



HAS E INSUFICIÊNCIA RENAL EM MULHERES: A EVOLUÇÃO É DIFERENTE DOS HOMENS?

Anna Cristina Stein* **
Renato Eick *
Maria Claudia Irigoyen *****

*Nefrologistas do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia;

** Grupo de Hipertensão do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia

*** Incor-Unidade de Hipertensão

As mulheres na vida adulta apresentam menores níveis pressóricos, menor prevalência para doença renal crônica e menor progressão da doença renal^{1,2}. Os homens apresentam maior incidência de insuficiência renal crônica (IRC) e quando este fator é ajustado para idade e raça observa-se que é aproximadamente 2 vezes menor em mulheres com doença renal hipertensiva e de forma menos intensa na doença renal diabética, glomerulonefrite e doença renal policística¹.

Esta maior proporção de homens mais jovens com IRC terminal é evidente quando observamos os dados de pacientes em diálise no Brasil. Registros do DATASUS no ano de 2006 informam que em todo o país 86.284 pacientes realizaram diálise neste ano, sendo que 39.45% foram mulheres. Este achado é também observado em outras populações étnicas.³

A incidência cumulativa de IRC permanece baixa na mulher durante todo o período reprodutivo e aumenta 10 anos mais tarde³. De toda a forma, sabe-se que as mulheres parecem ter uma vida mais longa que os homens³ e ter algo que as proteja de desenvolver IRC⁴.

A hipertensão arterial sistêmica é uma das causas mais importantes para o desenvolvimento da doença renal^{5,6} e também um importante fator de risco para a progressão de toda a doença cardiovascular na mulher.⁷ Este efeito é tão importante que Wiinber⁸ demonstrou em estudo de monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) que os homens apresentam níveis pressóricos 6 a 10 mmHg mais elevados que as mulheres.

Estudos de MAPA em crianças e adolescentes demonstraram que os níveis pressóricos aumentam em meninas e meninos com a da idade. No entanto, no início da puberdade, os meninos apresentam níveis pressóricos mais elevados do que as meninas. Na idade entre 13 e 15 anos, a pressão sistólica é aproximadamente 4 mmHg mais elevada nos homens, e entre 16 e 18 anos, os meninos apresentam níveis pressóricos entre 10 a 14 mmHg mais elevados que as meninas. Também os níveis pressóricos nos meninos pós-púberes não apresentam um descenso noturno menor que nas meninas⁹.

Na vida adulta, sabe-se que homens apresentam níveis pressóricos mais elevados que as mulheres pré-menopausa.^{10,11} Porém após a menopausa, os níveis pressóricos das mulheres aumentam para valores semelhantes aos dos homens e são maiores em mulheres não hispânicas entre 70-79 anos de idade¹².

A prevalência de IRC, no entanto, não parece apresentar a mesma distribuição em relação à idade. O estudo Pol Nef¹³, publicado recentemente, avaliou a prevalência de albuminúria como marcador inicial da doença renal e mostrou uma diferença interessante entre homens e mulheres quanto ao desenvolvimento desta patologia. Em uma amostra de 2.471 pacientes de uma pequena população polonesa a prevalência de albuminúria, marcador para o desenvolvimento de IRC, aumentou paralelamente conforme a idade dos homens, porém a prevalência de albuminúria nas mulheres foi maior aos 15 anos de idade (11.6% nas mulheres e 6% nos homens da mesma idade), diminuiu após os 30

anos, e aumentou progressivamente após esta idade, em menor velocidade que nos homens. Este aumento de albuminúria nas mulheres não correspondeu a uma piora da função renal, sendo assim possível que fatores protetores, como hormônios femininos possam estar relacionados. O modelo de regressão logística multivariada neste estudo indicou que sexo masculino, noctúria, diabete e hipertensão foram fatores de risco independentes para doença renal.

Apesar de alguns estudos não encontrarem diferença na progressão da doença renal entre homens e mulheres,¹⁴ a maior parte dos trabalhos demonstram uma maior progressão desta doença entre os homens. Não somente a piora da função renal, como também a velocidade de deterioração do rim é maior em homens quando comparados a mulheres da mesma idade^{5,15,16}.

O fato de que os níveis pressóricos em homens jovens serem maiores em relação as mulheres da mesma idade parecem contribuir de forma significativa para a piora da função renal. Tem sido sugerido, (porém não provado), que o estrógeno é responsável pelos menores níveis pressóricos na mulher jovem⁷. Sabe-se, por exemplo, que na gravidez as concentrações de estrógeno e progesterona são 50-100 vezes maiores que as concentrações da mulher não grávida, e que os níveis pressóricos estão drasticamente diminuídos. No entanto, o curso de máxima pressão arterial em mulheres não coincide com a maior concentração hormonal, sugerindo que outros fatores possam influenciar este complexo contexto clínico¹⁷.

