

## CAPÍTULO 29

ARTIGO DE REVISÃO

### DIFERENÇAS FENOTÍPICAS E A PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO CARDIOVASCULAR ENTRE HOMENS E MULHERES

**Autor Principal**

**Laís Helena Oliveira Avelar**

**Coautores**

Deborah Costa Lima de Araujo

Maicon Dionatan Lima Teles

Roxana Lissette Rodriguez Olmos

Marcelle Francine Bacega Gabure

Diego dos Santos Bastos

**Resumo** As doenças cardiovasculares permanecem como o principal desafio para a saúde pública em escala global, apresentando uma letalidade que mascara disparidades críticas na forma como homens e mulheres vivenciam a patologia. Historicamente, a abordagem clínica foi moldada por dados obtidos majoritariamente de amostras masculinas, o que resultou em protocolos que frequentemente negligenciam as especificidades biológicas e estruturais do corpo feminino. A transição para uma prática médica mais precisa exige o reconhecimento de que o gênero não é apenas uma variável demográfica, mas um determinante biológico profundo que altera desde o tamanho das câmaras cardíacas e o diâmetro dos vasos coronários até a reatividade do sistema nervoso autônomo frente ao estresse agudo. Enquanto os homens tendem a apresentar obstruções coronárias calcificadas e focais, as mulheres frequentemente manifestam doenças microvasculares e placas com maior propensão à erosão, acompanhadas de sintomas que escapam à descrição clássica da dor precordial, como náuseas, dispneia e fadiga intensa. Essas variações na apresentação clínica contribuem para um cenário de subdiagnóstico e atraso no início de intervenções terapêuticas fundamentais, elevando as taxas de complicações pós-procedimentos invasivos. Além das diferenças anatômicas, o perfil hormonal desempenha um papel protetor ou agravante; a queda dos níveis de estrogênio no climatério elimina a defesa endotelial natural da mulher, aproximando seu risco cardiovascular ao do homem. No campo farmacológico, disparidades na absorção, distribuição e metabolismo de medicamentos indicam que a eficácia de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina varia significativamente entre os sexos. Portanto, o avanço na redução da mortalidade depende da integração de políticas de saúde que incentivem a inclusão equitativa de mulheres em ensaios clínicos e a capacitação das equipes para identificar sinais atípicos. Somente através de uma análise exaustiva das vias moleculares e hemodinâmicas específicas para cada sexo será possível estabelecer diretrizes que garantam uma assistência segura e eficaz para toda a população.

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

## 1. FUNDAMENTOS DO DIMORFISMO ESTRUTURAL E BIOLÓGICO

A compreensão das doenças cardiovasculares (DCVs) exige uma análise que ultrapasse a superfície da epidemiologia tradicional, analisando as distinções estruturais e biológicas que definem a progressão da doença em cada gênero. Essas divergências não são meramente estatísticas, mas fundamentadas em variações anatômicas precisas e respostas fisiológicas diferenciadas a estímulos internos e externos.

### 1.1 Variações anatômicas e hemodinâmicas do miocárdio e vasos

As disparidades estruturais começam na própria dimensão do órgão cardíaco. Em média, o coração feminino apresenta dimensões significativamente menores que o masculino, com uma massa muscular reduzida e câmaras ventriculares de menor volume. Essa redução volumétrica no ventrículo esquerdo acarreta um menor volume diastólico final, o que limita o volume sistólico ejetado a cada batimento. Para compensar essa limitação hemodinâmica e manter o débito cardíaco necessário às demandas metabólicas, o organismo feminino opera frequentemente com uma frequência cardíaca basal mais elevada.

Além da massa muscular, o diâmetro dos vasos sanguíneos, incluindo as artérias coronárias, é proporcionalmente menor nas mulheres. Essa característica anatômica tem implicações diretas na patogênese da aterosclerose e na complexidade das intervenções. Vasos de menor calibre estão mais sujeitos a forças de cisalhamento (*shear stress*) que podem influenciar a formação de placas, tornando as mulheres mais propensas ao desenvolvimento de doenças microvasculares. Do ponto de vista cirúrgico, o lúmen reduzido aumenta o risco técnico durante procedimentos de revascularização e angioplastia, estando associado a maiores taxas de mortalidade hospitalar e complicações perioperatórias.

