



GUIDELINES

Saúde cardiovascular da mulher – Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Sociedade Portuguesa de Contraceção e Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar



Ana Teresa Timóteo^{a,*}, Regina Ribeiras^a, Rita Calé^a, Brenda Moura^a, Ana G. Almeida^a, Cristina Gavina^a, Sofia Cabral^a, Natália António^a, Fátima Franco^a, Rita Ilhão Moreira^a, Fernanda Gerales^b, Ana Paula Machado^c, Fátima Palma^d, Vera Pires da Silva^e, Lino Gonçalves^a

^a Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Lisboa, Portugal

^b Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Lisboa, Portugal

^c Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Lisboa, Portugal

^d Sociedade Portuguesa de Contraceção, Lisboa, Portugal

^e Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, Lisboa, Portugal

Recebido a 30 de novembro de 2022; aceite a 12 de dezembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Doenças cardiovasculares;
Mulheres;
Consenso

Resumo Este documento de consenso, preparado em conjunto pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Sociedade Portuguesa de Contraceção e Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, tem como objetivo a melhoria dos cuidados de saúde prestados às mulheres na vertente da saúde cardiovascular. Inclui uma breve revisão do estado da arte das doenças cardiovasculares nas mulheres e da associação a outras situações do foro da ginecologia, obstetrícia e doenças endócrinas e contém recomendações para ajudar os cardiologistas e outros profissionais de saúde envolvidos nos cuidados de saúde das mulheres.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.timoteo@yahoo.com (A.T. Timóteo).

KEYWORDS

Cardiovascular diseases;
Women;
Consensus

Cardiovascular diseases in women – Consensus document of the Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Sociedade Portuguesa de Contraceção e Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar

Abstract The main objective of this consensus statement from the Portuguese Society of Cardiology, the Portuguese Society of Gynecology, the Portuguese Society of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Portuguese Society of Contraception, Portuguese Association of General Practice and Family Medicine is to improve cardiovascular care for women. It includes a brief review of the state-of-the-art of cardiovascular diseases in women and of the links to other fields such as Gynaecology, Obstetrics and Endocrinology. It also provides final recommendations to help clinicians working in care of women's health.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Na Europa, as doenças do aparelho circulatório (doenças cardíacas e cerebrovasculares) são a principal causa de morte, representando 46% nas mulheres e 38% nos homens¹. Comparativamente com outros países, a prevalência de doenças cardíacas e mortalidade por doença cardíaca em Portugal são relativamente mais baixas, salientando-se assim importantes assimetrias regionais internacionais². No entanto, apesar de em Portugal não haver um peso tão elevado das doenças cardiovasculares, as doenças do aparelho circulatório continuam a ser a principal causa de morte, representando 30% em 2018^{2,3}. Tem havido uma tendência claramente decrescente nas últimas décadas, fruto das medidas de prevenção e da melhoria dos cuidados de saúde na área cardiovascular, mas, tal como em outros países, esse ritmo tem vindo a desacelerar^{2,3}. Contudo, quando analisamos com mais detalhe as diferenças por sexos em Portugal, os dados mostram que nas mulheres as doenças do aparelho circulatório representam 33% de todas as mortes, enquanto nos homens as doenças oncológicas são já a principal causa de morte, representando as doenças do aparelho circulatório apenas 21% (figura 1)³. Importa também salientar que nas mulheres o peso das doenças cerebrovasculares é muito significativo². Tendo as mulheres uma esperança de vida desde sempre superior aos homens, a pirâmide etária nacional passará nos próximos anos a ter um predomínio de mulheres com idade mais avançada, aumentando por isso o peso das doenças cardiovasculares em Portugal.

A desvantagem feminina cardiovascular assenta em três pilares: o posicionamento da própria mulher perante a doença, os profissionais de saúde e o papel dos fatores de risco (figura 2)⁴. Relativamente à mulher, foi demonstrado que elas desvalorizam habitualmente o seu risco cardiovascular. A perceção que têm do seu próprio risco é subvalorizada, independentemente do fator de risco que apresentam e também independentemente da presença ou não de doença cardíaca^{5,6}. Relativamente aos profissionais de saúde, esses também abordam pouco e explicam menos

vezes às mulheres o seu risco cardiovascular e também são menos pró-ativos no início de tratamentos específicos⁵. Um estudo revelou que menos de 25% dos profissionais tinham implantado medidas de prevenção de doenças cardiovasculares nas mulheres quando indicado⁷. Outro exemplo é o tratamento da dislipidemia em prevenção primária e secundária, que é menos vezes iniciado em mulheres comparativamente com homens^{8,9}. O terceiro pilar, igualmente muito relevante, está relacionado com os fatores de risco³. Os fatores de risco clássicos, como a diabetes, a hipertensão e o tabaco, acarretam um risco substancialmente mais elevado de desenvolvimento de doença cardíaca na mulher, comparativamente com o homem^{4,10}. Para além dos fatores de risco clássicos, existem outros não clássicos que muitas vezes são pouco debatidos, como por exemplo as doenças reumatológicas, os fatores socioeconómicos e psicossociais (ansiedade, depressão, *stress* profissional e familiar, baixo nível económico), que não só são mais frequentes nas mulheres como o seu impacto no risco cardiovascular é substancialmente mais elevado nas mulheres^{3,4,10}. Finalmente, é importante referir que existem fatores de risco que são exclusivos das mulheres, determinados pela sua biologia e ambiente hormonal, incluindo fatores relacionados com a gravidez, patologia do foro ginecológico ou alterações do seu ambiente hormonal². Ao longo do seu ciclo de vida, encontramos também algumas patologias cardíacas que têm mais expressão ou são exclusivas nas mulheres (figure 3). Salienta-se a cardiomiopatia periparto, a isquémia miocárdica sem doença coronária epicárdica significativa, a disseção espontânea das coronárias, a síndrome de Takotsubo e a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada³. As profundas variações hormonais a que a mulher está exposta ao longo do seu ciclo de vida são um fator relevante e importante para explicar muitas dessas alterações.

Apresentaremos de seguida as evidências atuais sobre a saúde cardiovascular das mulheres, bem como algumas recomendações que permitam mitigar essa problemática tão relevante.

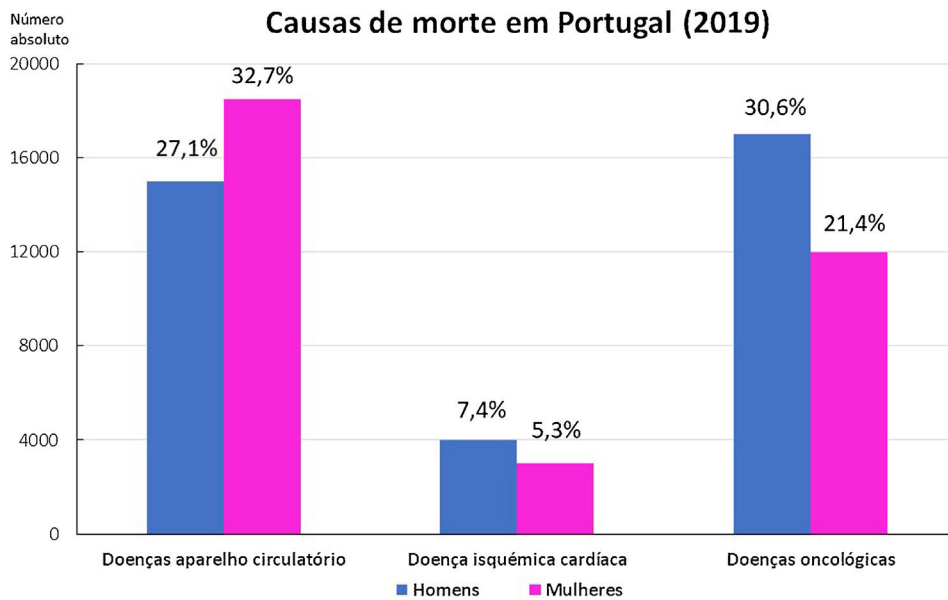


Figura 1 Número absoluto de óbitos por doenças do aparelho circulatório, doença isquémica cardíaca e doença oncológica. Percentagens representam a proporção do total de mortes em cada sexo. Fonte: Estatísticas da Saúde – 2019 – Instituto Nacional Estatística.

