

**Marcos reprodutivos ao longo da vida e risco de doença cardiovascular na mulher**

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

**Palavras chave:** Risco de doença cardiovascular; duração da vida reprodutiva; resultados adversos da gravidez; menopausa; estrogénio

**CONTACT**

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA; [castuenkel@health.ucsd.edu](mailto:castuenkel@health.ucsd.edu)

## **RESUMO**

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte na mulher nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Para além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, foram reconhecidos vários marcadores reprodutivos. O objetivo deste Livro Branco, publicado pela Sociedade Internacional de Menopausa em conjunto com o Dia Mundial da Menopausa 2023, é destacar os marcadores reprodutivos femininos que influenciam o potencial risco cardiovascular e rever as recomendações para minimizar esse risco. Os principais marcadores discutidos relacionam-se com a regularidade menstrual, os resultados adversos da gravidez, os tratamentos do cancro da mama e a menopausa. Cada uma destas categorias tem uma série de permutações que, em estudos observacionais, demonstraram estar associadas a riscos cardiovasculares acrescidos. Nos cuidados clínicos atuais, o reconhecimento destes marcadores reprodutivos tem sido encorajado para que os doentes possam ser informados e motivados a participar na prevenção primária das doenças cardiovasculares numa fase precoce do seu percurso de vida, em vez de o fazer retrospectivamente mais tarde. As opções de cuidados especificamente orientados com equipas especializadas destinam-se a aumentar o sucesso na identificação do risco, no rastreio e na eventual deteção de DCV e, de forma ótima, na prevenção primária ou secundária da DCV. A promoção da saúde cardiovascular das mulheres tem efeitos a longo prazo para elas próprias, para as suas famílias e para a sua descendência. É altura de fazer da saúde cardiovascular das mulheres uma prioridade.

## **Introdução**

Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, as doenças cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de morte das mulheres nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. De acordo com a Federação Mundial do Coração (WHF), as DCV, incluindo as doenças cardíacas e os acidentes vasculares cerebrais, são as doenças não transmissíveis mais comuns a nível mundial, responsáveis por cerca de 20,5 milhões de mortes, das quais mais de três quartos ocorrem em países de baixo e médio rendimento<sup>1</sup>. As doenças cardiovasculares são responsáveis por 35% das mortes de mulheres todos os anos - mais de 13 vezes a taxa de cancro da mama e mais do que todos os cancros juntos<sup>2</sup>.

Em 2021, a Comissão Lancet Women and Cardiovascular Disease estabeleceu a tarefa de reduzir o fardo global da DCV nas mulheres até 2030<sup>3</sup>. Esta equipa internacional salientou que "as doenças cardiovasculares continuam a ser pouco estudadas, pouco reconhecidas, subdiagnosticadas e subtratadas". Um dos seus objetivos era despertar a consciência global para as disparidades relacionadas com o sexo e o género na DCV<sup>3</sup>

No ano seguinte, a American Heart Association (AHA) lançou um apelo à ação para aumentar a sensibilização para a DCV nas mulheres<sup>4</sup>. Uma das principais preocupações de ambos os grupos era o fato de o declínio favorável da mortalidade por DCV observado durante as últimas quatro décadas - incluindo a doença coronária (CHD) e o AVC - estar a desacelerar<sup>3,4</sup>.

## **Necessidade de aumentar a consciencialização**

A perceção do risco, o principal fator associado ao cumprimento das recomendações de prevenção das DCV<sup>5,6</sup>, diminuiu entre as mulheres. Em 2019, em comparação com a década anterior, as mulheres tinham 74% menos probabilidade de identificar a doença cardíaca como uma das principais causas de morte<sup>7</sup>, e duas vezes mais probabilidade (16,5% versus 7,9%) de identificar o cancro da mama versus a doença cardíaca como a principal causa<sup>7</sup>

Os fatores de risco para a DCV nas mulheres podem ser divididos em três categorias: fatores de risco bem estabelecidos, fatores de risco pouco reconhecidos e fatores de risco específicos do sexo<sup>3</sup>. Os fatores de risco bem estabelecidos são mais conhecidos como alvos de terapêuticas médicas e modificações do estilo de vida. Incluem condições médicas - hipertensão, dislipidemia e diabetes - juntamente com questões relacionadas com o estilo de vida - obesidade, dieta pouco saudável, estilo de vida sedentário e tabagismo ou consumo de tabaco. A hipertensão é "o principal

fator de risco global para as doenças cardiovasculares e é o fardo mais substancial e negligenciado para a saúde das mulheres <sup>3</sup>. As mulheres têm um risco mais elevado de enfarte agudo do miocárdio (EAM) associado à hipertensão, dislipidemia e diabetes do que os homens<sup>3</sup>. A obesidade é o fator de risco modificável mais importante para a hipertensão e contribui substancialmente para a mortalidade nas mulheres. Os fatores subestimados incluem fatores de risco psicossociais (depressão e ansiedade); maus tratos e violência entre parceiros íntimos (que induzem stress crónico); estatuto socioeconómico e cultural, raça e pobreza; fraca literacia em matéria de saúde; e fatores de risco ambientais (poluição atmosférica). Nos últimos anos, os fatores de risco específicos do sexo têm sido alvo de atenção. Estes incluem a menopausa prematura, diabetes gestacional, doenças hipertensivas da gravidez, parto prematuro, síndrome dos ovários poliquísticos e doenças inflamatórias e autoimunes sistémicas<sup>3</sup>.