### 1.2 O papel dos hormônios sexuais na proteção e risco vascular

A biologia hormonal atua como um dos principais moduladores da saúde cardiovascular ao longo da vida. O estrogênio, predominante nas mulheres em idade fértil, exerce uma função protetora multifacetada. Através de seus receptores no endotélio vascular, o estrogênio promove a liberação de óxido nítrico, um potente vasodilatador que mantém a elasticidade dos vasos e previne a disfunção endotelial. Além disso, ele atua no perfil lipídico, favorecendo a elevação dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e a redução do colesterol de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína A.

Com a transição para a menopausa, a queda abrupta nos níveis de estrogênio expõe a mulher a um aumento exponencial no risco de eventos isquêmicos. Nos

homens, embora não ocorra uma queda súbita, a redução gradual da testosterona e da desidroepiandrosterona (DHEA) relacionada à idade também impacta o metabolismo lipídico, contribuindo para o aumento progressivo do risco cardiovascular. A Tabela 1 traz uma comparação anatômica e fisiológica entre homens e mulheres.

**Tabela 1** – Comparativo de parâmetros anatômicos e fisiológicos entre os gêneros

<b>Parâmetro</b>	<b>Perfil Feminino</b>	<b>Perfil Masculino</b>	<b>Implicação Clínica</b>
<b>Massa Cardíaca</b>	Proporcionalmente menor (~0,25 menor)	Maior massa e volume das câmaras	Diferenças no débito sistólico e reserva contrátil.
<b>Diâmetro Vascular</b>	Vasos e coronárias de menor calibre	Vasos de maior calibre	Maior risco de complicações em intervenções percutâneas no sexo feminino.
<b>Frequência Cardíaca</b>	Tendência a ser mais elevada	Tendência a ser mais baixa em repouso	Compensação hemodinâmica para menor volume sistólico.
<b>Resposta ao Estresse</b>	Aumento da frequência cardíaca; predisposição à hipotensão ortostática	Aumento da resistência periférica total e da pressão arterial	Diferentes mecanismos de ativação do sistema nervoso simpático.
<b>Proteção Hormonal</b>	Dependente de estrogênio (período pré-menopausa)	Dependente de testosterona/DHEA (declínio gradual)	Mudança drástica no perfil de risco feminino após o climatério.

## 2. EPIDEMIOLOGIA E DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A prevalência das DCVs e a forma como os sintomas se manifestam variam substancialmente, criando barreiras significativas para o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz.

## 2.1 Prevalência e progressão da doença coronariana

A doença cardíaca crônica (DCC) apresenta uma prevalência maior nos homens (8,3% contra 6,1% nas mulheres), porém essa diferença se estreita consideravelmente após a menopausa, quando o perfil de risco feminino se agrava. A natureza da placa aterosclerótica também difere. Enquanto o sexo masculino frequentemente apresenta placas calcificadas que geram obstruções de alto grau, o sexo feminino é mais afetado por placas que, embora menos calcificadas, possuem maior vulnerabilidade à ruptura ou erosão, resultando em doenças coronárias mais difusas e de difícil visualização por métodos diagnósticos convencionais.

## 2.2 Manifestações "atípicas" nas mulheres

Um dos maiores obstáculos na cardiologia atual é o reconhecimento dos sintomas nas mulheres. O modelo clássico de dor torácica opressiva, que irradia para o membro superior esquerdo, é frequentemente substituído por manifestações consideradas "atípicas". Mulheres com quadros isquêmicos agudos podem relatar fadiga extrema, náuseas, dispneia, desconforto epigástrico ou dor torácica difusa. Essa apresentação divergente leva, em muitos casos, à interpretação equivocada por parte das equipes de emergência, resultando em subtratamento e no atraso de intervenções críticas como a terapia trombolítica ou a intervenção coronária percutânea.