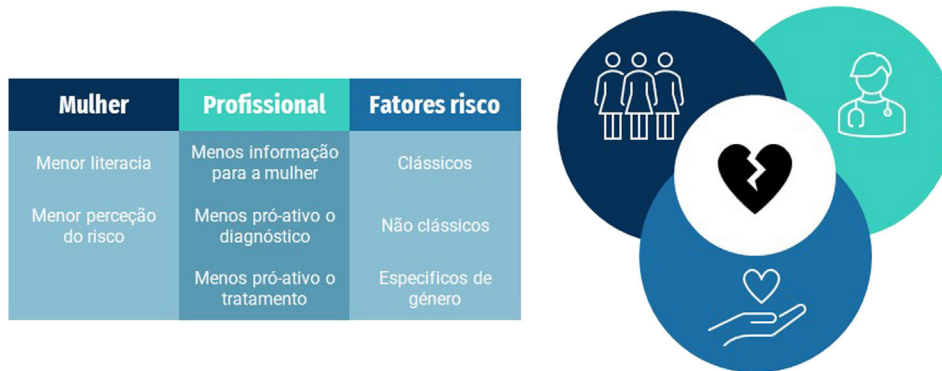


Figura 2 Principais determinantes da desvantagem feminina na saúde cardiovascular.

Fatores de risco cardiovascular

O estudo *Interheart* mostrou que a proporção de risco de enfarte do miocárdio atribuído ao conjunto dos vários fatores de risco cardiovasculares é de 90%, com algumas diferenças significativas nas mulheres¹⁰. Salienta-se em particular que a *odds ratio* (OR) para enfarte do miocárdio em mulheres diabéticas é de 4,26 *versus* 2,67 nos homens¹⁰. Outros fatores de risco mais desfavoráveis nas mulheres são o índice psicossocial (OR 3,49 *versus* 2,58) e também a hipertensão arterial (OR 2,95 *versus* 2,32)¹⁰. Por outro lado, os fatores protetores têm mais impacto nas mulheres, nomeadamente consumo regular de frutas e vegetais (OR 0,58 *versus* 0,74), prática de exercício físico de intensidade pelo menos moderada (OR 0,48 *versus* 0,77) e consumo moderado de álcool (OR 0,41 *versus* 0,88)¹⁰. A proporção de risco atribuído a todos os fatores de risco cardiovascular é superior nas mulheres (94,1% *versus* 89,8%) e também mais significativa nos indivíduos mais jovens (96% nas mulheres

versus 93% nos homens), reforçando a ideia de que a maioria dos enfartes do miocárdio pode ser efetivamente prevenida¹⁰. Existem também algumas variações importantes na prevalência de fatores de risco entre os géneros, dos quais se salientou neste estudo o tabagismo, com prevalência de 9,25% nas mulheres e 33% nos homens, o que poderá ter contribuído para idênticas OR mas uma proporção de risco atribuível ao tabagismo de 16% nas mulheres e 44% nos homens¹⁰. É importante também referir que a síndrome metabólica atinge mais as mulheres e nessa entidade encontramos vários fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão arterial, a dislipidemia aterogénica, a obesidade e o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes¹¹. A síndrome metabólica está também muito associada à menopausa e em fase pré-menopáusia à síndrome do ovário poliquístico. Assim, a abordagem à prevenção cardiovascular deve ser global, mas poderá ser necessária uma abordagem específica nas mulheres, baseada não apenas na prevalência individual dos fatores de risco, mas também tendo em conta fatores culturais e económicos.

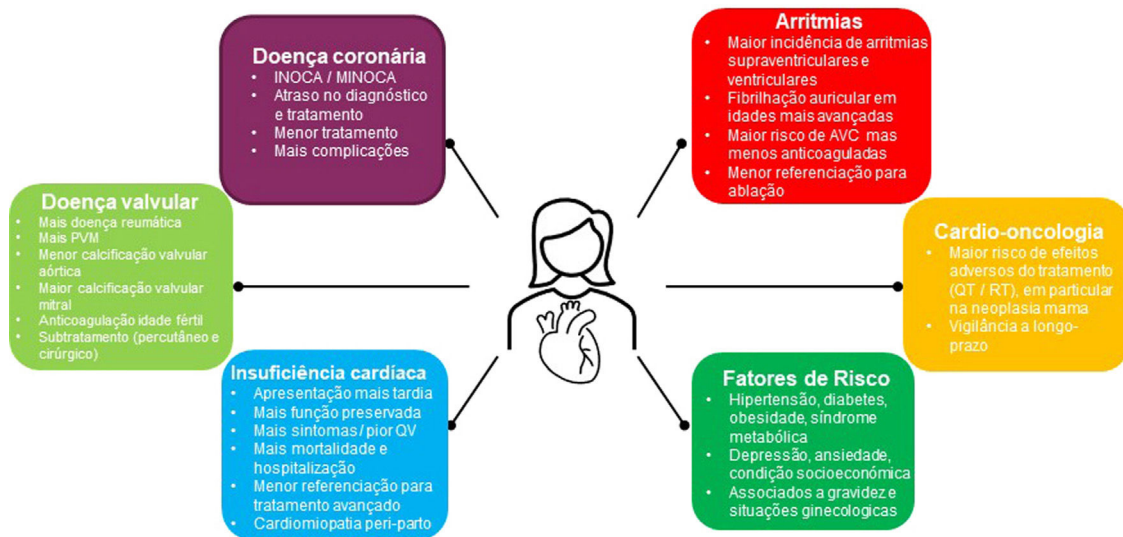


Figura 3 Diferenças principais entre homens e mulheres nas várias patologias cardiovasculares.

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral, INOCA – *Ischemia with non-obstructive coronary arteries*; MINOCA – *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*; PVM – prolapso valvula mitral; QT – quimioterapia; QV – qualidade de vida; RT – radioterapia.

Doença coronária

Em contexto de síndromes coronárias crónicas, uma percentagem importante, até 70%, dos indivíduos submetidos a coronariografia por angina e/ou isquémia miocárdica documentada em testes não invasivos não têm doença coronária epicárdica obstrutiva e sabemos hoje que essa isquémia pode ser condicionada por disfunção microvascular e/ou vasoespasmo epicárdico¹². Essa entidade, designada internacionalmente por *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries* (INOCA), condiciona, da mesma forma que na presença de lesões epicárdicas, um desequilíbrio entre as necessidades e o fornecimento de oxigénio ao miocárdio e consequentemente isquémia e angina¹². A INOCA é mais frequente nas mulheres (50-70%) do que nos homens (30-50%)¹². Comparativamente com as mulheres que têm doença coronária significativa, a disfunção microvascular como mecanismo de angina é mais frequente em mulheres mais jovens (≤ 65 anos). A disfunção microvascular está associada a remodelagem microvascular e marcadores pró-inflamatórios. Por exemplo, o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatoide, patologias mais frequentes nas mulheres, são também mais frequentes em indivíduos com disfunção da microcirculação coronária¹². O *stress* psicossocial, também mais habitual nas mulheres, é outro fator associado a perturbações vasomotoras coronárias. Apesar de anteriormente a INOCA ser considerada uma situação relativamente benigna, sabemos hoje que tal não é verdade. Efetivamente, está associada a perturbações da qualidade de vida, maior incapacidade, maior incidência de eventos adversos (mortalidade e morbidade) e maiores custos em saúde (relacionados com as elevadas taxas de recorrência e readmissão hospitalar e repetição de coronariografias)¹². Por isso, nessas situações, um estudo exaustivo, que deverá incluir a avaliação invasiva e/ou não invasiva da fisiologia coronária, deverá ser fortemente

considerado. De salientar que essa entidade é frequentemente subdiagnosticada, reconhecida com correspondendo a testes de isquemia falsamente positivos.

Também no contexto das síndromes coronárias agudas (SCA), as mulheres apresentam aspetos distintos dos homens. Dados nacionais baseados no Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas e Registo Nacional de Cardiologia de Intervenção mostram inequivocamente que as mulheres com enfarte do miocárdio são tratadas mais tardiamente do que os homens, recebem menos terapêuticas modificadoras do prognóstico, apresentam uma maior incidência de complicações intra-hospitalares e evoluem mais frequentemente com várias complicações, nomeadamente insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogénico e morte^{13,14}. Isso resulta não apenas do atraso do reconhecimento dos sintomas por parte da mulher, como também pelo menor reconhecimento por parte do profissional de saúde, uma vez que os sintomas são mais frequentemente atípicos^{13,14}.

À semelhança das síndromes coronárias crónicas, a presença de SCA sem doença coronária obstrutiva significativa (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries* – MINOCA) é uma entidade mais frequente na mulher comparativamente com o homem¹². Existem múltiplas hipóteses que podem contribuir para esse fenómeno, como a maior prevalência de dissecação coronária espontânea, de miocardiopatia de Takotsubo, de espasmo coronário, diferentes morfologias de placa *culprit* (menos frequente a rotura de placa em mulheres jovens) e ainda a possibilidade de poder ocorrer mais frequentemente uma subestimativa da gravidade das lesões angiográficas por parte dos operadores dado o menor calibre dos vasos epicárdicos comparativamente com os homens¹⁵. A presença de SCA sem doença coronária epicárdica obstrutiva associa-se a um elevado risco de eventos cardiovasculares e, por isso, é importante reforçar o papel do diagnóstico apropriado da etiologia da

SCA com auxílio de métodos de imagem adjuvantes e o papel da prevenção secundária adequada a cada diagnóstico¹⁶.