A apresentação da síndrome coronária aguda pode diferir entre homens e mulheres, embora a maioria se apresente com dor ou desconforto torácico típicos<sup>8</sup>. Os sintomas de apresentação nas mulheres podem incluir dor torácica atípica, dispneia, fraqueza, fadiga e indigestão<sup>8</sup>. Num inquérito recente, menos mulheres reconheceram estes sintomas clássicos - dor no peito, dormência, dor na mandíbula ou aperto no peito - como sinais comuns de isquemia miocárdica e ataque cardíaco<sup>7</sup>. A negação do reconhecimento dos sintomas e o atraso na procura e receção de cuidados contribuem para a persistência das disparidades<sup>4</sup>. As disparidades nos cuidados de saúde (em relação aos homens) que existiam na década de 1990 persistem atualmente. Entre os doentes com síndrome coronária aguda (SCA), as mulheres com menos de 65 anos têm menos probabilidades de atingir o tempo porta-balão dentro do objetivo de 90 minutos<sup>4</sup>. As mulheres com a mesma história clínica que os homens tiveram menor probabilidade de serem referenciadas para cateterismo cardíaco<sup>4</sup>. Entre os doentes com enfarte do miocárdio com artérias coronárias obstrutivas, a mortalidade foi maior nas mulheres, especialmente em idades mais jovens<sup>4</sup>. Finalmente, a mortalidade intra-hospitalar foi maior nas mulheres após procedimentos de revascularização<sup>4</sup>. Entre os doentes que se apresentam com AVC isquémico, as mulheres têm menos probabilidades de serem transportadas para o hospital pelos serviços de emergência, menos probabilidades de receberem exames imagiológicos dentro do objetivo de 25 minutos e menos probabilidades de receberem ativador de plasminogénio tecidual dentro do objetivo de 2 horas<sup>4</sup>.

Apesar desta evidência de necessidade, cerca de 20% dos estagiários de medicina pós-graduados referiram não ter formação ou ter formação mínima em conceitos médicos baseados no sexo. A formação clínica deve dar ênfase aos fatores de risco específicos ou que ocorrem predominantemente nas mulheres. É necessária a colaboração interdisciplinar entre médicos especialistas. É necessária investigação, envolvimento da comunidade e defesa de políticas públicas e intervenções legislativas. As campanhas de sensibilização devem acentuar os benefícios abrangentes da prevenção e da otimização da saúde cardiovascular ao longo da vida<sup>4</sup>. Trata-se de ações ambiciosas e exigentes, reconhecidas a nível mundial<sup>3</sup>.

### **Fatores de risco específicos do sexo nas mulheres**

Quando considerado em termos do tempo de vida das mulheres, o início do ataque cardíaco e do AVC ocorre historicamente em idades  $\geq 70$  anos. As décadas anteriores, no entanto, podem ser consideradas uma "janela" de oportunidade para a identificação e intervenção em fatores de risco únicos<sup>9</sup>. Nos últimos 5 anos, o interesse pelas diferenças entre os sexos na DCV aumentou, com a identificação de um número crescente de fatores específicos do sexo para ajudar a reconhecer e avaliar o risco de DCV das mulheres (Quadro 1)<sup>10-17</sup>. Foram estabelecidas ligações genéticas entre as doenças cardiometabólicas e os riscos específicos do sexo<sup>18</sup>. É necessário integrar os fatores de risco específicos das mulheres na avaliação quantitativa do risco ao longo da vida<sup>4</sup>.

Para além dos fatores de risco tradicionais, a WHF reconhece a hipertensão arterial ou a diabetes durante a gravidez e a menopausa como fatores de risco de DCV<sup>2</sup>. A história de pré-eclâmpsia e a menopausa prematura (idade  $< 40$  anos) foram formalmente reconhecidas pela AHA e pelo American College of Cardiology (ACC) como fatores de risco<sup>19</sup>, mas os riscos específicos de cada sexo ainda não foram incorporados em nenhuma calculadora formal de avaliação de risco.

O objetivo deste Livro Branco, publicado pela Sociedade Internacional da Menopausa (IMS) em conjunto com o Dia Mundial da Menopausa 2023, é destacar os marcos reprodutivos femininos em termos de risco cardiovascular potencial e rever as recomendações para minimizar o risco de DCV nas mulheres.

Embora reconhecendo que, tradicionalmente, o Livro Branco da IMS enfatiza questões específicas da transição da menopausa e da pós-menopausa, o foco deste Livro Branco foi selecionado devido à evidência convincente e emergente de que a saúde cardiovascular das mulheres na meia-idade e para além dela reflete eventos reprodutivos ao longo da sua vida. São abordados vários marcos

reprodutivos, incluindo os relacionados com o ciclo menstrual, os resultados adversos da gravidez, os tratamentos do cancro da mama e a menopausa.

### **Regularidade do Ciclo Menstrual**

Em 2006, o American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) emitiu um parecer do comité intitulado "Menstruação nas Meninas e Adolescentes: Usando o Ciclo Menstrual como um Sinal Vital"<sup>20</sup>. A essência era que, assim que as raparigas começassem a menstruar, os médicos deveriam perguntar em todas as consultas o primeiro dia do último período menstrual da doente e o padrão de hemorragia. Ao incluir uma avaliação do ciclo menstrual como um "sinal vital", reforça-se a importância da menstruação na saúde em geral. A identificação de padrões menstruais anómalos na adolescência podem melhorar a identificação precoce de potenciais problemas de saúde na idade adulta. As características do ciclo menstrual relacionadas com o risco cardiovascular incluem a menarca precoce, tardia ou irregular, a síndrome dos ovários poliquísticos e a amenorreia hipotalâmica funcional. Os riscos da contraceção à base de hormonas são considerados<sup>11</sup>

### ***Menarca Precoce***

Praticamente todas as discussões sobre fatores de risco específicos do sexo para DCV incluem a menarca precoce ou prematura, definida por alguns como < 12 anos e por outros como  $\leq 10$ <sup>10-15,17</sup>. No Nurses' Health Study, o risco CV ajustado por multivariáveis para menarca precoce  $\leq 10$  anos foi de 1,22 (1,09-1,36)<sup>21</sup>. Numa revisão geral de 33 estudos, o rácio de risco (HR) para doença cardiovascular composta foi de 1,15 (intervalo de confiança de 95% (IC) 1,02-1,28)<sup>22</sup> (Tabela 2). A menarca precoce está associada ao desenvolvimento da síndrome metabólica e ao aumento do índice de massa corporal (IMC) e da adiposidade visceral<sup>15</sup>.

