardíaca também pode variar entre os gêneros, com as mulheres sendo menos propensas a ter DAC como causa provável⁴³. Dados do Framingham Heart Study indicam que a sobrevida mediana associada à IC

sintomática varia de acordo com o gênero, com valores relatados de 1,7 anos para homens e 3,2 anos para mulheres⁴⁴.

6.4 Doença aórtica

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é uma doença aórtica típica, caracterizada pela expansão irreversível e enfraquecimento da aorta abdominal⁴⁵. A patogênese do AAA é complexa e envolve uma variedade de fatores de risco, incluindo tabagismo, idade e aterosclerose complexa, sendo o sexo masculino a principal causa, pois a prevalência para os homens é cerca de 4 a 6 vezes maior que a das mulheres⁴⁶⁻⁴⁸.

Estudos epidemiológicos, no entanto, mostraram diferenças de gênero no desenvolvimento e progressão do AAA, ou seja, as mulheres correm maior risco de ruptura do aneurisma e maior morbidade após reparo cirúrgico^{47,49}. Os dados também mostraram que após a menopausa, as mulheres não estão mais protegidas por hormônios e o risco de AAA aumenta⁵⁰. Semelhante a outras DVCs, o aumento da idade, o sexo masculino e o tabagismo são fatores de risco importantes para AAA⁵¹. Além disso, o AAA está associado à hipertensão pré-existente, hiperlipidemia e DCV⁵².

7. POSSÍVEIS CAUSAS DAS DIFERENÇAS ENTRE HOMENS E MULHERES

Existem muitas causas possíveis para as diferenças de gênero nas DCV, que podem ser classificadas em fatores comuns e fatores específicos das mulheres.

7.1 Fatores comuns

Embora mulheres e homens compartilhem a maioria dos fatores de risco clássicos, a significância e a ponderação relativa desses fatores são diferentes. Alguns pesquisadores documentaram que a idade, a hipertensão, o colesterol total e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) têm grande influência nos homens. Mas o tabagismo, o diabetes, os níveis de triglicerídeos e de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) têm efeito principalmente nas mulheres³⁰.

7.2 Envelhecimento

A DVC tem uma correlação significativa com a idade, mas varia em gênero. Nos homens, o perfil de risco de DCV aumenta linearmente ao longo do tempo e o processo aterosclerótico está em constante evolução. Como o estrogênio tem um efeito benéfico no sistema cardiovascular, as mulheres durante a idade fértil podem ser protegidas da aterosclerose³⁰. Porém, a incidência de AVC entre mulheres na menopausa aumenta significativamente e a prevalência de hipertensão em mulheres com mais de 75 anos também é maior do que a dos homens³⁶. Mulheres e homens, portanto, apresentam características cardiovasculares semelhantes, mas o risco específico da idade é aparentemente menor em mulheres antes da menopausa²⁹.

7.3 Hipertensão

A hipertensão está fortemente associada à DCV e é uma causa importante de hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca (diastólica) e acidente vascular cerebral. Uma tendência diferente foi observada sobre a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica entre os sexos. A PA sistólica é maior em homens jovens em comparação com mulheres jovens. De fato, em homens jovens a forma mais frequente de hipertensão é a hipertensão sistólica isolada⁵³.

7.4 Colesterol

O colesterol total é um importante fator de risco cardiovascular tanto para homens quanto para mulheres, mas o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) elevado tem maior probabilidade de aumentar o risco cardiovascular em homens do que em mulheres, enquanto os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) atuam principalmente em mulheres³⁰.

A prevalência de colesterol total elevado é semelhante entre os sexos⁵⁴. Dados de uma meta-análise identificaram que, tanto em homens como em mulheres, cada redução de 1 mmol/L no colesterol total pode reduzir o risco de mortalidade por DAC por cerca da metade menor no início da meia-idade (40 a 49 anos), cerca de um terço menor no final da meia-idade (50 a 69 anos) e cerca de um sexto menor na velhice (70 a 89 anos)⁵⁵.

O LDL-C tem uma influência maior nos homens do que nas mulheres³⁰. Em idade jovem (<50 anos), as mulheres correm menor risco de sofrer de hipercolesterolemia do que os homens.