Relativamente ao procedimento de intervenção percutânea coronária, o sucesso do procedimento de revascularização percutânea é semelhante em ambos os sexos. Por esse motivo, a estratégia invasiva com realização de coronariografia invasiva não deve ser negada às mulheres nas situações de SCA de alto risco, conforme as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia¹⁷. No entanto, as mulheres submetidas a intervenção percutânea apresentam mais complicações hemorrágicas e vasculares, comparativamente aos homens. Um dos motivos é o facto de as mulheres com SCA poderem receber doses de medicação antitrombótica mais alta do que a adequada para o seu peso ou função renal¹⁸. Esse tipo de complicações pode ser minimizado com o correto ajuste das doses e com a utilização preferencial de acesso vascular radial¹⁹.

Ainda no que respeita às SCA, é de destacar a dissecação espontânea das coronárias, diagnosticada por métodos invasivos, que, embora responsável por 1-4% das SCA, é largamente responsável pelos SCA em > 90% das mulheres numa idade média de 45-53 anos, com prevalência de 35% abaixo dos 50 anos^{12,20}. É também responsável por cerca de 25% das SCA na gravidez e periparto. Fatores hormonais e *stress* emocional estão associados. Mulheres que sofrem enfarte em relação com essa situação têm sete vezes maior risco de eventos adversos em comparação com a doença aterosclerótica^{12,20}.

Doenças valvulares

As diferenças de género na epidemiologia da doença valvular, bem como a resposta valvular e ventricular à sobrecarga de volume e pressão, condicionam distintas prevalências e formas de apresentação. Essas traduzem-se em subdiagnóstico, subvalorização e déficit de compreensão, de que resultam efetivas disparidades no acesso à terapêutica, cirúrgica ou percutânea. Os aspetos mais relevantes nos quais é clara a diversidade, dizem respeito à fisiopatologia, à progressão da valvulopatia e comorbilidades. Todos esses fatores condicionam quer a valorização da gravidade e a identificação do momento para intervenção, quer os riscos/benefícios de procedimentos específicos, com reflexo óbvio nos resultados globais.

Do ponto de vista da fisiopatologia valvular, como exemplo o envolvimento valvular na febre reumática, esse é mais frequente na mulher, com preferência pela válvula mitral (estenose ou insuficiência), como resultado dominante das condições socioeconómicas dos pontos do globo onde a febre reumática é endémica³. Esse conhecimento não se traduz ainda numa efetiva prevenção da febre reumática, nem no rastreio das populações de modo a prevenir o excesso de morbimortalidade materna e fetal na maioria dos países africanos e do extremo oriente, por estenose mitral subdiagnosticada. Nessa população de mulheres jovens em idade fértil, importa, além do diagnóstico precoce, a intervenção valvular atempada e prévia à gravidez²¹. Nesse contexto deve ser sempre privilegiada a conservação valvular, por intervenção percutânea ou reparação cirúrgica. No caso de necessidade de substituição valvular deve ser muito bem ponderado o tipo de prótese a implantar, quer no sentido de

privilegiar a mulher (prótese mecânica como primeira escolha) ou o potencial feto (primazia para prótese biológica). Em mulheres portadoras de prótese valvular mecânica, é importante o conhecimento de idêntico risco fetal para estratégia de anticoagulação de heparina de baixo peso molecular em comparação com a cumarínica (varfarina) para INR terapêutico, desde que dose diária < 5 mg/dia²¹. Algoritmos de decisão são atualmente bastante claros e consensuais nas recomendações vigentes²¹. Por outro lado, a ponderação da anticoagulação deve incluir o risco de complicações para além do período da gravidez, sobretudo do ponto de vista do controlo do ciclo menstrual, nomeadamente hemorragias uterinas, condicionando má qualidade de vida e necessitando de orientação adequada por ginecologia.

Já nos países desenvolvidos e tipicamente em populações idosas, a estenose valvular aórtica e a regurgitação mitral fibrocalcificantes predominam globalmente^{1,22}. Contudo, a estenose valvular aórtica nas mulheres decorre com predomínio de fibrose ao invés da calcificação mais frequente no sexo masculino, essa diferença é mais notória na bicúspida aórtica²². Essas diferenças já são reconhecidas, nomeadamente o *score* de cálcio valvular aórtico obtido por tomografia computadorizada, usado como marcador de gravidade da estenose valvular aórtica, tem um ponto de corte mais baixo para as mulheres (≥ 1200 AU ou ≥ 300 AU/cm² *versus* ≥ 2000 AU ou ≥ 500 AU/cm² para o sexo masculino), no sentido de evitar o subdiagnóstico e subtratamento²³.

Paradoxalmente o envolvimento mitral com calcificação anular é muito mais prevalente nas mulheres, decorrendo frequentemente com estenose e/ou regurgitação, subdiagnosticadas por limitação das técnicas não invasivas de diagnóstico²³. De notar nesses casos o excesso de complicações por problemas associados à técnica cirúrgica, relacionados com a frequente extensão miocárdica da calcificação anular²³.

O prolapso valvular mitral arritmogénico é uma entidade mais frequente em mulheres jovens, é caracterizado por patologia primária do anel mitral (disjunção anular e expansão sistólica anular), provavelmente geneticamente determinada, condicionando quer remodelagem dos folhetos mitrales (fenótipo final de Barlow) quer fibrose do músculo papilar e miocárdio infero-basal do ventrículo esquerdo²⁴. Essa patologia associa-se a excesso de incidência de morte súbita, mesmo na ausência de insuficiência valvular ou de lesão das coronárias²⁴.

No que respeita à regurgitação valvular tricúspide observa-se uma prevalência dominante para o sexo feminino sobretudo na faixa etária > 80 anos (quase quatro vezes superior), na qual predomina a etiologia funcional atriogénica, associada à fibrilhação auricular²⁵. A regurgitação valvular tricúspide relacionada com valvulopatia esquerda ou disfunção ventricular esquerda associa-se a excesso de mortalidade em comparação com a etiologia funcional atriogénica²⁵.

Adicionalmente, a resposta fisiológica ventricular esquerda às diversas valvulopatias mitrales e aórticas e sobrecarga de pressão e volume também difere entre sexos. Nas mulheres, regista-se maior remodelagem e hipertrofia concêntricas e maior grau de fibrose intersticial, tipicamente com fração de ejeção preservada, mas em

cavidade de pequeno volume e frequentemente associada a condições de fluxo reduzidas²⁶⁻²⁸.

Efetivamente são mais prevalentes no sexo feminino, quer a estenose aórtica paradoxal (baixo fluxo, gradientes baixos e com função sistólica preservada) quer a regurgitação mitral com remodelagem ventricular esquerda adversa mais grave^{29,30}. A preservação da fração de ejeção conduz tendencialmente a subdiagnóstico e a prognóstico mais reservado, com doentes de idade mais avançada e fenótipos mais graves, quando é finalmente proposta intervenção^{29,30}.

Alguns dados extensamente publicados são paradigmáticos do subtratamento das mulheres em relação aos homens, para idêntica gravidade de valvulopatia. Por exemplo, em contexto de endocardite infecciosa, o sexo feminino é preditor de terapêutica médica *versus* cirúrgica, com impacto negativo na sobrevida³¹. Relativamente ao tratamento valvular cirúrgico, esse é feito mais tardiamente nas mulheres, com mais complicações, incluindo mortalidade, não apenas relacionada com o maior número de comorbilidades, mas também pela maior fragilidade vascular, o que determinou revisão das recomendações para intervenção valvular, com uma referência mais precoce^{23,32}.

A intervenção valvular percutânea para a estenose valvular aórtica e para a regurgitação mitral é atualmente terapêutica de rotina para doentes selecionados. As mulheres são referenciadas de igual forma, mas têm habitualmente mais idade e a ocorrência de complicações é também superior³³. A sobrevida entre géneros é semelhante no tratamento percutâneo da estenose aórtica, mas pode haver um efeito neutro nas mulheres no tratamento da insuficiência mitral³³.