## 3. A HETEROGENEIDADE DA PREVALÊNCIA E A SEMIOLOGIA DAS PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES

A distribuição das doenças cardiovasculares entre os sexos revela um cenário de complexidade epidemiológica, onde a incidência de cada patologia é influenciada tanto pela biologia quanto pelo envelhecimento sistêmico. A compreensão dessas variações é fundamental para que as equipes de saúde possam antecipar riscos e ajustar o monitoramento clínico de forma personalizada.

### 3.1 Doença coronariana e acidente vascular cerebral

A doença cardíaca crônica (DCC) manifesta-se com maior frequência no sexo masculino, atingindo uma prevalência de 8,3% em comparação aos 6,1% observados no sexo feminino. Porém, essa vantagem biológica da mulher é temporária, sofrendo uma redução drástica após o climatério, quando a cessação da proteção estrogênica acelera o processo aterosclerótico. Paralelamente, o acidente vascular cerebral (AVC) apresenta um perfil inverso, com maior prevalência entre as mulheres (3,3%) do que entre os homens (2,7%). No público feminino, o prognóstico após um evento isquêmico cerebral tende a ser mais reservado, acompanhado de uma sintomatologia mais grave e maior risco de sequelas funcionais permanentes.

### **3.2 Insuficiência cardíaca e a diferenciação da fração de ejeção**

Embora a insuficiência cardíaca (IC) apresente taxas de prevalência comparáveis entre os sexos — cerca de 3,0 para homens e 2,0 para mulheres —, a fisiopatologia subjacente diverge de maneira acentuada. As mulheres demonstram uma predisposição significativamente maior para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Esse quadro é caracterizado por uma rigidez miocárdica aumentada e disfunção diastólica, dificultando o enchimento ventricular. Por outro lado, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), associada à falência da bomba sistólica e frequentemente decorrente de eventos isquêmicos focais, é mais prevalente no sexo masculino.

## **4. NEUROFISIOLOGIA DO ESTRESSE E A REATIVIDADE VASCULAR DIFERENCIADA**

A resposta do sistema cardiovascular a estímulos estressores, sejam eles físicos ou psicológicos, é mediada por mecanismos autonômicos que operam de forma distinta em homens e mulheres. Essas diferenças na regulação do sistema nervoso simpático e do reflexo barorreceptor explicam por que determinadas condições clínicas são mais frequentes em um dos sexos.

### **4.1 Mecanismos simpáticos e resistência periférica**

Diante de uma situação de estresse agudo, o organismo masculino responde predominantemente com um aumento na atividade do sistema nervoso simpático, o que resulta em níveis elevados de norepinefrina plasmática. Esse aumento hormonal provoca uma vasoconstrição periférica intensa, elevando a resistência periférica total e, conseqüentemente, a pressão arterial sistêmica. Essa característica fisiológica fundamenta a maior frequência de episódios de hipertensão reativa em homens expostos a estressores agudos.

No organismo feminino, a dinâmica hemodinâmica segue um caminho diverso. Em vez de elevar a resistência vascular, o sistema nervoso simpático tende a diminuir sua atividade periférica, o que reduz a resistência total dos vasos. A resposta compensatória da mulher ao estresse ocorre principalmente por meio do aumento da frequência cardíaca para sustentar o débito cardíaco. Essa particularidade neurofisiológica torna o público feminino consideravelmente mais vulnerável à hipotensão ortostática e a episódios de síncope ou desmaios quando submetido a variações posturais ou estresse intenso. A Tabela 2 mostra que entre homens e mulheres a resposta cardiovascular ao estresse é diferenciada.