### ***Irregularidade do ciclo Menstrual***

O Nurses' Health Study demonstrou que a irregularidade do ciclo menstrual ao longo da vida reprodutiva está associada à mortalidade prematura (< 70 anos)<sup>23</sup>. Em mais de 24 anos de acompanhamento, 79 505 mulheres na pré-menopausa sem DCV, cancro ou diabetes mellitus referiram a duração e a regularidade dos ciclos menstruais. Os resultados incluíram mortalidade prematura ( $\leq 70$  anos) por todas as causas e por causas específicas. As mulheres cujo ciclo era sempre irregular ou ausente apresentavam um risco acrescido de morte prematura (< 70 anos) devido a DCV e cancro. Com irregularidade menstrual ou ausência relatada nas idades 14-17, em modelos multivariados o risco de morte prematura foi aumentado (risco relativo (RR) 1,22; p =

0,006); para a irregularidade menstrual entre os 18 e os 22 anos, o risco aumentou ainda mais (RR 1,39;  $p = 0,004$ ); e para a irregularidade menstrual entre os 29 e os 46 anos, ocorreu o maior risco de morte prematura (RR 1,50;  $p = 0,001$ )<sup>23</sup>. O aumento significativo do risco de mortalidade prematura persistiu após o ajuste para IMC, atividade física, fatores de estilo de vida e exclusão de mulheres com hirsutismo e sinais claros de síndrome dos ovários poliquísticos (SOP)<sup>23</sup>.

### ***Síndrome de ovário poliquístico***

O potencial de risco cardiovascular nas mulheres com SOP reflete o desenvolvimento frequente da síndrome metabólica e dos seus componentes (hiperandrogenismo, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão) com evidência de DCV subclínica e clínica<sup>24</sup>. Numa meta-análise de estudos de coorte, a taxa de ocorrência de doença cardíaca isquêmica foi de 2,77 (intervalo de confiança de 95% (IC) 2,12-3,61)<sup>25</sup>. No entanto, um workshop do National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de 2021 concluiu que a evidência de associações independentes entre SOP e DCV era inconclusiva<sup>26</sup>. Em contraste, as Diretrizes Internacionais para a Gestão do SOP de 2023 recomendam que a SOP deva ser incluída como um fator de risco de DCV nas ferramentas de avaliação de risco, que as mulheres com SOP devam ser consideradas como tendo um risco acrescido de DCV e, potencialmente, de mortalidade CV, e que devem ser avaliadas quanto aos fatores de risco de DCV. Deve ser dada prioridade às estratégias preventivas<sup>27</sup>.

### ***Amenorreia hipotalâmica funcional***

É incerto se a amenorreia hipotalâmica funcional (AFA), um espectro de perturbações clínicas - privação calórica extrema (anorexia nervosa), gasto energético excessivo (a tríade atlética) ou amenorreia induzida pelo stress - está associada a um maior risco de DCV<sup>28,29</sup>. Modelos primatas de amenorreia induzida pelo stress demonstraram uma vasomotricidade coronária anormal e aterosclerose prematura<sup>30</sup>. O estudo Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) registou disfunção endotelial em mulheres com FHA<sup>31</sup>. São necessários mais estudos para confirmar o risco de DCV a longo prazo.

### ***Contraceção hormonal***

A associação precoce dos contraceptivos orais (CO) com o aumento do risco de DCV a curto prazo (trombose, AVC e doença cardíaca isquêmica) resultou de doses mais elevadas de etinilestradiol do que as atualmente prescritas ( $< 35 \mu\text{g}$  e, frequentemente,  $< 20 \mu\text{g}$ )<sup>15</sup>. Numa análise recente do UK Biobank, o aumento do risco de AVC (HR 2,49; IC 95% 1,44-4,30) foi observado

principalmente durante o primeiro ano de utilização<sup>32</sup>. As recomendações para evitar os CO incluem as mulheres que fumam e têm mais de 35 anos de idade, ou que têm hipertensão não controlada ou trombofilia<sup>15</sup>. As mulheres com enxaqueca têm um risco acrescido de AVC com os CO; as mulheres com dislipidemia têm um risco acrescido de enfarte e AVC<sup>22</sup>.

As mulheres com antecedentes de hipertensão arterial durante a gravidez que utilizaram COC apresentaram um risco mais elevado de enfarte do miocárdio e tromboembolismo venoso (TEV) do que as utilizadoras de COC que não partilhavam esses antecedentes<sup>33</sup>. Para as mulheres com DCV ou com um risco elevado de DCV de base, são preferíveis as opções de contraceptivos reversíveis de longa duração e de progestativos isolados<sup>14</sup>. Os progestativos podem ter efeitos independentes na saúde vascular<sup>34</sup>. O risco de trombose parece ser menor com os COC que contêm norgestrel ou levonorgestrel em comparação com os que contêm desogestrel ou gestodeno; o risco pode ainda ser maior com a drospirenona<sup>35</sup>. A questão de saber se os COCs conferem riscos de DCV a longo prazo ou possíveis benefícios merece um estudo adicional<sup>36</sup>.

### **Infertilidade**

Num estudo de coorte prospetivo do Nurses' Health Study II (n = 103 729), 27,6% dos participantes referiram infertilidade<sup>37</sup>. As participantes com um historial de infertilidade apresentaram um maior risco de doença coronária (HR 1,13; IC 95% 1,01-1,26), particularmente quando a infertilidade ocorria numa idade mais precoce ( $\leq 25$  anos) (HR 1,26; IC 95% 1,09-1,46). As causas de infertilidade foram predominantemente distúrbios ovulatórios (HR 1,28; IC 95% 1,05-1,55) ou endometriose (HR 1,42; IC 95% 1,09-1,85). Não foi especificado se as mulheres tinham SOP ou reserva ovárica comprometida, nem se faziam medicamentos para indução da ovulação ou a presença de inflamação. Num acompanhamento prospetivo da Women's Health Initiative (WHI), uma história de infertilidade na linha de base foi associada a um risco acrescido de insuficiência cardíaca, especificamente, com fração de ejeção preservada (HR 1,27; p = 0,002)<sup>38</sup>. Isto ocorreu independentemente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais. De notar que foram registadas complicações cardiovasculares periparto (pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca, arritmias, acidente vascular cerebral, edema pulmonar e tromboembolismo venoso) quando a gravidez foi obtida através de técnicas de procriação medicamente assistidas<sup>39</sup>.