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca nas mulheres tem uma apresentação mais tardia e manifesta-se mais frequentemente com fração de ejeção preservada. O tabagismo, a fibrilhação auricular e a diabetes apresentam maior associação com incidência de insuficiência cardíaca na mulher do que nos homens³⁴. As mulheres são habitualmente mais sintomáticas e têm pior qualidade de vida³⁵. Dados do registo sueco mostram que globalmente apenas 37% dos indivíduos com insuficiência cardíaca são mulheres, com maior expressão no grupo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (55%), seguido de 39% nas situações com fração de ejeção intermédia e apenas 29% no grupo com fração de ejeção reduzida²⁹. A mortalidade global e as taxas de hospitalização são também mais desfavoráveis nas mulheres, mas menos significativas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, em provável relação com subrepresentatividade nesse grupo²⁹.

Embora incluídas sistematicamente em menor número do que os homens nos ensaios clínicos, não parece haver diferença na resposta ao tratamento entre homens e mulheres. No entanto, tem vindo a ser sugerida a possibilidade de haver benefício dos fármacos com impacto prognóstico até uma fração de ejeção mais elevada³⁶.

No que diz respeito à terapêutica com dispositivos, as mulheres têm menor probabilidade de referência para cardioversor-desfibrilhador implantável³⁷. As terapêuticas

apropriadas são menos frequentes nas mulheres (risco inferior em quase 40%) e maior risco de complicações associadas aos dispositivos³⁷. Relativamente à terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC), as mulheres são também menos referenciadas, embora pareçam beneficiar mais do dispositivo do que os homens, até porque nas mulheres a etiologia isquémica é menos frequente^{37,38}. Essa diferença de referência estará relacionada com a indicação, uma vez que nas mulheres a insuficiência cardíaca apresenta-se mais frequentemente com fração de ejeção preservada ou ligeiramente reduzida, estimando-se que as mulheres representem cerca de 30% dos doentes com insuficiência cardíaca com indicação apropriada para TRC³⁷.

Arritmias cardíacas

O risco de taquicardias supraventriculares é 2-3 vezes superior nas mulheres, comparativamente com os homens, havendo também uma relação com a fase do ciclo menstrual na ocorrência dessas arritmias³⁷. Os níveis mais baixos de estrogénios (e não os níveis aumentados de progesterona) parecem ser o fator que condiciona uma maior frequência dessas arritmias nos primeiros dias do ciclo menstrual e também após a menopausa³⁷. A eficácia da terapêutica de ablação é sobreponível, mas as mulheres são habitualmente referenciadas mais tardiamente³⁷.

A incidência e prevalência de fibrilhação auricular ajustadas à idade são menores comparativamente com os homens³⁷. Contudo, as mulheres com fibrilhação auricular têm mais idade do que os homens, bem como uma maior prevalência de comorbilidades, como hipertensão arterial, doenças valvulares e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada³⁷. São também mais sintomáticas do que os homens, com maior impacto na qualidade de vida³⁷. Relativamente ao tratamento, a probabilidade de receberem tratamento farmacológico com antiarrítmicos é semelhante, mas pelo contrário são menos vezes submetidas a procedimentos de cardioversão elétrica ou ablação, até porque as intervenções não farmacológicas para controlo de ritmo estão associadas a mais complicações, incluindo doença do nóculo sinusal com necessidade de implantação de *pacemaker* por bradiarritmias³⁷. Ainda em relação à fibrilhação auricular, as mulheres apresentam um maior risco de acidente vascular cerebral (AVC), em particular acima dos 65 anos e na presença de outros fatores de risco, pelo que o género feminino está incluído nos vários *scores* de risco para AVC³⁷. Está também descrita uma maior severidade das situações de AVC (grau de dependência e recorrência) e maior mortalidade relacionada com a fibrilhação auricular³⁷. A utilização de anticoagulação oral é globalmente menor nas mulheres, mas a prescrição de ácido acetilsalicílico é mais frequente³⁷.

Relativamente às taquicardias ventriculares da câmara de saída do ventrículo direito, são duas vezes mais frequentes nas mulheres, a terapêutica de ablação por cateter é igualmente eficaz, com o mesmo risco de complicações³⁷.

Gravidez e parto

Algumas patologias do foro ginecológico, obstétrico e endócrino condicionam um risco cardiovascular acrescido

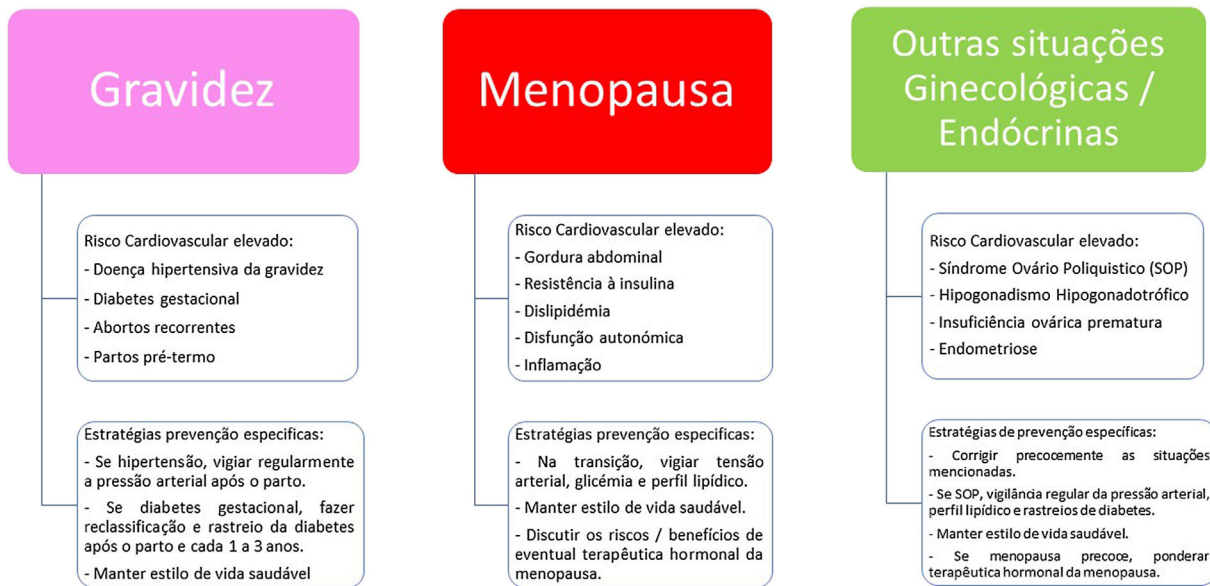


Figura 4 Patologias do foro ginecológico, obstétrico e endócrino com repercussão na saúde cardiovascular da mulher e recomendações.

(figure 4). A gravidez e o período periparto são fases importantes da vida da mulher para avaliar o risco cardiovascular, muitas vezes determinado pelas situações que se apresentam de seguida, e são assim oportunidades para iniciar medidas preventivas, quer em contexto de obstetrícia e ginecologia, quer de medicina geral e familiar.

Os *abortos espontâneos recorrentes*, que incluem todas as situações de duas ou mais perdas embrionárias ou fetais que acontecem até às 24 semanas de gestação, determinam um risco cardiovascular aumentado^{39,40}. Na realidade, a partilha de fatores de risco comuns pode explicar essa associação, uma vez que essa condição obstétrica é mais frequente em mulheres fumadoras, obesas e com consumo de álcool. É mesmo sugerido que a disfunção endotelial poderá ser o denominador comum, tal como em outras condições obstétricas, como a pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal^{39,41}. Também a grávida ser portadora de trombofilia acrescenta à gravidez um aumento de risco trombo-embólico com importantes complicações fetais e maternas, nomeadamente a perda embrio-fetal recorrente.

O *parto pré-termo*, definido como parto antes das 37 semanas de gestação, ocorre em cerca de 5-6% das gravidezes na Europa³⁹. Desses partos pré-termo, cerca de 1/3 é iatrogénico, sendo que as principais indicações para a terminação da gravidez são a pré-eclâmpsia e a restrição de crescimento fetal³⁹. No *Nurses's Health Study II*, esse foi preditor independente de doenças cardiovasculares, com um risco aumentado de cerca de duas vezes⁴². Em coorte longitudinal com mais de um milhão de grávidas, o parto pré-termo aumentou o risco de hospitalização por doença cardiovascular em até 1,7 vez⁴³. Considerando apenas o parto pré-termo espontâneo, isto é, não indicado medicamente, o risco de morte por doença cardiovascular reportado é de três vezes superior comparativamente com o parto a termo⁴⁴.