**Tabela 2 – Dinâmica da resposta cardiovascular ao estresse por gênero**

<b>Mecanismo</b>	<b>Resposta Masculina</b>	<b>Resposta Feminina</b>	<b>Consequência Clínica</b>
<b>Atividade Simpática</b>	Aumentada (Norepinefrina)	Diminuída na periferia	Diferenças na modulação do tônus vascular.
<b>Resistência Periférica</b>	Elevação acentuada	Redução ou estabilidade	Homens mais propensos a picos hipertensivos.
<b>Compensação Cardíaca</b>	Menor variação cronotrópica	Aumento da frequência cardíaca	Mulheres mais propensas a palpitações reativas.
<b>Vulnerabilidade</b>	Hipertensão aguda	Hipotensão e síncope	Necessidade de abordagens distintas em emergências.

## 5. O IMPACTO DOS FATORES DE RISCO TRADICIONAIS SOBRE O SEXO

Embora os fatores de risco para doenças vasculares sejam amplamente conhecidos, a magnitude do impacto que cada um exerce sobre a saúde cardiovascular é profundamente influenciada pelo gênero. O que representa um risco moderado para um grupo pode significar uma ameaça severa para o outro, exigindo uma reestratificação contínua do paciente.

### 5.1 Tabagismo e a desregulação endotelial precoce

O hábito de fumar configura-se como um dos agressores vasculares mais letais, mas sua toxicidade é potencializada no organismo feminino, especialmente em mulheres jovens com menos de 50 anos. Dados epidemiológicos indicam que mulheres tabagistas possuem um risco 50% superior de desenvolver doença cardíaca coronariana quando comparadas a homens com o mesmo histórico de consumo. A fundamentação biológica para essa disparidade reside na interferência direta dos componentes do tabaco sobre a sinalização estrogênica. O cigarro promove uma regulação negativa da vasodilatação dependente de estrogênio na parede endotelial, anulando o efeito protetor natural que as mulheres em idade fértil deveriam possuir.

## 5.2 Diabetes mellitus como amplificador de letalidade

O diabetes mellitus atua como um multiplicador de risco cardiovascular muito mais agressivo para as mulheres do que para os homens. Enquanto no sexo masculino a presença da doença eleva o risco de doença coronariana em cerca de duas a três vezes, no sexo feminino esse aumento pode chegar a sete vezes. Além disso, mulheres diabéticas apresentam uma probabilidade 50% maior de sofrer um evento coronariano fatal em relação aos homens na mesma condição metabólica. Essa vulnerabilidade estende-se à insuficiência cardíaca. A presença de diabetes eleva em cinco vezes o risco de IC em mulheres, comparado a um aumento de apenas duas vezes nos homens. A etiologia dessa disparidade é multifatorial, envolvendo desde o menor calibre dos vasos coronários femininos até uma carga inflamatória sistêmica mais elevada e um manejo terapêutico da glicemia que, historicamente, tem sido menos rigoroso no público feminino.

## 5.3 O perfil lipídico e a transição hormonal

A influência das frações de colesterol também demonstra predileções por gênero. O colesterol total e o LDL elevado exercem um impacto predominante na estratificação de risco masculina. Entretanto, para as mulheres, os níveis de triglicerídeos e a redução do colesterol HDL são preditores muito mais fidedignos de mortalidade cardiovascular. Durante a menopausa, observa-se um aumento médio de 14% nos níveis de LDL, o que exige uma reavaliação imediata do perfil lipídico para evitar que o acúmulo de placas ateroscleróticas se intensifique no período pós-hormonal. A diferenciação no impacto dos fatores de risco comuns em homens e mulheres conta na Tabela 3.

**Tabela 3** – Impacto relativo dos fatores de risco tradicionais

<b>Fator de Risco</b>	<b>Maior Impacto (Sexo)</b>	<b>Justificativa Fisiopatológica</b>
<b>Tabagismo</b>	Feminino	Inibe a vasodilatação mediada pelo estrogênio.
<b>Diabetes Mellitus</b>	Feminino	Aumento de até 7x no risco de DAC (vs 2-3x no homem).
<b>HDL Baixo</b>	Feminino	Preditores mais fortes de mortalidade na mulher.
<b>LDL Elevado</b>	Masculino	Principal motor da aterosclerose obstrutiva focal no homem.