### **Maus desfechos obstétricos**

Em 2018, o ACOG e a direção da AHA promoveram a colaboração na identificação do risco e na redução da DCV nas mulheres<sup>40</sup>. Os resultados adversos da gravidez (APOs) - pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, pequeno para a idade gestacional, baixo peso à nascença, atraso de crescimento e parto prematuro - são mais comuns em mulheres com fatores de risco pré-gravidez - hipertensão, intolerância à glicose, hiperlipidemia e obesidade. Todas as APOs são um presságio de futuras DCV<sup>41</sup>. Uma revisão geral examinou a associação entre fatores reprodutivos em mulheres jovens e a subsequente DCV<sup>22</sup>. A revisão incluiu 24 meta-análises e oito revisões sistemáticas com um seguimento médio das pacientes de 8-10 anos, e avaliou a associação entre fatores relacionados com a fertilidade e resultados adversos da gravidez e futuros eventos de DCV (resultados compostos de DCV, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca).

As mulheres com pré-eclâmpsia recorrente registaram o risco mais elevado - um aumento de 3 vezes na insuficiência cardíaca congestiva. A pré-eclâmpsia foi associada a um risco 2 vezes maior de resultados CV complexos, incluindo doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral. A hipertensão gestacional, o descolamento da placenta e o aborto espontâneo recorrente foram associados a um risco 1,5-1,9 vezes superior. A menarca precoce, o parto prematuro e a SOP aumentaram o risco em menos de 1,5 vezes. Noutra análise, uma doença hipertensiva na primeira gravidez foi associada a um aumento significativo do risco de DCV (CHD ou AVC) (HR 1,6)<sup>42</sup>. Ao comparar pré-eclâmpsia vs. hipertensão gestacional, a pré-eclâmpsia foi associada a um risco 2,2 vezes maior de CHD, enquanto a hipertensão gestacional foi associada a um risco 1,6 vezes maior de AVC<sup>42</sup>. Os potenciais mecanismos fisiológicos que ligam as perturbações hipertensivas da gravidez às DCV incluem a disfunção endotelial e a inflamação<sup>14</sup>. Uma análise randomizada mendeliana concluiu que qualquer perturbação hipertensiva da gravidez estava associada a doença coronária e acidente vascular cerebral isquémico<sup>43</sup>. Para avaliar melhor a extensão dos riscos durante a gravidez, o ciclo de vida intergeracional foi recentemente destacado, chamando a atenção para os efeitos interpretativos da experiência da mãe sobre o feto<sup>44</sup>.

Uma análise dos registos nacionais de saúde dinamarqueses revelou que os bebés nascidos de mães com perturbações hipertensivas da gravidez apresentavam um risco acrescido de diabetes<sup>45</sup>. O historial de resultados adversos na gravidez representa um desafio especial. Reconhecendo a

necessidade de colaboração entre cardiologistas e obstetras para promover a identificação do risco e a redução da DCV<sup>40</sup>, foi proposta uma ênfase no aconselhamento pré-gravidez, na monitorização durante a gravidez, no planeamento cuidadoso do parto e no acompanhamento pós-parto prolongado com cuidados multidisciplinares adequados<sup>44,46-49</sup>. Nos EUA, onde as taxas de mortalidade materna se encontram entre as mais elevadas dos países desenvolvidos, alguns centros académicos criaram unidades de cardio-obstétricas para facilitar estes objectivos<sup>46</sup>, uma medida aprovada pela Comissão Lancet<sup>3</sup>.

### **Cancro da mama**

O cancro da mama e a DCV partilham fatores de risco: idade, dieta, história familiar, consumo de álcool, substituição hormonal, obesidade/sobrepeso, atividade física e consumo de tabaco<sup>50</sup>. Embora o cancro da mama não seja um marco reprodutivo, por si só, o tratamento perturba frequentemente a função reprodutiva e compromete a produção de hormonas ováricas.

O campo da cardio-oncologia surgiu com o avanço da consciência clínica das implicações cardiovasculares a longo prazo do próprio cancro e dos tratamentos do cancro. Numa coorte do registo de cancro Surveillance, Epidemiology, and End Results, que incluía mulheres com tratamento definitivo para cancro da mama localizado e que estavam vivas 5 anos após o diagnóstico inicial, a incidência cumulativa de mortalidade por cancro não relacionado com a mama era quase sete vezes superior à incidência cumulativa de mortalidade por cancro da mama. A DCV foi a causa mais comum, afetando 30%<sup>51</sup>.

Na perspetiva dos tratamentos oncológicos - quimioterapia, radioterapia e terapêutica endócrina - cada um deles afeta de forma diferente o risco CV. A quimioterapia contribui para a insuficiência ovárica iatrogénica, enquanto agentes como as antraciclinas e o trastuzumab contribuem diretamente para a lesão CV, aumentando o risco de insuficiência cardíaca congestiva<sup>50</sup>. A radioterapia (RT) da parede torácica aumenta a doença cardíaca isquémica, a lesão valvular e pericárdica e a cardiomiopatia<sup>11,50,52,53</sup>. No estudo Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) de mulheres jovens (< 55 anos) com cancro da mama, a radioterapia do lado esquerdo foi associada a um aumento significativo de 2,5 vezes nos eventos de DCV em comparação com a radioterapia do lado direito<sup>54</sup>. Noutro estudo, a insuficiência cardíaca e a fibrilhação auricular/flutter foram comuns no espaço de uma década após a irradiação<sup>55</sup>. Num estudo de 5 anos realizado no Reino Unido, que comparou as taxas de eventos CV após o início

da terapêutica endócrina (inibidores da aromatase (IA) versus tamoxifeno), a taxa de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral foi semelhante entre os tratamentos, ao passo que a taxa de insuficiência cardíaca aumentou significativamente em 86% e a mortalidade CV em 50% com os IA versus tamoxifeno<sup>52</sup>.

Numa análise separada, os eventos trombóticos dominaram os riscos CV com as terapêuticas com moduladores seletivos dos recetores de estrogénio, ao passo que, com os IA, prevaleceram a síndrome metabólica, a hipertensão e a dislipidemia, e as taxas de eventos CV aumentaram<sup>56</sup>.