A *hipertensão arterial* durante a gravidez ocorre em cerca de 5-10% de todas as gravidezes, incluindo

hipertensão pré-existente e as doenças hipertensivas diagnosticadas durante a gravidez³⁹. Pré-eclâmpsia define-se como hipertensão persistente que surge após as 20 semanas de gravidez ou no período pós-parto, associada a proteinúria e/ou outra disfunção de órgão materna³⁹. Essa condição aumenta em quatro vezes o risco de insuficiência cardíaca e hipertensão e em duas vezes o risco de doença cardíaca isquémica, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular^{39,45}. O risco aumenta com a gravidade da pré-eclâmpsia e com a idade gestacional ao diagnóstico. Quanto mais precoce, maior a probabilidade de desenvolver doença cardiovascular⁴⁶. O risco de cardiomiopatia periparto é também superior na presença de hipertensão durante a gravidez^{39,47}. Vários estudos confirmaram uma associação entre história prévia de pré-eclâmpsia e calcificação coronária precoce, maior rigidez arterial, maior incidência de doença isquémica cardíaca, insuficiência cardíaca, estenose aórtica, mediada pelo menos parcialmente por uma hipertensão crónica^{39,45}. A inflamação sistémica subclínica presente na pré-eclâmpsia, ao promover *stress oxidativo*, induz lesão endotelial, que pode predispor para o aparecimento de doença cardiovascular futura. Esse efeito é potenciado pela existência de outros fatores de risco associados⁴⁸.

Em mulheres com doença cardíaca pré-existente, a prevalência de doenças hipertensivas da gravidez é ainda mais elevada do que na população geral, em média de 10,3%, mas com algumas patologias com maior prevalência, como as cardiomiopatias, doença isquémica cardíaca e hipertensão arterial pulmonar⁴⁹. Nessas circunstâncias, a mortalidade materna e perinatal, bem como a incidência de insuficiência cardíaca, é superior nessas mulheres, sobretudo nas formas complicadas com pré-eclâmpsia⁴⁹.

Diabetes gestacional define-se como intolerância à glicose desenvolvida durante a gravidez e atinge cerca de 7% das gravidezes³⁹. A maioria das situações é solucionada após o parto, mas estima-se que 10% desenvolvam diabetes *mellitus* e 20% perturbações do metabolismo glucídico

após o parto, enquanto as restantes apresentam maior probabilidade de desenvolver diabetes *mellitus* de tipo 2 nos 5-10 anos subsequentes^{39,50}. A diabetes gestacional aumenta em duas vezes o risco de eventos cardiovasculares nos 10 anos subsequentes e mesmo a mais longo prazo. Esse risco é independente do desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2^{39,50,51}. Por esse motivo, nas mulheres com diabetes gestacional, devem ser realizados testes de despiste de diabetes, nomeadamente teste de tolerância à glicose, glicémia em jejum e hemoglobina glicosilada, 4-12 semanas após o parto e repetir cada 1-3 anos⁵².

A *cardiomiopatia periparto* define-se como uma cardiomiopatia idiopática que ocorre no fim da gravidez ou nos primeiros meses após parto ou aborto, sem outras causas identificáveis para insuficiência cardíaca, com uma fração de ejeção ventricular esquerda < 45%³⁹. A incidência é muito variável e existe uma clara relação étnica/regional. O risco é maior em mulheres de etnia/origem africana (1:1000 gravidezes) comparativamente com populações europeias (1:1.500 – 1:10.000 gravidezes)^{39,53}. Os fatores de risco mais frequentemente associados são multiparidade, etnia, história familiar, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, pré-eclampsia, má nutrição e idade materna mais avançada^{39,47,53}. A etiologia é ainda incerta, mas parece haver fatores genéticos, inflamatórios, autoimunes, *stress* oxidativo e fatores antiangiogénicos envolvidos^{39,47,53}. O diagnóstico é difícil porque a sintomatologia mimetiza a da própria gravidez. Uma gravidez subsequente condiciona risco acrescido de recidiva ou mesmo de morte materna, particularmente se a recuperação miocárdica não tiver sido completa⁵⁴.

Doenças do foro ginecológico

Algumas doenças do foro ginecológico, como a síndrome do ovário poliquístico e a endometriose, associam-se ao aparecimento de fatores de risco cardiovasculares e à ocorrência de eventos cardiovasculares.

A *síndrome do ovário poliquístico* afeta 6-16% das mulheres e caracteriza-se por um conjunto de alterações hormonais associadas também a perturbações metabólicas, nomeadamente intolerância à glicose, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólica, dislipidemia e também hipertensão arterial^{39,55}. O aumento de marcadores inflamatórios e evidência de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica estão também habitualmente presentes³⁹. Uma meta-análise recente mostrou que esse aumento de risco cardiovascular é mais evidente nas mulheres jovens, em idade reprodutiva, e não na perimenopausa ou posteriormente⁵⁵. É por isso importante a intervenção da ginecologia numa fase precoce da doença no que diz respeito ao diagnóstico e também à abordagem terapêutica adequada.

A *endometriose* é uma doença crónica que afeta até 10% das mulheres em idade reprodutiva e que se define pela presença de tecido endometrial em localização extrauterina, embora na realidade seja uma doença bastante mais complexa³⁹. A etiologia é ainda desconhecida, parecendo estarem envolvidos diversos fatores. Nos últimos anos tem sido uma área de interesse. Contudo, a ausência de elementos fortes de evidência, baseados na sua

maioria em dados observacionais, tem limitado a possibilidade de apresentar dados consistentes sobre a relação com as doenças cardiovasculares. Uma revisão recentemente publicada mostrou que a endometriose partilha uma série de mecanismos fisiopatológicos comuns com o processo aterosclerótico, nomeadamente a inflamação sistémica crónica, aumento do *stress* oxidativo, disfunção endotelial e alterações pró-angiogénicas, bem como alterações hormonais, genéticas e imunológicas que podem ter implicações relevantes no processo aterosclerótico⁵⁶. Para além desses aspetos, importa salientar as alterações psicológicas e socioeconómicas associadas com essa patologia, tais como depressão, ansiedade, redução da qualidade de vida e da produtividade^{39,56}. Pensa-se que exista um maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial e perfil lipídico aterogénico, bem como risco aumentado de cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca e doenças cerebrovasculares, mas ensaios clínicos mais detalhados são necessários para confirmarem em definitivo essas associações^{39,56}.

Contraceção

As mulheres saudáveis podem utilizar com segurança todos os métodos contraceptivos^{57,58}. Em Portugal existem dois tipos de contraceção hormonal: a contraceção hormonal combinada que contém estrogénios e progestativo, sob a forma oral, transdérmica e vaginal, e formulações com progestativo isolado sob a forma oral, subcutânea (implante), injetável e intrauterina (sistema intrauterino)^{57,58}. Atualmente, a contraceção hormonal combinada que existe em Portugal pode ter como componente estrogénico o etinil estradiol (o mais utilizado), o estradiol ou valerato de estradiol (estrogénios semelhantes ao estrogénio humano) e mais recentemente o estetrol (semelhante ao estrogénio produzido pelo fígado fetal) em associação com diferentes progestativos. Esses estrogénios mais recentes vieram reduzir alguns dos efeitos adversos associados ao componente estrogénico⁵⁹⁻⁶¹.

A contraceção hormonal combinada, ao contrário dos progestativos isolados, pode estar associada a complicações cardiovasculares venosas (trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar) ou arteriais (doença coronária crónica, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral)^{39,62-65}. O risco de complicações venosas é raro, apesar de potencialmente grave. Em não utilizadoras, esse risco é de 2 a 3/10.000 mulheres/ano, mas é duas a quatro vezes superior nas utilizadoras dessa forma de contraceção (5-12/10.000), embora substancialmente inferior ao risco associado à gravidez (48-60/10.000) e ao pós-parto (300-400/10.000)^{57,58,62}. Importa também referir que o risco é maior no primeiro ano de utilização, reduzindo-se progressivamente nos anos seguintes, e está associado ao componente estrogénico, bem como à sua dose^{57,58,62}. Relativamente às situações arteriais, os enfartes do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais são raros em mulheres em idade fértil^{57,58,63-65}. A utilização de contraceção hormonal combinada está associada a um ligeiro aumento do risco relativo de enfarte do miocárdio (quatro vezes mais se idade < 35 anos e 40 vezes mais de idade > 35 anos) na ausência de outros fatores de risco^{57,58,63-65}. O tabagismo, isoladamente, possui maior risco de enfarte do que

a utilização de contraceção hormonal, pelo que não é surpreendente que o risco esteja substancialmente aumentado em mulheres fumadoras que utilizem contraceção hormonal combinada – 43 vezes mais em mulheres < 35 anos e 485 vezes mais após os 35 anos^{57,58,63–65}. O mesmo padrão de risco com utilização de contraceção combinada é aparente para o acidente vascular cerebral, com um aumento do risco relativo de duas vezes comparativamente com as não utilizadoras^{57,58,63–65}. Em mulheres saudáveis a escolha do método de contraceção é sempre um balanço risco benefício entre os riscos associados, a prevenção de gravidez não desejada, o impacto positivo na qualidade de vida quotidiana e na sexualidade^{57,58}. Estima-se que em 100.000 utilizadoras de contraceção hormonal combinada em condições de vida real e após um ano de utilização, 33 vão ter uma trombose venosa, 19 um acidente vascular cerebral e 7 um enfarte do miocárdio^{57,58}.