<b>Fator de Risco</b>	<b>Maior Impacto (Sexo)</b>	<b>Justificativa Fisiopatológica</b>
<b>Idade</b>	Ambos (Dinâmicas distintas)	Homens: risco linear. Mulheres: aumento exponencial pós-menopausa.

## **6. FATORES DE RISCO ENDÓCRINOS E REPRODUTIVOS EXCLUSIVOS DO SEXO FEMININO**

A saúde cardiovascular da mulher é influenciada de forma determinante por eventos hormonais que ocorrem desde a menarca até a senescência. A flutuação dos esteroides sexuais não impacta apenas o sistema reprodutivo, mas exerce efeitos metabólicos sistêmicos que podem acelerar a formação de placas ateroscleróticas e comprometer a função endotelial.

### **6.1 Síndrome dos ovários policísticos (SOP) e desequilíbrio metabólico**

A síndrome dos ovários policísticos configura-se como a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, atingindo entre 5% e 10% dessa população. A fisiopatologia da SOP envolve uma produção excessiva de andrógenos, que resulta em disfunção ovariana e, frequentemente, está associada a um quadro de resistência à insulina. Essa resistência insulínica atua como um gatilho para um agrupamento de fatores de risco, incluindo diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial crônica e dislipidemia. Estudos de meta-análise indicam que o risco relativo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres com SOP é três vezes superior ao da população geral. Em pacientes na pós-menopausa com histórico de SOP, observa-se uma taxa significativamente maior de eventos adversos relacionados à doença arterial coronariana, reforçando que o impacto cardiovascular dessa condição transcende o período fértil.

### **6.2 Transição menopáusica e insuficiência ovariana primária**

A menopausa representa o encerramento da vida reprodutiva e acarreta alterações biológicas profundas no sistema endócrino que repercutem diretamente na integridade vascular. A redução dos níveis de estrogênio e a alteração na relação entre andrógenos e estrogênios elevam o risco de patologias cardiovasculares. Evidências sugerem que a ocorrência da menopausa antes dos 50 anos, seja de forma natural ou decorrente da remoção cirúrgica dos ovários, correlaciona-se de maneira independente com o aumento de eventos isquêmicos.

A insuficiência ovariana primária (IOP), caracterizada pela cessação da função ovariana antes dos 40 anos, afeta aproximadamente 1% a 2% das mulheres. Essa condição impõe ao organismo uma privação prolongada e precoce de estrogênios e andrógenos, o que está fortemente associado ao desenvolvimento prematuro de doença arterial coronariana e ao aumento da mortalidade cardiovascular total.

Embora a ligação entre a IOP e o risco de acidente vascular cerebral a longo prazo ainda careça de evidências consistentes, a proteção vascular precoce nessas pacientes é uma estratégia clínica fundamental. Os fatores que aumentam o risco cardiovascular em mulheres constam na Tabela 4.

**Tabela 4** – Impacto dos fatores reprodutivos no risco cardiovascular feminino

<b>Condição Endócrina</b>	<b>Prevalência/Incidência</b>	<b>Mecanismo de Risco Vascular</b>	<b>Impacto Relativo (RR)</b>
<b>SOP</b>	5% a 10% das mulheres	Hiperandrogenismo e resistência insulínica	3,0 para Síndrome Metabólica
<b>Menopausa Precoce</b>	Idade < 50 anos	Queda abrupta de estrogênio e perda da função endotelial	Aumento independente do risco de DCV
<b>Insuficiência Ovariana Primária</b>	1% a 2% das mulheres	Privação hormonal prolongada e precoce	Associada a DAC e DCV total

## 7. A GESTAÇÃO COMO "TESTE DE ESTRESSE" CARDIOVASCULAR

O período gestacional impõe uma sobrecarga hemodinâmica e metabólica ao organismo materno. A incapacidade do sistema vascular e endócrino de se adaptar a essas demandas resulta em complicações que servem como indicadores precoces de vulnerabilidade cardiovascular para o futuro da mulher.