Em resumo, para as mulheres em tratamento do cancro da mama, o rastreio e a identificação dos fatores de risco de DCV e a promoção de comportamentos de vida saudáveis são prioritários. Para as mulheres com antecedentes de cancro da mama tratado, estas medidas devem ser mantidas. O encaminhamento para avaliação cardíaca pode ser adequado para monitorizar a função cardíaca, dependendo dos tratamentos específicos, da evolução dos sintomas e da apresentação clínica, uma medida aprovada pela Comissão Lancet<sup>3,50,53</sup>.

## **Menopausa**

Ao contrário dos marcos reprodutivos acima descritos, que são vividos por algumas pessoas, a menopausa é um acontecimento universal para as pessoas reprodutivamente competentes nascidas com ovários e que vivem o tempo suficiente. A transição da menopausa pode ser considerada como um portal para a segunda metade da vida e, como tal, constitui uma oportunidade para reavaliar o estilo de vida, reconhecer os problemas de saúde atuais e potenciais e encorajar uma abordagem proativa ao bem-estar futuro, particularmente ao bem-estar cardiovascular<sup>57</sup>. As complexidades das alterações cardiometabólicas durante a transição da menopausa foram recentemente abordadas<sup>13,16,58</sup>. Quatro aspetos-chave com potencial para afetar o risco de DCV incluem as alterações cardiometabólicas, os sintomas da menopausa, o tempo de vida reprodutivo e a terapêutica hormonal da menopausa.

### ***Alterações da saúde cardiometabólica***

O aumento da prevalência da síndrome metabólica ocorre durante a transição da menopausa, acompanhado por um aumento da aterosclerose subclínica<sup>16,58</sup>. Clinicamente, ocorre um aumento de peso (devido ao envelhecimento) e uma redistribuição da gordura como obesidade abdominal (devido à menopausa), enquanto o tecido adiposo visceral também aumenta<sup>58</sup>. O aumento da resistência à insulina, a deterioração do perfil lipídico (aumento da lipoproteína de baixa densidade

e dos triglicéridos) e as alterações na composição e no metabolismo do músculo esquelético podem também contribuir para o perfil cardiometabólico adverso associado à transição da menopausa<sup>16,58</sup>.

### ***Sintomas vasomotores***

Entre a infinidade de sintomas da transição da menopausa, o risco cardiovascular está associado a sintomas vasomotores (VMS), perturbações do sono e depressão. As evidências longitudinais prospectivas do Study of Women Across the Nation (SWAN) revelaram pela primeira vez padrões variáveis de sintomas vasomotores ao longo da transição da menopausa<sup>59</sup>. O início precoce dos sintomas motores, quer persistam ou diminuam após a menopausa, foi associado a um aumento da espessura da íntima-medial da carótida<sup>59</sup>. A associação de riscos desfavoráveis de DCV com a VMS de início precoce em mulheres na pré-menopausa foi corroborada<sup>60</sup>. Foi demonstrado que as mulheres com SMV têm uma pior função endotelial, maior calcificação aórtica, maior calcificação da artéria coronária (CAC), maior IMT carotídeo e placa carotídea, redução aguda do controlo vagal cardíaco, maior prevalência de excesso de peso ou obesidade e SMV de início precoce (40-53 anos)<sup>61</sup>. Foram reportadas associações entre os VMS e o risco de DCV em várias coortes, incluindo SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart<sup>61</sup> e o International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium<sup>62</sup>. A ocorrência precoce de VMS está entre os mais fortes preditores de DCV subclínica de muitas co variáveis avaliadas - mais forte do que os fatores de risco de DCV e os níveis de hormonas esteroides sexuais<sup>61</sup>.

Os investigadores do estudo SWAN também identificaram um risco quase duas vezes maior de eventos clínicos de DCV em mulheres que relatam VMS frequentes com duas décadas de duração<sup>63</sup>. A VMS pode estar a emergir como um novo fator de risco de DCV específico das mulheres<sup>63</sup>. As associações com a VMS incluem uma história de perturbações hipertensivas da gravidez e diabetes mellitus gestacional<sup>64,65</sup>. Não se sabe se o tratamento da VMS reduzirá o risco de DCV.

### ***Tempo de vida reprodutiva***

A vida reprodutiva estende-se desde a menarca até à menopausa, com uma duração aproximada de 40 anos. Para as mulheres que entram na menopausa antes dos 40 anos, com uma vida reprodutiva de duração inferior a 30 anos, o risco de DCV aumenta<sup>11</sup>. Uma análise de dados agrupados de 15 estudos observacionais em cinco países, incluindo 301 438 mulheres, identificou um aumento do

risco de DCV em mulheres com menopausa < 40 anos<sup>66</sup>. A taxa de eventos foi de 4,1/1000 pessoas-ano; HR 1,55 (IC 95% 1,38-1,73), consistente com estimativas de outros estudos<sup>22,67,68</sup>. A redução do tempo de vida reprodutiva tem sido associada a riscos acrescidos de doença cardíaca isquêmica<sup>21</sup>, insuficiência cardíaca congestiva<sup>69</sup> e diabetes<sup>70</sup>. A questão de saber se estas associações refletem origens comuns (genéticas, estilo de vida, riscos ambientais) que conduzem ao envelhecimento prematuro ou se são simplesmente atribuíveis à deficiência prematura de estrogénios é um tema de investigação e debate activos<sup>71-73</sup>.