Pelos riscos associados aos contraceptivos hormonais combinados, em mulheres com múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares (obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial) e/ou com doença cardiovascular, poderá ser utilizada contraceção não hormonal (dispositivo intrauterino de cobre e métodos naturais e de barreira) ou contraceção hormonal só com progestativo^{57,58}. O uso de contraceção hormonal combinada deve ser ponderado em função da doença e do risco de gravidez não planeada e não aceitação de outro método de contraceção, devendo a decisão final considerar os critérios de elegibilidade para o uso de contraceção elaborados pela Organização Mundial de Saúde e adotados pelas sociedades científicas nacionais e internacionais^{57,58,66}. Os métodos naturais e de barreira devem ser ponderados em função da sua menor eficácia e risco de uma gravidez não planeada^{57,58}. A consulta de planeamento familiar deve constituir uma oportunidade para promover estilos de vida saudáveis e identificar fatores de risco de doença cardiovascular, orientando para uma intervenção terapêutica/prevenção precoce. A escolha contraceptiva deve ser da utente após aconselhamento adequado sobre os riscos e benefícios dos diferentes métodos.

Menopausa

Nessa fase, a redução drástica da produção de estrogénios, que na mulher têm várias ações cardioprotetoras, condiciona um conjunto de alterações importantes^{39,67}. Ocorrem alterações da composição corporal, com aumento de gordura visceral (obesidade central) e consequente libertação de adipocinas deletérias e citocinas inflamatórias³⁹. O desenvolvimento de um estado inflamatório crónico, associado a aumento de *stress* oxidativo, favorece o aparecimento de resistência à insulina³⁹. É também relevante o desenvolvimento de doenças autoimunes, reumáticas e endócrinas com inflamação crónica sistémica que contribuem também para a ocorrência de maior risco cardiovascular^{39,67}. Ocorrem igualmente alterações do perfil lipídico, com aumentos de colesterol-LDL da ordem dos 10-15%, bem como aumentos de triglicéridos e reduções de colesterol-HDL^{39,67}. Destacam-se em particular as alterações da função vascular, aumento de inflamação sistémica, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático e redução da vasodilatação dependente do óxido nítrico

(com consequente disfunção endotelial)^{39,67}. Os estrogénios têm um papel vasodilatador no endotélio normal, mas com o desenvolvimento do processo aterosclerótico o seu efeito inverte-se^{39,67}. A menopausa e a redução dos níveis de estrogénios estão associadas a alterações importantes dos estilos de vida, com alterações dos comportamentos alimentares (hiperfagia), redução do gasto energético e obesidade. Essa última associa-se a depressão, criando um ciclo vicioso com aumento do consumo alimentar, redução de atividade física e perturbações do sono e também redução do metabolismo³⁹.

A terapêutica hormonal da menopausa tem sido um tema muito controverso, desde os primeiros resultados publicados do *Women's Health Initiative Study*, há cerca de 20 anos⁶⁸. Com efeito, esse estudo mostrou que uma terapêutica combinada de estrogénios conjugados equinos e acetato de medroxiprogesterona aumentava o risco de eventos cardíacos isquémicos, mas numa análise a longo prazo esses resultados não foram significativos^{68,69}. Várias meta-análises e registos subsequentes vieram mostrar que quando iniciada essa terapêutica antes dos 60 anos e durante os primeiros 10 anos de menopausa regista-se uma redução de até 50% no risco de enfarte do miocárdio e morte cardíaca⁷⁰. Os mecanismos associados a esse benefício, especialmente para as formas transdérmicas, consistem na melhoria da sensibilidade à insulina, melhoria do perfil lipídico e da obesidade, melhoria da pressão arterial, efeito vasodilatador direto e efeito anti-inflamatório^{39,70}. Devem ser, contudo, utilizadas formulações mais recentes, como o estradiol transdérmico ou vaginal combinado com progestagénios não androgénicos (como a progesterona micronizada), para minorar a ocorrência de cancro da mama ou do endométrio também associado a essa terapêutica³⁹. As formas orais de estrogénios estão também associadas a um risco aumentado de tromboembolismo venoso³⁹.

Resumindo, a terapêutica hormonal da menopausa não está indicada para prevenção de doença cardiovascular. Apresenta, contudo, um baixo risco cardiovascular e risco/benefício favorável em mulheres com menos de 60 anos, sintomáticas e nos primeiros 10 anos após a menopausa. Em mulheres com risco cardiovascular moderado e sintomatologia vasomotora, sugere-se o estradiol transdérmico em baixa dose (< 50 µg) como tratamento de primeira linha, isolado (no caso de histerectomia prévia), ou associado à progesterona micronizada. Não está recomendada a utilização de terapêutica hormonal da menopausa em doentes com risco cardiovascular elevado ou que já tiveram um evento cardiovascular. Nestes casos, as alternativas não hormonais são a opção de primeira linha³⁹.

A *insuficiência ovárica prematura*, definida como perda da função ovárica antes dos 40 anos, associa-se não apenas a osteoporose prematura, mas também a um risco cardiovascular aumentado. O maior estudo publicado até à data, envolvendo dados de mais de 300.000 mulheres, revelou que doentes com insuficiência ovárica prematura apresentam um risco superior de doença cardiovascular (*hazard ratio* 1,55), com um aumento de 3% do risco cardiovascular por cada ano a menos na idade de menopausa⁷¹. Outro estudo muito recente confirmou que as mulheres com antecedentes de menopausa precoce têm um risco aumentado de insuficiência cardíaca (*hazard ratio* 1,33) e de fibrilhação auricular

(*hazard ratio* 1,09), e esse risco é crescente quando mais precoce a menopausa⁷². Efetivamente, a menopausa, como acima exposto, condiciona alterações no perfil lipídico, composição corporal, pressão arterial, sensibilidade à insulina, função endotelial, risco de síndrome metabólica e aumento de marcadores inflamatórios. Quanto mais precocemente ocorrer, condiciona o desenvolvimento precoce de vários fatores de risco cardiovascular^{39,71}. Também o risco de desenvolver diabetes é 12% superior comparativamente com mulheres com menopausa na idade habitual^{39,71}. Assim, está recomendado um início precoce de terapêutica hormonal da menopausa e a sua manutenção até à idade média da menopausa, para prevenção da doença cardiovascular, bem como do risco de fraturas. Essa terapêutica mantida até à idade média da menopausa não está associada a aumento de risco de cancro da mama.

Cardio-oncologia

Os avanços no tratamento da patologia oncológica permitiram melhorias substanciais na sobrevivência desses doentes, mas também um aumento de incidência de efeitos adversos do tratamento, sendo os efeitos cardiovasculares um dos mais frequentes, quer por cardiotoxicidade direta ou por aceleração do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Por esse motivo, é importante realizar uma avaliação basal do risco de toxicidade cardiovascular por avaliação clínica e testes complementares^{73,74}. Em todas as situações, deve ser promovida a adoção de estilos de vida saudáveis, independentemente do risco e tratando os fatores de risco cardiovasculares e as doenças cardiovasculares pré-existentes, segundo as recomendações internacionais⁷⁴. Em função do risco de cardiotoxicidade, deve ser estabelecido um plano de seguimento, mais ou menos apertado, incluindo a longo prazo⁷⁴. Podem ocorrer várias formas de cardiotoxicidade, sendo mais frequente a disfunção ventricular esquerda/insuficiência cardíaca, mas podendo também ocorrer doença coronária, doença valvular, arritmias, hipertensão arterial, doença tromboembólica, doença vascular periférica/cerebrovascular, hipertensão pulmonar e complicações pericárdicas⁷³. A neoplasia da mama, predominante nas mulheres, bem como algumas neoplasias do foro ginecológico (ovário e útero), têm uma particular relevância. A quimioterapia no tratamento da neoplasia da mama utiliza preferencialmente as antraciclina, que são particularmente cardiotoxícas, com incidência de disfunção ventricular esquerda em até 10% dos casos, particularmente em mulheres com mais de 65 anos, e algumas com apresentação tardia, que pode ir até aos 10 anos após tratamento⁷³. Esse efeito é ainda amplificado pela utilização concomitante com outros fármacos, como o docetaxel, ciclofosfamida ou fármacos anti-HER2 como o trastuzumab⁷³. A radioterapia torácica é outro fator que pode agravar a ocorrência de efeitos adversos cardíacos. No entanto, as técnicas de radioterapia têm vindo a progredir muito nos últimos anos, permitindo minimizar a dose média cardíaca administrada, localizando de forma mais precisa a área de tratamento, embora não seja possível evitar por completo o atingimento cardíaco em algumas situações oncológicas⁷⁴. Por esse motivo, as mulheres com neoplasias e tratadas com fármacos cardiotoxícos ou radioterapia torácica devem ter

uma vigilância cardiológica regular, sobretudo por equipas especializadas em cardio-oncologia^{73,74}.