### 7.1 Distúrbios hipertensivos e pré-eclâmpsia

A hipertensão induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia ocorrem em 2% a 10% das gestantes e possuem uma ligação intrínseca com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares tardias. Mulheres com histórico de pré-eclâmpsia apresentam um risco relativo de 2,1 para o surgimento de doença coronariana crônica quando comparadas a mulheres que mantiveram níveis pressóricos normais durante a gestação. Além disso, o histórico de distúrbios hipertensivos na gravidez duplica a probabilidade de evolução para hipertensão arterial sistêmica e eventos isquêmicos de início precoce em etapas posteriores da vida.

### 7.2 Diabetes mellitus gestacional (DMG)

O diabetes gestacional, presente em cerca de 3% a 5% das gestações, atua como um marcador de disfunção metabólica latente. O risco de desenvolvimento de

diabetes mellitus tipo 2 após um quadro de DMG é de 7 a 12 vezes superior ao de mulheres com glicemia normal no período de gestação. Essa evolução para o diabetes tipo 2 é o principal mediador do aumento da mortalidade cardiovascular nessas pacientes. A gravidade da hipertensão gestacional também se correlaciona com o risco futuro de desequilíbrios glicêmicos, evidenciando a interconexão entre as vias vasculares e metabólicas no organismo feminino.

## **8. FARMACOLOGIA E INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS SOB A ÓTICA DE GÊNERO**

As disparidades entre homens e mulheres se estendem à resposta terapêutica, tanto no âmbito medicamentoso quanto nos desfechos de procedimentos invasivos. Essas diferenças decorrem de variações na farmacocinética, na anatomia vascular e na reatividade celular.

### **8.1 Farmacocinética e dinâmica diferenciada**

O gênero exerce um papel determinante na eficácia e no perfil de segurança dos fármacos cardiovasculares. Variações na absorção, distribuição, metabolismo enzimático e excreção influenciam diretamente os níveis plasmáticos dos medicamentos e a ocorrência de efeitos adversos. A formação de enzimas e a compatibilidade farmacológica apresentam distinções que ainda são pouco exploradas em protocolos clínicos padronizados, o que pode levar a dosagens inadequadas para o público feminino.

### **8.2 Desafios na intervenção coronária percutânea (ICP)**

Embora os benefícios da intervenção coronária percutânea sejam observados em ambos os sexos, as mulheres enfrentam um risco superior de complicações periprocedimentais. A ocorrência de infarto do miocárdio e sangramentos graves após a ICP é mais frequente no sexo feminino, muitas vezes devido ao menor calibre da artéria radial e à maior tendência ao espasmo vascular durante o acesso transradial. Além disso, a presença de sintomas residuais de angina é mais comum em mulheres, o que se explica por padrões difusos de aterosclerose e disfunções coronárias funcionais que não são totalmente resolvidas pela desobstrução mecânica do vaso principal.

### **8.3 Tecnologias de suporte e resultados cirúrgicos**

Em procedimentos de alta complexidade, como o implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI), observa-se um fenômeno particular: apesar de apresentarem maior mortalidade perioperatória e complicações imediatas, as mulheres demonstram taxas de sobrevivência a longo prazo superiores às dos homens. Já em relação ao uso de dispositivos de assistência ventricular, o sexo feminino apresenta resultados de sobrevivência inferiores, o que é atribuído ao encaminhamento tardio dessas pacientes para centros especializados. No campo da terapia de ressincronização cardíaca (CRT), evidências sugerem que as mulheres podem obter benefícios clínicos mais significativos que os homens, independentemente

da duração do complexo QRS inicial. A resposta dos procedimentos cardiovasculares nas mulheres, assim como seus desafios clínicos, são destaque na Tabela 5.

**Tabela 5 – Desfechos e particularidades em intervenções cardiovasculares**

<b>Procedimento</b>	<b>Resposta no Sexo Feminino</b>	<b>Desafios Técnicos/Clínicos</b>
<b>ICP (Angioplastia)</b>	Maior taxa de sangramento e IM periprocedimental	Vasos de menor calibre e tendência a espasmo arterial.
<b>TAVI</b>	Maior sobrevivência a longo prazo, apesar dos riscos iniciais	Complicações perioperatórias mais frequentes que no homem.
<b>CRT</b>	Benefícios mais acentuados e significativos	Resposta superior independentemente de fatores basais.
<b>Dispositivos de Assistência</b>	Sobrevida reduzida em comparação ao homem	Frequentemente associada ao atraso no encaminhamento clínico.