### ***Terapêutica hormonal da menopausa***

Durante a década de 1980, vários estudos observacionais relataram os benefícios da terapêutica com estrogénios nos fatores de risco cardiovascular, nos marcadores do risco CV e nos resultados clínicos das DCV<sup>74</sup>. O ensaio PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention) indicou que os efeitos do estrogénio equino conjugado (CEE) e do acetato de medroxiprogesterona (MPA) ou da progesterona micronizada (MP) nos fatores de risco de DCV variavam entre neutros e benéficos<sup>75</sup>. Ensaio aleatórios controlados subsequentes de terapêutica hormonal incluíram mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 79 anos para avaliar a prevenção secundária (por exemplo, Heart and Estrogen Progestin Replacement Study, HERS)<sup>76</sup> e primária (por exemplo, Women's Health Initiative, WHI)<sup>77,78</sup> de DCV, com resultados decepcionantes. No WHI, os riscos (ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, trombozes venosas e cancro da mama) excederam os benefícios preventivos (redução das fraturas e do cancro do cólon)<sup>78</sup>. Quando os resultados do ensaio de CEE isolado foram comparados com os do ensaio de terapêutica combinada (CEE mais MPA), foram revelados resultados divergentes para eventos cardiovasculares e de cancro da mama (mais eventos com a terapia combinada; menos com CEE isolado)<sup>78</sup>. Outras análises revelaram um benefício em termos de mortalidade para as mulheres mais jovens que tomam CEE isoladamente<sup>79,80</sup>. Uma recente revisão geral que avaliou 60 revisões sistemáticas, 102 meta-análises de ensaios clínicos aleatórios e 38 meta-análises de estudos observacionais, relatou benefícios para a mortalidade por DCV com a terapêutica apenas com estrogénios, mas efeitos adversos da MHT no AVC e na incidência de DCV<sup>81</sup>. As análises estratificadas dos resultados do WHI por década de idade e anos desde a menopausa forneceram uma avaliação mais clinicamente relevante dos riscos e benefícios<sup>77,78</sup>. Dado que as mulheres mais jovens (50-59 anos) têm maior probabilidade de apresentar VMS incómodos, foi tranquilizador o fato de os riscos serem menores do que nas mulheres com idade  $\geq 60$  anos<sup>78</sup>. A maioria dos grupos

de especialistas recomenda uma avaliação por etapas para avaliar a adequação e a segurança das mulheres que estão a equacionar a terapêutica hormonal para alívio dos sintomas<sup>57,82-85</sup>. Isto inclui a revisão das contra-indicações, avaliação padronizada do risco de DCV e cancro da mama, e confirmação do estado do útero. Para as mulheres dispostas a considerar a terapêutica hormonal, a ausência de contra-indicações e os baixos riscos de base de DCV e cancro da mama permitem o espectro completo de opções de terapêutica hormonal. Para as mulheres com risco intermédio de DCV, são preferíveis as terapêuticas com estradiol transdérmico e progesterona micronizada, se necessário para proteção uterina. As formulações transdérmicas de estradiol têm menos efeitos sobre os fatores de coagulação, a pressão arterial, os triglicéridos, a proteína C-reativa e a globulina de ligação às hormonas sexuais e, em doses mais baixas, são preferíveis para as mulheres com risco de TEV, hipertensão, hipertrigliceridemia, obesidade, síndrome metabólica, diabetes e antecedentes de doença da vesícula biliar<sup>57</sup>. No entanto, para as mulheres com elevado risco de DCV, deve ser considerada uma opção não hormonal para o alívio dos sintomas da VMS. A progesterona micronizada oral parece ter poucos ou nenhuns efeitos adversos nos lípidos<sup>75</sup>. Vários estudos observacionais (ESTHER, E3N, Million Women Study) avaliaram o risco de trombose e concluíram que o risco era mais elevado com o MPA do que com outros progestativos<sup>86-88</sup>. A progesterona micronizada e os derivados de pregnano são considerados neutros em relação à trombose<sup>86</sup>.

### **Risco da doença cardiovascular e benefícios da terapêutica hormonal da menopausa**

Qual é a opinião atual sobre o risco de DCV quando se inicia a terapêutica hormonal? Se a idade for < 60 anos ou dentro de 10 anos do início da menopausa, a relação risco-benefício é favorável para o tratamento dos sintomas e redução da perda óssea e fraturas. Se a idade for superior a 60 anos ou mais de 10 anos desde o início da menopausa, foram relatados maiores riscos absolutos de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, trombose e demência<sup>85</sup>. Qual é a opinião atual sobre os benefícios da terapêutica hormonal para as doenças cardiovasculares? Esta questão continua a gerar controvérsia.

### ***A hipótese do timing revisitada***

Em resposta aos resultados negativos dos ensaios de prevenção primária e secundária da doença coronária que incluíram indivíduos, em média, pelo menos uma década mais velhos do que a idade habitual da menopausa, a hipótese do timing, inicialmente proposta por Thomas Clarkson em

resposta aos resultados dos seus estudos com primatas, foi revisitada<sup>89</sup>. Os seus dados sugeriam originalmente que a terapêutica com estrogénios poderia prevenir a doença coronária se iniciada perto da menopausa em mulheres jovens com uma vasculatura saudável no início do tratamento. No WHI, alguns resultados foram consistentes com a hipótese da calendarização. As mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos que receberam apenas estrogénios durante 7,2 anos mostraram uma redução significativa do enfarte do miocárdio, do CAC no final do estudo e taxas reduzidas de revascularização<sup>78</sup>. O Estudo Dinamarquês de Prevenção da Osteoporose (DOPS) foi concebido para avaliar os efeitos da terapêutica hormonal na saúde óssea em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa recente. Um ensaio aberto com uma série de críticas metodológicas, o DOPS relatou que o resultado de segurança CV pré-determinado - uma combinação de morte ou hospitalização por enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca - revelou redução ao fim de 10 anos de tratamento em mulheres a efetuar terapêutica hormonal<sup>90</sup>. Em esforços adicionais para confirmar a hipótese do timing, foram iniciados dois ensaios aleatórios controlados por placebo, utilizando os objetivos secundários de DCV da CAC e da espessura da íntima da carótida. O Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) avaliou dois tipos diferentes de estrogénios, uma dose mais baixa de estrogénios equinos conjugados do que a utilizada no WHI e estradiol transdérmico numa dose semelhante à do CEE 0,625 mg, ambos associados a progesterona micronizada oral. No final do estudo, a progressão da aterosclerose não diferiu nos grupos de terapia hormonal versus placebo<sup>91</sup>. O ensaio Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol (ELITE) avaliou o estradiol oral com progesterona vaginal em mulheres com menos de 6 anos e mais de 10 anos desde a menopausa. Após 5 anos de seguimento, a espessura da íntima-média da carótida não tinha progredido no mesmo grau nas mulheres que iniciaram o estrogénio < 6 anos após a menopausa; a CAC foi semelhante entre os grupos de tratamento<sup>92</sup>. As inconsistências nos resultados dos ensaios podem refletir diferenças nas idades dos sujeitos, no estado de saúde inicial, na dose de estrogénio, na preparação, no modo de administração ou na exposição concomitante a progestativos, e dissuadiram alguns de recomendar o estrogénio para a prevenção de CHD<sup>3,57,85</sup>, enquanto outros<sup>13,82</sup> admitem que a utilização precoce da terapêutica com estrogénios pode proporcionar benefícios vasculares.