Representatividade nos ensaios clínicos

Adicionalmente a esses aspetos, não menos importante, a maioria dos ensaios clínicos publicados nas últimas décadas inclui poucas mulheres ou é omissa no que diz respeito à análise do impacto do sexo, pelo que as conclusões e as orientações delas decorrentes sofrem de viés no que respeita ao diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares na mulher³.

Numa análise da participação de mulheres em ensaios clínicos da área cardiovascular na última década, analisando 740 ensaios clínicos com mais de 850.000 participantes, apenas 38,2% foram mulheres⁷⁵. A razão mediana mulheres/homens foi de 0,51, variando muito em função do grupo etário (1,02 para ≤ 55 anos *versus* 0,40 no grupo acima dos 60 anos), tipo de intervenção (0,44 para ensaios com procedimentos *versus* 0,78 para ensaios com intervenções nos estilos de vida), tipo de doença (0,34 nas síndromes coronárias agudas *versus* 3,20 na hipertensão pulmonar), dimensão do ensaio (0,56 nos mais pequenos *versus* 0,49 nos maiores). Contudo, tem-se verificado alguma melhoria nos ensaios na área do acidente vascular cerebral e da insuficiência cardíaca⁷⁵.

Um exemplo na intervenção é o do estudo de intervenção percutânea da válvula mitral com clip mitral, com apenas 25-35% de participantes do sexo feminino, que sugere que a melhoria da sobrevida após terapêutica poderá ser atenuada no sexo feminino^{33,76}. Essa baixa representatividade traduz-se em pouca assertividade na extrapolação dos resultados dessa terapêutica para o sexo feminino, por isso é necessária uma maior inclusão de mulheres nos ensaios clínicos permitindo uma análise específica sobre as diferenças nas respostas à intervenção.

Por esse motivo, devem ser desenvolvidas estratégias efetivas que permitam melhorar a representatividade feminina nos ensaios clínicos cardiovasculares, considerando também abordagens psicológicas, culturais e específicas de género que sejam práticas e inovadoras^{3,75}. São várias as medidas propostas na literatura, que visam mitigar esse problema^{3,75}. É importante utilizar canais específicos que informem as mulheres da realização desses ensaios e facilitar o acesso aos centros participantes, não apenas pela referência, mas também facilitando várias questões logísticas como o transporte e cuidadores para filhos, por exemplo^{3,75}. Por outro lado, é importante dar toda a informação necessária para que as mulheres se sintam confortáveis com todo o processo relacionado com o ensaio clínico, tendo em conta aspetos tão relevantes como culturais, abordagem de comunicação do investigador, fornecimento de materiais escritos e/ou educacionais^{3,75}. É também importante um desenho de ensaios inovadores para garantir que resultados específicos de sexo possam ser obtidos, tais como pré-especificação de género como um subgrupo de interesse na análise de subgrupos e teste de interações, análise de poder do estudo adequado para garantir que um grande grupo e cada género são incluídos para avaliação estratificada por género^{3,75}.

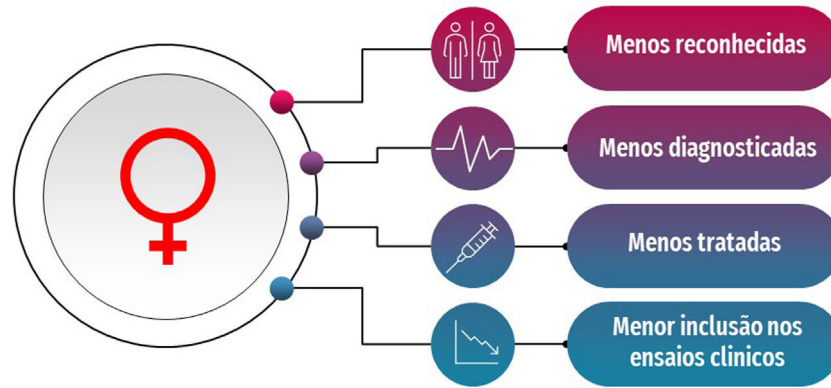


Figura 5 Aspectos globais relativos às doenças cardiovasculares nas mulheres.

Em resumo, podemos considerar que do ponto de vista cardiovascular as mulheres se encontram em desvantagem comparativamente com os homens, pelo que importa tomar medidas que permitam mitigar esse problema (Figura 5).

Recomendações

As recomendações de consenso deste grupo de trabalho encontram-se detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1 Recomendações do Grupo de Trabalho

Todos os momentos de contacto da mulher com as várias especialidades médicas, particularmente a Ginecologia e Obstetrícia e Medicina Geral e Familiar (onde são mais frequentemente seguidas as mulheres mais jovens em idade fértil), devem ser oportunidades para rastreio cardiovascular, por exemplo com medição da tensão arterial e estudo analítico regular com perfil lipídico e glucídico. Essa vigilância é igualmente importante no peri e após a menopausa.

Na avaliação do risco cardiovascular na mulher, para além dos fatores de risco clássicos, é importante incluir avaliação psicossocial e socioeconómica e também uma colheita de informação relativa à história prévia de gravidez, bem como pesquisa de história de doenças do foro ginecológico associadas a risco cardiovascular acrescido.

Nas mulheres com antecedentes de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, deve ser recomendada a vigilância regular da tensão arterial, incluindo a autoavaliação.

Nas mulheres com diabetes gestacional, devem ser realizados testes de rastreio de diabetes, nomeadamente teste de tolerância à glicose, glicémia em jejum e hemoglobina glicosilada, 4-12 semanas após o parto e repetir cada 1-3 anos.

Nas mulheres com síndrome do ovário poliquístico deve ser realizada regularmente avaliação de pressão arterial, teste de tolerância à glicose e perfil lipídico.

A adesão a estilos de vida saudáveis, incluindo dieta e exercício físico regular, cessação tabágica e moderação no consumo de álcool, são fatores importantes, em particular após a menopausa e nas patologias do foro ginecológico/obstétrico associadas a risco cardiovascular aumentado.

A contraceção oral combinada deve ser evitada em mulheres com antecedentes de trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, doença cardiovascular ou outras doenças vasculares (avaliar segundo os critérios de elegibilidade).

A contraceção oral combinada está contraindicada em mulheres com idade superior a 35 anos e que sejam fumadoras. A presença de obesidade ou dislipidemia grave recomenda também alguma prudência na sua utilização.

Em mulheres com risco cardiovascular elevado pode ser utilizada contraceção com progestativos isolados por via oral, subcutânea, injetável ou intrauterina. É também seguro o uso de contraceção intrauterina não hormonal. Os métodos naturais ou de barreira devem ser ponderados em função da sua menor eficácia e risco de uma gravidez não planeada.

Tabela 1 (Continued)

A terapêutica hormonal da menopausa pode estar recomendada para melhoria de sintomas de menopausa, é necessária uma avaliação criteriosa de riscos/benefícios do ponto de vista cardiovascular e particularmente na escolha do tipo de terapêutica e das doses, bem como a idade de início. Os benefícios cardiovasculares são registados em mulheres com menos de 60 anos e nos primeiros 10 anos após início de menopausa. As formas de estrogénios transdérmicos ou vaginais são também habitualmente mais favoráveis. Não está recomendado o início de terapêutica hormonal sistémica em mulheres assintomáticas.

Deve ser realizada avaliação dos fatores de risco cardiovasculares antes de iniciar terapêutica hormonal da menopausa.

A terapêutica hormonal da menopausa não é recomendada em mulheres com risco cardiovascular elevado e após eventos cardiovasculares.

Nas situações de insuficiência ovárica prematura e menopausa precoce (< 45 anos), devem ser avaliados os fatores de risco cardiovasculares e a terapêutica hormonal da menopausa poderá estar indicada até à idade habitual de menopausa, exceto se contraindicação.

As mulheres com patologia oncológica que tenham recebido tratamentos cardiotoxicos devem fazer uma vigilância regular e a longo prazo dos potenciais efeitos adversos cardíacos.

Devem ser promovidas campanhas para aumento de literacia junto da população geral, em particular das mulheres, salientando o conhecimento da importância do risco cardiovascular, do elevado risco a que podem estar expostas e para a correta identificação dos sintomas e sinais de alarme.