Porém, o nível de LDL-C aumenta em 14% durante a menopausa⁵⁶. Mulheres com mais de 65 anos têm uma média de LDL-C mais alta do que os homens. Por isso, é importante reavaliar o perfil lipídico após a menopausa e encontrar um limiar pré-menopausa. Além disso, evidências sustentam que o uso de estatinas para reduzir o LDL-C pode reduzir o risco de DAC subsequente⁵⁷. Foi demonstrado que o HDL-C reduzido é responsável por DAC em mulheres jovens e idosas e prevê mais mortalidade por DAC em mulheres do que em homens³⁰. O Framingham Heart Study, por sua vez, mostrou que um HDL-C baixo implica um risco maior de DAC em mulheres do que em homens⁵⁸.

7.5 Tabagismo

O tabagismo é uma das causas típicas de DVCs, causando quase 6 milhões de mortes por ano⁵⁹. Foi observado que em idades mais jovens (<50 anos) o tabagismo é mais prejudicial nas mulheres do que nos homens, com um impacto negativo maior do mesmo número de cigarros fumados por dia⁶⁰. Dados de um estudo dinamarquês mostraram, pela primeira vez, a associação entre tabagismo e risco de DCV era maior nas mulheres do que nos homens, ao constatar que mulheres que fumam tinham um risco 50% maior de DCC do que no homens⁶¹.

O tabagismo também está associado a um risco maior de um primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) nas mulheres do que nos homens, possivelmente devido ao fato de o cigarro causar uma regulação negativa da vasodilatação dependente de estrogênio na parede endotelial⁶². O fardo estimado de doenças relacionadas ao tabagismo pode ser maior nas mulheres do que nos homens, não por causa apenas das alterações do papel do tabagismo na sociedade, mas também devido a uma associação potencialmente maior entre o tempo do tabagismo e o risco de DCV nas mulheres^{63,64}.

7.6 Peso corporal

Muitos estudos comprovaram a relação existente entre peso corporal e DCVs. Análises em larga escala identificaram que a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a DAC é a mesma entre homens e mulheres⁶⁵. Porém, o risco de acidente vascular cerebral associado a aumentos no IMC pode ser maior em homens do que em mulheres⁶⁶. Na Prospective Studies Collaboration, cada aumento de 5 kg/m² no IMC foi associado a um risco aumentado de DAC de 1,35 em mulheres e 1,42 em homens e a um risco aumentado de acidente vascular cerebral fatal de 1,30 em mulheres e 1,50 em homens⁶⁷.

7.7 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus eleva o risco de DAC de três a sete vezes nas mulheres e de duas a três vezes nos homens⁶⁸. Resultados de meta-análise demonstraram que mulheres com diabetes mellitus tinham um risco 50% maior de DAC fatal em comparação a homens com diabetes mellitus. As causas da maior mortalidade nas mulheres são multifatoriais e podem estar relacionadas com uma carga mais pesada de fatores de risco, mais envolvimento em fatores inflamatórios, menor tamanho dos vasos coronários, sendo o tratamento da diabetes mellitus nas mulheres geralmente menos positivo⁶⁹.

A IC também está fortemente relacionada com o diabetes mellitus, uma vez que a presença da doença aumenta o risco de IC em 40%⁷⁰. A diferença de gênero no risco de IC, mencionada pela primeira vez no Framingham Heart Study, indicou que os homens tinham duas vezes mais probabilidades de ter IC e as mulheres cinco vezes. A causa potencial do aumento do risco de IC em mulheres com diabetes não é totalmente compreendida, mas considera-se que esteja relacionada com as diferenças de gênero no diagnóstico e tratamento da DAC⁷¹.

8. FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DAS MULHERES

Para as mulheres, a DCV também é ocasionada por alguns fatores de risco específicos femininos, conforme descrito a seguir.

8.1 Distúrbios endócrinos reprodutivos

Os hormônios sexuais exercem efeito significativo no sistema cardiovascular e estudos têm demonstrado que a disfunção hormonal está associada a um risco aumentado de aterosclerose e eventos de DCC, sendo a síndrome dos ovários policísticos e a menopausa são condições intimamente relacionadas às alterações dos hormônios sexuais⁷².