As semelhanças entre os ensaios que forneceram evidências em apoio à hipótese do timing incluem a administração de formulações orais de estrogénio em doses equivalentes ou superiores a 0,625 mg de CEE com pouca ou nenhuma exposição a progestativos, por períodos  $\geq 5$  anos, a mulheres

mais jovens (< 60 anos), próximo da menopausa ( $\leq 6$  anos)<sup>74</sup>. Com base nestes resultados, alguns grupos - incluindo a IMS - referem a possibilidade de prevenção primária, apesar de a TH não estar aprovada para esta indicação<sup>82</sup>.

### ***Duração da terapêutica***

Surgem questões relacionadas com a manutenção da terapêutica hormonal à medida que as mulheres envelhecem ou com o reinício da terapêutica hormonal se o EMV voltar a ocorrer após a descontinuação<sup>93</sup>. Infelizmente, a escassez de orientações baseadas em provas relativamente à segurança da interrupção e reinício, ou da continuação da terapêutica por períodos prolongados para as mulheres que iniciaram a terapêutica hormonal na altura da menopausa para alívio dos sintomas de EMV, desafia a capacidade de fazer recomendações firmes.

As declarações de consenso clínico permitem a manutenção da THM em mulheres saudáveis  $\geq 65$  anos sem contra-indicações após uma revisão anual dos riscos e benefícios previstos e reavaliação do estado de saúde individual<sup>57,82-85</sup>. As medidas de bom senso incluem a redução da dose e a consideração de preparações de estrogénio transdérmico versus oral<sup>93</sup>. Se novas considerações de saúde alterarem o perfil de segurança, a mudança para uma terapêutica não hormonal para alívio dos sintomas pode ser a abordagem mais prudente<sup>93</sup>.

### **Considerações para a menopausa precoce ou para a insuficiência ovárica prematura**

Embora os 18 anos de seguimento do WHI não tenham revelado qualquer aumento da mortalidade em qualquer grupo etário<sup>75</sup>, foi considerado um benefício em termos de mortalidade para as mulheres com menopausa precoce decorrente de salpingo-ooforectomia bilateral (BSO). Com CEE isolado (após histerectomia) e BSO aos 50-59 anos, a mortalidade foi reduzida em 32%; e para aquelas com BSO < 45 anos, a mortalidade foi reduzida em 40%<sup>80</sup>. Para as mulheres com insuficiência ovárica prematura (IOP) ou menopausa precoce, as recomendações universais incluem - na ausência de contra-indicações ou de riscos elevados de DCV ou cancro da mama - o início imediato da terapêutica hormonal após o diagnóstico e a sua continuação até à idade prevista para a menopausa natural, altura em que a necessidade de continuar pode ser reavaliada<sup>57,83,85,94-99</sup>. A maioria dos estudos identificou uma associação da IOP com o risco de doença cardiovascular na meia-idade<sup>22,68,100,101</sup>. No Canadian Longitudinal Study on Aging, as mulheres com IOP apresentaram um Framingham Risk Score a 10 anos mais elevado do que as mulheres com menopausa natural na idade prevista, comparável ao das mulheres com menopausa cirúrgica<sup>102</sup>. A



maioria dos estudos, mas não todos, apoia a constatação de um risco elevado de DCV nas mulheres com IOP<sup>103</sup>. Um estudo de randomização mendeliana detetou riscos acrescidos de DCV (fibrilhação auricular, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral) numa idade mais precoce no primeiro parto, número de nados-vivos e idade mais precoce na menarca, e não encontrou qualquer associação com a idade na menopausa<sup>104</sup>. Estes relatórios são provocadores e sublinham a necessidade de mais investigação para estabelecer o risco de DCV e confirmar as recomendações práticas.

### **Prevenção primária de doença cardiovascular**

Nos últimos 5 anos, as recomendações atualizadas para a prevenção primária da DCV nas mulheres acentuam o rastreio dos fatores de risco específicos do sexo<sup>11.105.106</sup>. A adoção de uma perspetiva ao longo da vida, com atenção aos marcos reprodutivos das mulheres, tal como descrito neste Livro Branco da IMS, será benéfica neste momento para os clínicos. No futuro, espera-se que os riscos específicos do sexo sejam incorporados em calculadoras de risco de DCV padronizadas. A monitorização atenta e a modificação precoce de fatores cardiometabólicos reconhecidos são estratégias-chave que irão, pelo menos em parte, atenuar o aumento do risco cardiovascular conferido por estes fatores reprodutivos. Do ponto de vista do estilo de vida (exercício físico, dieta, controlo do peso e cessação do tabagismo), as recomendações para a prevenção são universais. Para além destas medidas, a WHF, que tem como missão dirigir-se a todas as nações/etnias, recomenda também que se evite o álcool e o stress. Do ponto de vista da avaliação e controlo da pressão arterial, da glicemia e do colesterol sanguíneo, as recomendações da WHF são as mesmas que as dos EUA e de outros países desenvolvidos.