## 9. DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO E ADESÃO TERAPÊUTICA PÓS-ALTA

O sucesso de uma intervenção cardiovascular não se encerra no momento da alta hospitalar. A evolução clínica de longo prazo depende de uma rede complexa de fatores que incluem a adesão ao tratamento medicamentoso, a participação em programas de reabilitação e o manejo de comorbidades psicológicas.

### 9.1 Desafios da reabilitação e eventos adversos maiores

Estudos longitudinais evidenciam disparidades significativas no comportamento de pacientes após o diagnóstico de síndrome coronariana aguda. Observa-se que o público feminino demonstra uma adesão consideravelmente inferior à frequência em programas de reabilitação cardíaca seis meses após a alta hospitalar em comparação ao público masculino. Embora a utilização de medicamentos para prevenção secundária apresente taxas de prescrição e uso semelhantes entre os sexos, a menor taxa de engajamento em exercícios supervisionados e suporte multiprofissional contribui para desfechos desfavoráveis.

As mulheres apresentam uma incidência elevada de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), incluindo novos episódios de infarto do miocárdio,

acidentes vasculares cerebrais e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Curiosamente, apesar da maior carga de morbidade, as taxas de mortalidade por todas as causas não apresentam diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres nos marcos de seis e doze meses após o evento inicial.

## 9.2 Interfaces entre saúde mental e função endotelial

A proteção cardiovascular conferida pelo estrogênio no endotélio vascular é um fator determinante para que as mulheres manifestem doenças coronarianas, em média, em idades mais avançadas que os homens. Contudo, essa vantagem biológica sofre interferências de variáveis psicossociais. A presença e a gravidade de sintomas depressivos estão inversamente correlacionadas com os efeitos protetores do estrogênio. O bem-estar emocional, portanto, não deve ser visto apenas como um desfecho de qualidade de vida, mas como um componente terapêutico ativo na prevenção de complicações e na melhoria dos resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca. Os principais resultados clínicos e comportamentais durante o período posterior à alta são observados na Tabela 6.

**Tabela 6** – Desfechos clínicos e comportamentais no período pós-alta

<b>Indicador Clínico</b>	<b>Observação no Sexo Feminino</b>	<b>Observação no Sexo Masculino</b>	<b>Impacto no Prognóstico</b>
<b>Adesão à Reabilitação</b>	Significativamente menor aos 6 meses	Maior engajamento	Prejudica a recuperação funcional feminina.
<b>Prevenção Secundária</b>	Uso de fármacos equivalente	Uso de fármacos equivalente	Estabilização pressórica e lipídica similar.
<b>Eventos Maiores (MACE)</b>	Maior frequência de IM e AVC	Menor frequência relativa	Maior morbidade no público feminino.
<b>Saúde Mental</b>	Depressão reduz efeito do estrogênio	Impacto menos vinculado ao perfil hormonal	Emoções influenciam a integridade endotelial.

## **10. RESULTADOS NEUROLÓGICOS E SOBREVIDA PÓS-PARADA CARDÍACA**

A resposta a eventos críticos, como a parada cardíaca extra-hospitalar, revela lacunas assistenciais que comprometem a recuperação neurológica e a sobrevivência global das mulheres.

### **10.1 Prognóstico neurológico e retirada de suporte**

Mulheres submetidas a manobras de ressuscitação após parada cardíaca apresentam menores probabilidades de obter um prognóstico neurológico excelente no momento da alta e após seis meses do evento. Embora os exames de imagem neurológica e testes neurofisiológicos apresentem padrões semelhantes entre os sexos, observa-se uma tendência maior à retirada da terapia de suporte de vida em pacientes do sexo feminino em comparação aos homens. Além disso, a sobrevivência da admissão até a alta hospitalar é reduzida em mulheres que manifestam sinais iniciais de prognóstico neurológico reservado.