A síndrome do ovário policístico (SOP) é a doença endócrina mais comum em mulheres e cerca de 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva são afetadas⁵⁴. A SOP é caracterizada pela produção excessiva de andrógenos que leva à disfunção ovariana e é frequentemente

acompanhada por resistência à insulina⁷³. Um estudo de avaliação da síndrome isquêmica feminina verificou que participantes na pós-menopausa e com SOP têm um maior agrupamento de fatores de risco e uma taxa de eventos adversos de DAC⁷⁴. Mulheres com SOP são propensas a DM2, hipertensão crônica e dislipidemia⁷⁵. Em uma meta-análise, Moran et al⁷⁶ constataram que o risco relativo (RR) da síndrome metabólica associada à SOP foi triplicado. Além disso, evidências de um risco cardiovascular aumentado em mulheres com SOP são limitadas e ainda precisam ser confirmadas⁷⁷.

A menopausa, por sua vez, marca uma transição da vida reprodutiva para a não reprodutiva e está associada a várias alterações biológicas no sistema endócrino associadas à saúde cardiovascular⁵⁴. A idade da menopausa foi afetada por alterações no estrogênio e androgênio e relacionada a diferenças no risco de DCV. Atsma et al⁷⁸, em meta-análise, puderam verificar que a menopausa em mulheres com menos de 50 anos de idade estava correlacionada independentemente com DCV, assim como a menopausa precoce causada pela remoção cirúrgica dos ovários. A menopausa muito precoce (<40 anos), agora conhecida como insuficiência ovariana primária (IOP), ocorre em 1% a 2% das mulheres⁷⁹. A IOP é caracterizada pela privação precoce do conjunto de folículos ovarianos, levando à amenorreia, infertilidade e privação prolongada de estrogênio e androgênio. Estudos descobriram que a IOP estava associada à DAC e à DCV total. Porém, não há uma ligação consistente entre o POI e o risco de acidente vascular cerebral a longo prazo⁸⁰.

8.2 Complicações na gravidez

A gravidez representa um grande desafio para o sistema cardiovascular da mãe e as complicações relacionadas a esse período são frequentemente resultado da incapacidade das mulheres de se adaptarem às alterações vasculares e metabólicas que surgem⁸¹.

O distúrbio hipertensivo da gravidez, especialmente a hipertensão induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia, ocorrem em 2% a 10% das mulheres e estão intimamente associados ao risco futuro de DCV materna⁸². Na meta-análise de Bellamy et al⁸³, a pré-eclâmpsia foi associada à DCC com RR de 2,1 em comparação com mulheres com pressão arterial normal durante a gravidez. Os autores também relataram que mulheres com histórico de hipertensão induzida pela gravidez correm um risco maior de hipertensão e DCV de início precoce mais tarde na vida. Em mulheres após pré-eclâmpsia, o risco de DCC futura é o dobro do que o de mulheres com pressão arterial normal durante a gravidez, onde a pré-eclâmpsia foi definida como hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg) e proteinúria ($\geq 0,3$ g/24 h) após 20 semanas de gestação.

A diabetes mellitus gestacional (DMG), com uma prevalência de 3% a 5% de todas as gestações, está igualmente associada a uma maior probabilidade de DCV⁸⁴. Este risco parece ser principalmente mediado pelo desenvolvimento de DM2⁵⁴. Em comparação com mulheres com glicemia normal, o risco relativo de desenvolver DM2 em mulheres com diabetes gestacional é ainda 7 a 12 vezes maior, segundo dados de outra meta-análise, que estimou que mulheres que tiveram diabetes gestacional tiveram um RR ao longo da vida de 7,4, em comparação com mulheres com glicemia normal⁸⁵.