Uma estratégia aceite consiste em encorajar cinco comportamentos de saúde (comer melhor, ser mais ativo fisicamente, deixar de fumar, ter um sono saudável e controlar o peso) juntamente com recomendações para controlar três fatores de risco: lípidos no sangue, glicose no sangue e pressão arterial<sup>107</sup>. O conceito de "Saúde Cardiovascular Ideal" inclui a consecução de todos estes objectivos<sup>107</sup>. No entanto, nos EUA, a prevalência da saúde cardiovascular ideal é <1%. O número de pessoas com  $\geq 5$  índices em níveis ideais declina com a idade: para adolescentes, na puberdade, 45%; aos 20-39 anos, pico dos anos férteis, apenas 32%, aos 40-59 anos, transição da menopausa, apenas 11%, e por volta dos  $\geq 60$  anos, quando as manifestações de DCV se apresentam, apenas 4% atingem essa meta<sup>107</sup>. Os benefícios de tentar alcançar uma saúde CV ideal estão bem

estabelecidos. Para além de uma redução acentuada do risco de eventos de DCV e de mortalidade, as provas apoiam uma redução dos riscos de cancro, demência, doença renal terminal e doença pulmonar obstrutiva crónica. Poder-se-ia prever uma melhor função cognitiva e qualidade de vida, um período de saúde mais longo e custos de cuidados de saúde mais baixos<sup>107</sup>.

De uma perspetiva global, continuam a existir desafios importantes para conseguir a prevenção das DCV para todos. É necessário abordar as condições psicológicas, raciais, étnicas, socioeconómicas, geográficas e ambientais que conduzem a disparidades no acesso aos cuidados médicos, aos recursos de promoção da saúde e ao bem-estar cardiovascular<sup>3</sup>. A Comissão Lancet apresentou uma perspetiva geral das condições específicas a ter em conta em determinadas áreas geográficas globais ao identificar e implementar estratégias de prevenção<sup>3</sup>. A sensibilização dos médicos para as diferenças raciais e étnicas nos fatores de risco cardiovascular e nas terapêuticas preventivas no seu país de origem é um passo essencial para a prestação de cuidados eficazes<sup>108</sup>.

As recomendações finais da Comissão Lancet incluem:

- (1) Reduzir a lacuna de conhecimentos através de ensaios clínicos com a potência adequada e de sistemas de vigilância da saúde;
- (2) Aumentar a sensibilização para as doenças cardiovasculares nas mulheres através da educação;
- (3) Combater fatores de risco bem estabelecidos, específicos do sexo e sub-reconhecidos através do rastreio, deteção e intervenção precoce; e
- (4) Reforçar os sistemas de cuidados de saúde e envolver os profissionais de saúde.

## **PONTOS CHAVE**

- Um número significativo de marcos reprodutivos está associado a riscos acrescidos de doença cardiovascular na mulher.
- O desenvolvimento de uma lista de verificação dos períodos reprodutivos que estão associados a um maior risco de DCV ajudaria os médicos a obterem uma história relevante dos seus utentes, a aumentarem a vigilância dos riscos tradicionais de DCV e a recomendarem medidas preventivas adequadas.
- A adoção de indicadores específicos para cada sexo como riscos de DCV incluídos em calculadoras de risco formais aumentaria a sensibilização geral e validaria a sua implementação.

- Prevê-se que a adoção de medidas preventivas numa fase precoce, quando o período reprodutivo é inicialmente identificado, melhore os resultados da DCV.
- O reforço das medidas preventivas em cada consulta clínica aumentará a sensibilização das mulheres para a DCV e incentivará os esforços na prevenção.

***Potencial conflito de interesse***

O autor refere colaborar no Conselho de Monitorização de Dados e Segurança da ICON Clinical Research em nome da Mithra Pharmaceuticals.

O autor é o único responsável pelo conteúdo e redação do artigo.

*Fonte de financiamento* Nula.

## Referências

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. 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 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. 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 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.

11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, 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 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

- Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.  
Erratum in: Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
  21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
  22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963.
  23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
  24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
  25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
  26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
  27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
  28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
  29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec\\_personal](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal). Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. [https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.

38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24):e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a



- nationwide population-based cohort study. *BMC Med.* 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation.* 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
  47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
  48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 14.
  49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
  50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation.* 2019 Aug 27;140(9): e543.

51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American

- Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. 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 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.

68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med*. 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health

- Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine*. 2021;18(8): e1003731.
82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23).
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.

88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.
93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.

100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One.* 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.

108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.



**Tabela 1.** Fatores reprodutivos que contribuem para o risco de doença cardiovascular na mulher.

---

## Ciclo menstrual

Regularidade do ciclo menstrual/irregular

Menarca precoce

Síndrome de ovário poliquístico

Amenorreia hipotalâmica funcional

Contraceção Hormonal

## Infertilidade/tratamento de fertilidade

## Eventos adversos na gravidez

Pré-eclampsia

Hipertensão gestacional

Diabetes gestacional

## Aborto espontâneo

Nado-morto

Descolamento da placenta

Parto pré-termo

Baixo peso à nascença

Pequeno para a idade gestacional

Paridade final ( $< 1$  or  $\geq 5$ )

## Cancro da mama

Quimioterapia

Radioterapia

Terapêutica endócrina

## Menopausa

Síndrome metabólico

Sintomas vasomotores

Encurtamento da vida reprodutiva

Menopausa precoce e insuficiência ovárica prematura

Terapêutica hormonal da menopausa

---

**Table 2. Marcos reprodutivos e risco de doença cardiovascular da mulher**

<b>Aumento de risco</b>	<b>Evento cardiovascular composto</b>	<b>Doença cardíaca isquêmica</b>	<b>AVC</b>	<b>Falência cardíaca</b>
3-vezes	–	–	–	Pré-eclampsia recorrente
2-vezes	Pré-eclampsia, Parto normal, Parto pré-temo	Pré-eclampsia, pré-eclampsia recorrente , parto pré-termo, diabetes gestacional	COCs, pré-eclampsia, pré-eclampsia recorrente	
1.5–1.9-vezes	Hipertensão gestacional, Descolamento da placenta, IOP, diabetes gestacional	COCs, menopausa precoce, IOP, aborto espontâneo recorrente	COCs, Pré-eclampsia, parto pré-termo, diabetes gestacional	
< 1.5-vez	Menarca precoce, PCOS, Menopausa precoce	Contracetivos orais combinados, Pré-eclampsia, parto pré-termo, diabetes gestacional	PCOS	
Redução	Amamentação prolongada			

COCs, contraceptivos orais. combinados; POI, insuficiência ovárica prematura; PCOS, Síndrome de ovário poliquístico

Data taken from Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Table 1, Summary Findings and text<sup>22</sup>

---