### **10.2 Disparidades em intervenções de emergência**

A baixa sobrevivência feminina pós-parada cardíaca está frequentemente associada à subutilização de procedimentos invasivos imediatos. As mulheres têm menor probabilidade de receber angiografia coronária ou intervenção coronária percutânea (ICP) após a admissão hospitalar decorrente de parada extra-hospitalar. A redução dessas disparidades exige a implementação de novos modelos de gestão que foquem especificamente no tempo de resposta e no acesso igualitário a tecnologias de suporte vital.

## **11. O PAPEL DA PADRONIZAÇÃO NA EQUIDADE ASSISTENCIAL**

A implementação de protocolos rigorosos demonstra ser uma ferramenta eficaz para neutralizar o viés de gênero na prática médica de emergência.

### **11.1 Protocolos para infarto com supradesnivelamento (STEMI)**

O desenvolvimento e a aplicação de sistemas padronizados para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) têm mostrado resultados promissores na redução da mortalidade feminina. Quando as unidades de saúde adotam protocolos de ICP sistemáticos e uniformes, as disparidades no tempo de atendimento e na qualidade do cuidado diminuem drasticamente. Sob essas condições de padronização, o gênero deixa de ser um preditor independente de mortalidade, provando que a organização do sistema de saúde pode compensar vulnerabilidades biológicas e sociais. A Tabela 7 traz um resumo dos indicadores de sobrevivência e os cuidados necessários no período pós-parada cardíaca para homens e mulheres.

**Tabela 7** – Indicadores de sobrevivência e cuidados pós-parada cardíaca

<b>Parâmetro de Cuidado</b>	<b>Desempenho no Sexo Feminino</b>	<b>Desempenho no Sexo Masculino</b>	<b>Necessidade de Ajuste</b>
<b>Prognóstico Neurológico</b>	Menores taxas de recuperação plena	Melhores resultados na alta	Intensificar suporte neuroprotetor precoce.
<b>Procedimentos Invasivos</b>	Menor acesso a ICP e angiografia	Maior taxa de intervenção imediata	Eliminar vieses no encaminhamento.
<b>Suporte de Vida</b>	Maior taxa de suspensão de terapia	Menor taxa de suspensão	Revisar critérios de terminalidade.
<b>Efeito de Protocolos</b>	Redução da mortalidade em STEMI	Padronização do cuidado	Universalizar protocolos rígidos de atendimento.

## 12. CONCLUSÕES E DIRETRIZES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

A análise das evidências demonstra que a abordagem cardiovascular deve, obrigatoriamente, integrar as especificidades de gênero para alcançar a eficácia plena. As diferenças estruturais, como o menor calibre dos vasos e câmaras cardíacas, aliadas às variações neurofisiológicas na resposta ao estresse, definem trajetórias patológicas distintas para homens e mulheres.

É fundamental que os critérios diagnósticos e os limiares para intervenções cirúrgicas sejam reavaliados para incluir a realidade biológica feminina, evitando o subdiagnóstico causado por manifestações sintomáticas atípicas. Além disso, a inclusão de mulheres em pesquisas farmacológicas e clínicas é uma medida urgente para garantir que a eficácia e a segurança dos medicamentos cardiovasculares sejam validadas para toda a população.

A formulação de políticas públicas sensíveis ao gênero e a capacitação contínua dos profissionais de saúde para identificar riscos específicos, como complicações gestacionais e distúrbios endócrinos, constituem os fundamentos para uma medicina cardiovascular verdadeiramente equitativa e eficiente. Somente através de uma visão individualizada será possível reduzir a mortalidade global e garantir resultados superiores para todos os pacientes.

## 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](https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/eplab/perspectives/women-and-cardiovascular-disease-addressing-disparities-care?utm_medium=email&utm_source=transaction).
2. Wentzel JJ, Papafaklis 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. Vogel song 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.