Devem ser promovidas ações de formação para os profissionais de saúde para melhorar os seus conhecimentos sobre as diferenças de apresentação, tratamento e respostas ao tratamento das várias patologias e reforçar a importância das medidas de prevenção, bem como as especificidades de diagnóstico que devem ser seguidas e do tratamento das várias patologias cardíacas.

Promover medidas que permitam melhorar a inclusão de mulheres em ensaios clínicos, tais como maior envolvimento das mulheres como investigadoras, criar critérios de mais inclusivos para as mulheres, remover as barreiras de acesso das mulheres aos estudos e recrutar em locais particularmente frequentados por mulheres.

Conflitos de interesse

Brenda Moura – Speaker/Consulting Fees: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Servier, Novartis, Vifor Pharma.

Cristina Gavina – Speaker/Consultant Fees: AstraZeneca, Bayer, Bial, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ferrer, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Servier.

Natália António – Speaker/Consultant Fees: Biotronik, Microport, Biosense Webster, Tecnimede, Boehringer Ingelheim, Pfizer e Daiichi Sankyo.

Restantes autores não têm conflitos de interesses a declarar.

Afiliações detalhadas dos autores

Ana Teresa Timóteo – Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia do Hospital Santa Marta/Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central; Professora Auxiliar Convidada de Cardiologia da Nova Medical School, Lisboa; Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Cardiologia no biénio 2021-2023; Coordenadora da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Regina Ribeiras – Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia do Hospital Santa Cruz/Centro Hospitalar

Universitário Lisboa Ocidental (Coordenadora da Unidade de Ecocardiografia e Ecocardiografia de Intervenção); Coordenadora do Centro de Doença Valvular do Hospital da Luz Lisboa; Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Cardiologia no biénio 2019-2021; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Rita Calé – Assistente Hospitalar de Cardiologia do Hospital Garcia Orta (Almada). Secretária-Geral da Associação Portuguesa Intervenção Coronária (APIC) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia no biénio 2021-2023; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Brenda Moura – Cardiologista do Hospital Forças Armadas – Pólo do Porto; Assistente da Faculdade de Medicina da Faculdade do Porto; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Ana G. Almeida – Cardiologista do Serviço de Cardiologia, Departamento de Coração e Vasos, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte; Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, CCUL; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Cristina Gavina – Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia, Diretora do Departamento de Medicina e Serviço de Cardiologia do Hospital Pedro Hispano – ULS Matosinhos; Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da

Universidade do Porto; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Sofia Cabral – Cardiologista do Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto; Assistente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Natália António – Cardiologista do Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Fátima Franco – Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Membro da Task Force Mulheres e a Cardiologia da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Rita Ilhão Moreira – Assistente Hospitalar de Cardiologia do Hospital Santa Marta/Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central; Assistente Convidada da Nova Medical School, Lisboa.

Fernanda Gerales – Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Presidente da Secção de Menopausa da Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

Ana Paula Machado – Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário São João; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Fátima Palma – Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central; Assistente Convidada da Nova Medical School, Lisboa; Presidente da Sociedade Portuguesa de Contraceção.

Vera Pires da Silva – Médica de Família da USF Génesis, ACES Loures-Odivelas, ARS LVT, Membro da Direção Nacional da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar; Coordenadora do Grupo de Estudos da Saúde da Mulher da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.

Lino Gonçalves – Diretor do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Professor da ICB-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Referências

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716–99.
2. Instituto Nacional Estatística. Disponível em https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_tema&xpid=INE&tema_cod=1117. Acedido em 15 de maio de 2022.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular diseases commission – reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385–438.
4. Woodward M. Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1165. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16071165>.
5. Leifheit-Limson EC, D’Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients With Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1949–57.
6. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. Ten-Year Differences in Women’s Awareness Related to Coronary Heart

Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e239–48. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000907>.

7. Merz CNB, Andersen H, Sprague E, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women: The Women’s Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:123–32.
8. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005562. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562>.
9. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, et al. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1802–13.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
11. Fiuz M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk – results from the VALSIM-Study. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495–529.
12. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al., An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504–20.
13. Roque D, Ferreira J, Monteiro S, et al. Understanding a woman’s heart: Lessons from 14 177 women with acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2020;39:57–72.
14. Calé R, Sousa L, Pereira H, et al. Primary angioplasty in women: Data from the Portuguese Registry of Interventional Cardiology. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:353–61.
15. Chieffo A, Buchanan GL, Mehili J, et al. Percutaneous coronary and structural interventions in women: a position statement from the EAPCI Women Committee. *EuroIntervention*. 2018;14:e1227–35.
16. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169:843–50.
17. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–367.
18. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108–16.
19. Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815–23.
20. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e523–57. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>.
21. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:450–500.
22. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329–38.

23. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
24. Basso C, Iliceto S, Thiene G, et al. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation*. 2019;140:952–64.
25. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. Sex specific differences in etiology and prognosis in patients with significant tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*. 2021;147:109–15.
26. Tastet L, Kwiecinski J, Pibarot P, et al. Sex related differences in the extent of myocardial fibrosis in patients with aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13:699–711.
27. Voisine M, Hervault M, Shen M, et al. Age, sex, and valve phenotype differences in fibro-calcific remodeling of calcified aortic valve. *J Am Heart Assoc*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.015610>.
28. Capoulade R, Clavel MA, Le Ven F, et al. Impact of left ventricular remodeling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1378–87.
29. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail*. 2019;7:505–15.
30. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al., Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016;9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116>.
31. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33, 214 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1227–45.
32. Tribouilloy C, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Excess mortality and undertreatment of women with severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018816, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.018816>.
33. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307–18.
34. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, et al. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1197–206.
35. Truby LK, O'Connor C, Fiuzat M, et al. Sex differences in quality of life and clinical outcomes in patients with advanced heart failure: insights from the PAL-HF trial. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006134, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006134>.
36. Dewan P, Jackson A, Chan CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B, Solomon SD, McMurray JJV. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:898–901.
37. Linde C, Bongiorni MG, Birgerdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2018;20, doi.org/10.1093/europace/euy067.
38. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124:1527–36.
39. Maas A, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967–84.
40. Wagner MM, Beshay MM, Rooijackers S, et al. Increased cardiovascular disease risk in women with a history of recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:1192–9.
41. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GC, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2013;99:1636–44.
42. Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, et al. Preterm Delivery and Maternal Cardiovascular Disease in Young and Middle-Aged Adult Women – Nurses Health Study II. *Circulation*. 2017;135:578–89.
43. Auger N, Potter BJ, He S, et al. Maternal cardiovascular disease 3 decades after preterm birth: longitudinal cohort study of pregnancy vascular disorders. *Hypertension*. 2020;75:788–95.
44. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, et al. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:285–97.
45. Wu P, Hatthothuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003497, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>.
46. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.015>.
47. Gammill HS, Chettier R, Brewer A, et al. Cardiomyopathy and preeclampsia. *Circulation*. 2018;138:2359–66.
48. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk – new paradigms. *Int J Cardiol*. 2019;286:190–7.
49. Ramlakhan K, Malhamé I, Marelli A, et al. Hypertensive disorders of pregnant women with heart disease: the ESC EORP ROPAC Registry. *Eur Heart J*. 2022;38:3749–61.
50. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62:905–14.
51. Xie W, Wang Y, Xiao S, et al. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070244>.
52. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337.
53. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al., Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:827–43.
54. Davies MB, Aranzzy Z, McNamara DM, et al. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:207–21.
55. Ramezani-Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, et al. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:12–23.
56. Marchandot B, Curtiaud A, Matsushita K, et al. Endometriosis and cardiovascular disease. *Eur Heart J Open*. 2022;2:oeac001, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjopen/oeac001>.
57. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use – 5th Edition. 2015. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>. Acedido em 21 de outubro de 2022.
58. Consensos sobre contraceção 2020. Sociedade Portuguesa de Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina de Reprodução. Disponível em https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_27Nov_Final_web_versao.livro_digital. Acedido em 21 de outubro de 2022.
59. Fruzzetti F, Tremollieres F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol:

- focus on estradiol valerate /dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:400–8.
60. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94:328–39.
 61. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2015;20:463–75.
 62. Pomp ER, Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139:289–96.
 63. Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology.* 2001;12:456–60.
 64. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016;353, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2002>.
 65. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:2257–66.
 66. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 206: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e128-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000003072.
 67. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2366–73.
 68. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–33.
 69. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310:1353–68.
 70. Salpeter SR, Walsh J, Greyber E, Salpeter E. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21:363–6.
 71. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health.* 2019;4:e553–64, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0).
 72. Shin J, Han K, Jung JH, et al. Age at menopause and risk of heart failure and atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2022;43:4148–57.
 73. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:9–42.
 74. Lyon A, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al., 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
 75. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, et al. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 2020;141:540–8.
 76. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297–306.