Staessen e colaboradores¹⁰ reportaram uma prevalência de hipertensão arterial sistêmica quatro vezes maior em mulheres pós-menopausa em relação a mulheres pré-menopáusicas, porém quando os resultados foram ajustados para idade de índice de massa corporal as mulheres pós-menopausa estiveram ainda 2 vezes mais hipertensas em relação aquelas pré-menopausa. Muitos estudos, no entanto, relacionaram estes fatos ao aumento de peso nesta faixa etária, aumento do uso de álcool e diminuição da atividade física⁷.

Algumas patologias renais específicas apresentam curso relacionado ao sexo. Os homens pioram rapidamente a função renal quando sua doença básica renal é rins policíticos, nefropatia IgA, e glomerulopatia membranosa. Na doença renal diabética, a contribuição do sexo para a progressão desta doença tem sido controversa. Nos pacientes de origem negra, maior numero de mulheres diabéticas desenvolvem nefropatia em relação aos homens,⁶ mas é possível que o aumento da incidência de diabete tipo II nesta mulheres esteja relacionado a obesidade⁷.

A obesidade é um fator de risco intimamente relacionado à hipertensão e à doença renal. Sabe-se que obesidade está associada ao desenvolvimento de proteinúria e alterações cardiovasculares. O excesso de tecido adiposo conduz à ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina bem como da hiperfiltração glomerular e aumento da reabsorção de sódio pelos rins, resultando em um feedback no qual obesidade induz a um decréscimo da função renal e ao desenvolvimento de hipertensão.¹⁸

Por outro lado, as doenças do colágeno como lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica são mais comuns nas mulheres e a presença de hipertensão arterial sistêmica nestas patologias sugere comprometimento renal. Hipertensão renovascular, com fibrodysplasia muscular, é também uma doença que basicamente se apresenta em mulheres jovens. Todas estas patologias devem ser lembradas na mulher jovem, pois a presença de hipertensão e o envolvimento renal diagnosticados antes da gravidez podem ser de grande benefício para a prevenção de complicações maiores, como pré-eclâmpsia e eclâmpsia⁷.

Pouco se tem certeza, no entanto, se a redução hormonal após a menopausa ou outros fatores está relacionados ao aumento dos níveis pressóricos. Sabe-se que na menopausa ocorre uma maior disfunção endotelial¹⁹ e uma maior reação pressórica induzida pelo estresse do que nas mulheres pré menopáusicas^{20, 21}.

Um importante mecanismo proposto é de que os estrógenos diminuiriam os níveis pressóricos através da formação e liberação de substâncias vasoativas. Em um modelo de hipertensão induzida por angiotensina II, Sampson e colaboradores²¹ sugerem que o receptor tipo 2 da angiotensina II é o maior responsável pelo mistério envolvendo as diferenças entre homens e mulheres hipertensos. A infusão de angiotensina II é largamente utilizada como modelo experimental de hipertensão. De fato, a maior parte dos pacientes hipertensos responde a inibidores da angiotensina II e bloqueadores dos receptores da angiotensina I, indicando que hipertensão essencial é primariamente dependente de angiotensina II. Em doses mais elevadas, a infusão de angiotensina II apresenta uma rápida resposta hipertensiva, e a infusão de doses menos elevadas promove um aumento gradual dos níveis pressóricos por um período de dias, resultando em uma baixa resposta pressórica. Devido ao fato de que a maior parte dos estudos é realizada em homens, não se sabe exatamente quais os mecanismos pelos quais a doença hipertensiva é diferente nas mulheres. Este mesmo autor infundindo doses baixas de angiotensina II encontrou em animais uma expressão significativamente mais elevada de mRNA do AT2 em relação aos receptores AT1a e AT1b nos rins e ventrículo esquerdo cardíaco das fêmeas em relação aos machos. Assim, a balança vasodilatação/vasoconstrição é maior nas fêmeas quando comparadas aos machos, parcialmente pela diferença entre os receptores AT2 e AT1. É possível que as diferenças da balança pressórica vasodilatadora/vasopressora entre os diferentes sexos seja secundária ao desbalanço do sistema renina-angiotensina e aconteça devido a diferenças na razão do heptapeptídeo angiotensina 1-7 e angiotensina II²². Esta ação é mediada por vias vasoativas, como bradicininas, óxido nítrico e cGMP²³.

Estudo que avaliou a relação entre vasodilatação do endotélio dependente entre homens e mulheres conforme a idade²⁴, encontrou que nas mulheres pós menopausa existe uma alteração da vasodilatação dependente de acetilcolina, enquanto que o efeito vasodilatador do nitroprussiato de sódio foi igual ao dos homens. Nos homens, no entanto, as alterações de vasodilatação endotelial relativas à acetilcolina iniciaram a declinar já no início da terceira década de vida. Sabe-se que acetilcolina pode ser o gatilho para a vasodilatação endotelial dependente da liberação de óxido nítrico, sugerindo que estrógenos endógenos possam ter um efeito direto na célula endotelial.