Importante mencionar que o histórico de hipertensão durante a gravidez também está associado a um risco aumentado de DM2. Em um estudo em larga escala sobre hipertensão em gestantes dinamarquesas, Lykke et al⁸⁶ estimaram que o para DM2 foi de 3,1 após PIH, 3,5 após pré-eclâmpsia leve e 3,7 após pré-eclâmpsia grave. Por isso, o risco de longo prazo de DM2 parece depender da gravidade da hipertensão durante a gravidez. Geralmente, as alterações vasculares e metabólicas causadas pela gravidez são de curto prazo, mas os efeitos no sistema cardiovascular podem ser de longo prazo. A interação entre complicações da gravidez e o sistema cardiovascular, portanto, exige mais pesquisa e exploração⁵⁴.

9. TRATAMENTO, PREVENÇÃO E GESTÃO

As diferenças de gênero normalmente são generalizadas no desenvolvimento e na progressão de várias DCV. Por isso, é importante considerar o impacto de gênero na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das DCVs. Os tratamentos de algumas doenças levaram em consideração as diferenças entre os gêneros. Por exemplo, já em 1999, a AHA desenvolveu as primeiras recomendações clínicas específicas para mulheres para prevenção de DCV, o que levou a uma maior conscientização sobre o seu risco e a uma melhor gestão dos seus fatores de risco e de seu tratamento em mulheres⁸⁷.

Porém, na maioria das DCVs não é considerado a diferença entre os gêneros para definir critérios diagnósticos e limiares cirúrgicos, o que pode levar a resultados precários de DCV

em mulheres. Na realidade, as características dos distúrbios relacionados à gravidez são uma oportunidade para uma melhor avaliação e prevenção do risco cardiovascular, que deve ser incorporada nas diretrizes mais recentes para prevenção de DCC em mulheres⁸⁸. Essa diferença também é de grande importância na farmacocinética e na farmacodinâmica, pois está relacionada à eficácia e aos efeitos colaterais dos medicamentos. Da mesma forma, a formação de enzimas e a compatibilidade de medicamentos também variam de acordo com o gênero⁸⁹.

Além disso, é necessário considerar que as DCVs são causadas por múltiplos fatores, como estilo de vida, ambiente, gene, hemodinâmica, e assim também a diferença de gênero. Estudos anteriores também observaram diferenças em DCV em diferentes raças. Cada fator pode desempenhar papéis junto com um ou vários outros fatores que precisam ser esclarecidos por mais estudos^{90,91}.

10. INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

Homens e mulheres têm os mesmos benefícios da intervenção coronária percutânea (ICP). Porém, as mulheres apresentam mais eventos de IM e sangramento periprocedimental após esse procedimento. Os sintomas residuais de angina pós-intervenção estão mais frequentemente presentes em mulheres do que em homens, principalmente por causa de mais anormalidades coronárias funcionais e padrões difusos de aterosclerose. O uso de acesso transradial para intervenções coronárias geralmente reduz as complicações de sangramento periprocedimental. Mas, esse método não muda o cenário em mulheres e é mais desafiador devido ao lúmen estreito ou artéria radial e maior tendência ao espasmo⁹².

Em um estudo acompanhamento de três anos do estudo FAME 3, a ICP guiada por reserva de fluxo fracionada com stents farmacológicos de geração atual não mostra nenhuma diferença na incidência de morte, IM ou acidente vascular cerebral em comparação com o enxerto de revascularização da artéria coronária (CABG)⁹³. No entanto, a FFR-PCI melhorou um pouco os resultados, e os valores de FFR são maiores em mulheres. Procedimentos como a terapia de ressincronização cardíaca (CRT) usada para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com atraso de condução também têm alguns resultados específicos de gênero. Poucos estudos mostram que as mulheres experimentam benefícios mais significativos, independentemente de fatores como duração do complexo QRS e características basais⁹².

Uma análise da International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) mostra que as mulheres sobrevivem menos após o implante de um dispositivo, como um dispositivo de assistência ventricular. Os resultados indicaram que a causa é o encaminhamento tardio das mulheres para as clínicas. Em outros casos de transplante, como transplantes cardíacos, as mulheres desempenham um papel importante como doadoras em vez de receptoras, sendo submetidas a transplantes cardíacos com menos frequência do que os homens, principalmente devido ao viés de encaminhamento⁹².

Em casos de implante de válvula aórtica transcater (TAVI), embora a mortalidade e as complicações periprocedimentais sejam maiores em mulheres, as taxas de sobrevivência também são mais elevadas. Mulheres hipertensas têm vários achados críticos como parte dos resultados do tratamento. As chances de hipertrofia residual e resposta reduzida à terapia médica são maiores em mulheres do que em homens. Mulheres hipertensas desenvolvem rigidez vascular e miocárdica à medida que envelhecem. Todos esses fatores aumentam o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva e AVCs três vezes mais em mulheres do que em homens⁹².

10.1 Resultados e prognóstico

Um estudo encontrou uma diferença significativa entre homens e mulheres em seguir planos pós-alta, após o diagnóstico e tratamento de síndrome coronariana aguda, revelando que as mulheres eram menos aderentes à frequência à reabilitação cardíaca após seis meses de alta quando comparadas aos homens. Além disso, o uso de medicamentos de prevenção secundária foi o mesmo entre ambos os sexos. Descobriu-se que as mulheres tinham mais eventos cardiovasculares adversos importantes, como IM, derrame e insuficiência cardíaca, quando comparadas aos homens. Porém, não houve diferença significativa entre eles nas taxas de morte por todas as causas após seis meses e 12 meses após a alta hospitalar⁹³.

O papel dos estrogênios em mulheres foi avaliado para avaliar a existência de algum efeito protetor no sistema cardiovascular, especificamente no endotélio vascular. O estrogênio é um fator essencial no desenvolvimento de DAC em mulheres, que, em média, são mais velhas do que os homens no momento do início das DCVs. Foi sugerido que, à medida que a frequência de sintomas depressivos aumentava em mulheres, a vantagem, ou seja, os efeitos protetores do

estrogênio, diminuía. Considera-se, nesse caso, que o bem-estar emocional pode ser um aspecto potencial para prevenir e melhorar quaisquer resultados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, especialmente em casos de mulheres^{94,95}.

Sobre os resultados neurológicos, as mulheres eram menos propensas a ter um excelente prognóstico neurológico na alta hospitalar e após seis meses de parada cardíaca. A imagem neurológica e outros testes neurofisiológicos foram semelhantes entre ambos os sexos. Além disso, as mulheres tinham maior probabilidade de passar pela retirada da terapia de suporte de vida quando comparadas aos homens⁹⁶. Um estudo também constatou que mulheres com prognóstico neurológico ruim, após uma parada cardíaca, tinham menores taxas de sobrevivência da admissão à alta quando comparadas aos homens⁹⁷.

O prognóstico da ICP, após parada cardíaca extra-hospitalar, não foi significativamente diferente entre homens e mulheres. Também foi demonstrado que as mulheres têm menos probabilidade de receber intervenções pós-admissão, incluindo ICP e angiografia coronária, levando à baixa sobrevivência em mulheres pós-parada cardíaca extra-hospitalar. Para melhorar esse resultado, novos insights sobre o gerenciamento são direcionados para reduzir a diferença entre homens e mulheres em relação ao prognóstico após uma parada cardíaca extra-hospitalar⁹⁷. Além disso, foi verificado em um estudo que as disparidades de assistência médica, bem como a mortalidade, podem ser melhoradas em mulheres com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (STEMI), por meio do desenvolvimento de protocolos e sistemas de tratamento em unidades de saúde. Portanto, um sistema ICP STEMI, juntamente com o protocolo STEMI padronizado e com as disparidades de tratamento reduzidas entre homens e mulheres, indicaram que o fato de ser mulher pode não ser um preditor de mortalidade⁹⁵.

REFERÊNCIAS

1. Campbell KR. Women and cardiovascular disease: addressing disparities in care. 2015. Disponível em: https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/eplab/perspectives/women-and-cardiovascular-disease-addressing-disparities-care?utm_medium=email&utm_source=transaction.
2. Wentzel JJ, Papafakis MI, Antoniadis AP, et al. Sex-related differences in plaque characteristics and endothelial shear stress related plaque-progression in human coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2022;342:9-18.
3. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;211-36.
4. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA*. 2004;292:2849-59.
5. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 2007;176:S1-44.
6. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124:2145-54.
7. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, et al. Sex differences in cardiovascular disease - impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol*. 2017;46:46-70.
8. den Ruijter HM, Haitjema S, Asselbergs FW, Pasterkamp G. Sex matters to the heart: a special issue dedicated to the impact of sex-related differences of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2015;241:205-7.
9. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, et al. The gender gap in risk factor control: effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016;209:284-90.

10. Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20:236-47.
11. Prajapati C, Koivumäki J, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Sex differences in heart: from basics to clinics. *Eur J Med Res*. 2022;27:241.
12. Cardiac differences between women and men. *Modern Heart and Vascular*. 2023. Disponível em: <https://www.modernheartandvascular.com/cardiac-differences-between-women-and-men/>.
13. Rossouw J. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2002;53:550-7.
14. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5076-86.
15. Huang Y, Hui Q, Gwinn M, Hu YJ, Quyyumi AA, Vaccarino V, Sun YV. Sexual differences in genetic predisposition of coronary artery disease. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14:e003147.
16. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The importance of gender to understand sex differences in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2021;37:699-710.
17. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/sex as a social determinant of cardiovascular risk. *Circulation*. 2018;137:854-64.
18. Cheong AT, Tong SF, Chinna K, Khoo EM, Liew SM. Gender differences in factors influencing intention to undergo cardiovascular disease health checks: a cross-sectional survey. *PLoS One*. 2020;15:e0239679.
19. Möller-Leimkühler AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:71-83.
20. Stoberock K, Debus ES, Atlihan G, Daum G, Larena-Avellaneda A, Eifert S, Wipper S. Gender differences in patients with carotid stenosis. *Vasa*. 2016;45:11-6.
21. Peters SA, Woodward M, Lam TH, et al. Sex disparities in risk and risk factors for ischemic heart disease in the Asia-Pacific region. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:639-46.
22. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010;18:598-602.
23. Galiuto L, Locorotondo G. Gender differences in cardiovascular disease. *J Integr Cardiol*. 2015;1:10.
24. Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure. *Lancet*. 2008;370:1829-39.
25. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54:353-68.
26. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2007;22:251-3.
27. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29-34.
28. Gurunathan S, Shanmuganathan M, Chopra A, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography versus exercise echocardiography in women presenting with suspected coronary artery disease: a randomized study. *Eur Heart J Open*. 2023;3:oead053.

29. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Lakartidningen* 2012;19:403–88.
30. Galiuto L, Locorotondo G. Gender differences in cardiovascular disease. *Journal of Integrative Cardiology* 2015;1:20–2.
31. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van FDW, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. 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.
32. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999;341:217–25.
33. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273.
34. 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(2):383–90.
35. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082–90.
36. Stoberock K, Debus ES, Gülsen A, Günther D, Larena-Avellaneda A, Eifert S, Wipper S. Gender differences in patients with carotid stenosis. *Vasa Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 2016;45:11.
37. Petrea RE, Beiser AS, Sudha S, Margaret KH, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40:1032–7.
38. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology. *Stroke* 2009;40:1082–90.
39. Crabbe DL, Konstantina D, Srivani A, Andreas Z, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:300–6.
40. Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, De FS, Després JP. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38.
41. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948–55.
42. Komajda M, Follath F, Swedberg K. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *ACC Curr J Rev* 2003;12:61-61.
43. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A.
44. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107–15.
45. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg* 2002;39:110–230.

46. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:1425–30.
47. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. *J Vasc Surg* 1997;25:561–8.
48. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001;154:236.
49. Skibba AA, Evans JR, Hopkins SP, Yoon HR, Katras T, Kalbfleisch JH, Rush DS. Reconsidering gender relative to risk of rupture in the contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;62:1429–36.
50. Villard C, Swedenborg J, Eriksson P, Hultgren R. Reproductive history in women with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;54:341–345.e2.
51. George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1,937,360 people. *Circulation* 2015;132:1320–8.
52. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Greco G. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010;52:539–48.
53. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305–13.
54. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* 2015;241:211–8.
55. Sarah L, Gary W, Robert C, Paul S, Jonathan E, Jim H, Nawab Q, Richard P, Rory C. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
56. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P, Nestel PJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas* 1999;33:259.
57. Laslett LJ, Peter A, Clark BA, Drozda JP, Frances S, Wilson SR, Chris P, Menolly H. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:S1–49.
58. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74:1.
59. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2013.
60. Grundtvig M, Hagen TP, German M, Reikvam A. 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.
61. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043–7.

62. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol* 2009;196:193–222.
63. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis MJ, Neeraj B, Richard P, Witold Z, Jason H, Jeremy M. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012;380:668–79.
64. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 1994;3:242–7.
65. Wormser D, Kaptoge S, Di AE, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science* 2011;377:1085.
66. Whitlock Lewington G, Sherliker S, Clarke P, Emberson R, Halsey J, Qizilbash J, Collins N, Peto R, Lewington R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–96.
67. Peters SA, Woodward M, Lam TH, Fang X, Suh I, Ueshema H, Dobson AJ, Grobbee DE, Huxley RR. Asia-Pacific Cohort Studies C. Sex disparities in risk and risk factors for ischemic heart disease in the Asia-Pacific region. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:639–46.
68. Spelsberg A, Manson JE. Physical activity in the treatment and prevention of diabetes. *Compr Ther* 1995;21:559–62.
69. Huxley R, Epidemiologist S, Barzi F, Fellow SR, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–6.
70. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879.
71. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
72. Ridker PM, Eleanor D, Fonseca FAH, Jacques G, Gotto AM, Kastelein JJP, Wolfgang K, Peter L, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;11:2195–207.
73. Bouchard P, Fauser BC. PCOS: an heterogeneous condition with multiple faces for multiple doctors. *Eur J Endocrinol* 2014;171:1–2.
74. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2014;127:912–9.
75. Daan NMP, Louwers YV, Koster MPH, Eijkemans MJC, Rijke YBD, Lentjes EWG, Fauser BCJM, Laven JSE. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014;102:1444–1451.e3.
76. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347–63.
77. Shaw LJ, Merz CNB, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1206.

78. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Yt VDS. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society* 2006;13:265.
79. De VM, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911.
80. Je RVL, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;23:2047487314556004.
81. Naveed S, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002;325:157.
82. Hutcheon JA, Sarka L, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:391–403.
83. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9.
84. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;21:103–13.
85. Leanne B, Juan-Pablo C, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ Br Med J (Clin Res Ed)* 2007;335:974–7.
86. Lykke JA, Jens LR, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944–51.
87. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC scientific statement consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–4.
88. Lori M, Appel LJ, Benjamin EJ, Kathy B, Nisha CS, Fabunmi RP, Deborah G, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 2016;24:394–6.
89. Giovannella B, Alberto C, Annarosa F, Sandro G, Vittorina Z. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:713–27.
90. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, Varady AN. Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors: findings for women from the third national health and nutrition examination survey. *J Am Med Assoc* 1998;280:356–62.
91. Arslanian-Engoren C, Sferra JJ, Engoren M. Gender and racial differences in surgical outcomes among adult patients with acute heart failure. *Heart Lung* 2018;47(1):47–53.
92. Zimmermann FM, Ding VY, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI or coronary bypass surgery for 3-vessel coronary artery disease: 3-year follow-up of the FAME 3 Trial. *Circulation*. 2023;148:950-8.
93. Hyun K, Negrone A, Redfern J, et al. Gender difference in secondary prevention of cardiovascular disease and outcomes following the survival of acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ*. 2021;30:121-7.
94. Guimarães PO, Granger CB, Stebbins A, et al. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:10.

95. Wei J, Mehta PK, Grey E, Garberich RF, Hauser R, Bairey Merz CN, Henry TD. Sex-based differences in quality of care and outcomes in a health system using a standardized STEMI protocol. *Am Heart J.* 2017;191:30-6.
96. Vogelsong MA, May T, Agarwal S, et al. Influence of sex on survival, neurologic outcomes, and neurodiagnostic testing after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2021;167:66-75.
97. Lei H, Hu J, Liu L, Xu D. Sex differences in survival after out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24:613.