O óxido nítrico tem também uma ação importante na regulação da ultrafiltração glomerular pela modulação das células mesangiais e arteríolas aferentes²⁵. Pode também inibir o remodelamento glomerular pela inibição da produção de matriz extracelular pelas células mesangiais, um evento que pode levar à glomerulosclerose e assim à progressão da doença renal²⁶. Alterações no óxido nítrico por sua vez levam a uma alteração chave do tônus vascular. Sua presença na célula mesangial renal e no endotélio é capaz de induzir apoptose, e sua ação afeta os vasos renais e regula a ultrafiltração glomerular. Estas alterações estão de forma importante e intimamente relacionadas

à hipertensão essencial, aterosclerose e insuficiência renal²⁷.

A diminuição do óxido nítrico está relacionada também ao desenvolvimento da albuminúria/proteinúria e parece o principal responsável pela doença glomerular, pois o aumento dos níveis de albumina urinária é um marcador de risco de doença renal e doença cardiovascular²⁸.

Reckelhoff²⁹ estudou a inibição crônica do óxido nítrico em animais e encontrou uma hipertensão sistólica em machos e fêmeas, porém os machos desenvolveram proteinúria crescente. Quando foi realizada orquiectomia foi observada nos machos uma prevenção para o desenvolvimento de proteinúria e por outro lado quando as fêmeas foram submetidas à ooforectomia foi observado o início e progressão de proteinúria. Estes achados ligam de certa forma fatores predisponentes relacionados ao óxido nítrico iguais para o desenvolvimento de hipertensão e doença renal e um possível fator hormonal interferindo de forma agressora ou protetora no desenvolvimento da doença renal.

O estrógeno aumenta a síntese de óxido nítrico e decresce a atividade do sistema renina angiotensina²⁹⁻³¹. Parece também ser responsável pela síntese e atividade de citocinas, fatores de crescimento e hormônios em muitos tecidos renais e não renais. O fator de crescimento beta (TGF β) tem sido implicado em humanos e animais como uma importante citocina fibrogênica que afeta não somente a síntese mas também a degradação da matriz mesangial, além de promover a apoptose^{31, 32, 33}. Em algumas situações, como na rejeição crônica pós-transplante renal o tratamento com estradiol reduz esta citocina e a fibrose do enxerto³⁴.

O sistema renina-angiotensina está intimamente relacionado a vários modelos de doença renal e também a hipertensão arterial sistêmica^{35,36}. As respostas renais à infusão de angiotensina II, um importante vasoconstritor sistêmico foi estudada por Miller e cols. Eles encontraram que nos homens ocorreu uma manutenção da filtração glomerular por uma crescente filtração glomerular, assim aumentado a pressão glomerular capilar. Nas mulheres, no entanto, a filtração glomerular diminuiu, com nenhum aumento dos níveis pressóricos glomerulares. Esta diferença de resposta na hemodinâmica renal dos homens em relação às mulheres estabelece uma interação direta entre os hormônios sexuais e o sistema renina angiotensina. Sabe-se que o estrógeno aumenta o angiotensinogênio, regula para baixo a expressão dos receptores AT1, inibe a síntese do colágeno induzida pela angiotensina II e regula para baixo a atividade da enzima conversora. Sabe-se também que mulheres tratadas com inibidor enzimático apresentam uma mais profunda redução da proteinúria e maior proteção para a progressão da doença renal com relação aos homens³⁷.

O que de fato protege a mulher e deixa os homens mais vulneráveis à piora da função renal na presença de hipertensão arterial sistêmica?

Os hormônios sexuais podem influenciar a evolução da doença renal crônica e da hipertensão arterial através de alterações do sistema renina-angiotensina, alteração do colágeno mesangial e pela disfunção regulatória da síntese de óxido nítrico. É possível que estes achados sejam explicados pelas diferenças de vasodilatação mediadas pelos receptores AT2, pois é especialmente intrigante que a localização destes receptores esteja no cromossomo X. Sabe-se, por exemplo, que em homens caucasianos um polimorfismo funcional do AT2 está associado à hipertensão essencial. Porém ainda não existem trabalhos em relação às mulheres²³.

Futuros estudos são necessários para o total entendimento do diferente desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e doença renal entre os homens e as mulheres. O que é evidente neste momento é que pelo menos em relação a este assunto é melhor ser do sexo feminino que do sexo masculino.

BIBLIOGRAFIA

1. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*. 2001; 161 (9): 1207-16.
2. Hannedouche T, Chauveau P, Kalou F, Albouze G, Lacour B, Jungers P. Factors affecting progression in advanced chronic renal failure. *Clinical nephrology*. 1993; 39(6): 312-20.
3. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008; 74(4): 415-7.
4. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney international*. 1996; 49(3): 800-5.
5. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(4): 661-71.
6. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Advances in renal replacement therapy*. 2003; 10(1): 3-14.
7. August P, Oparil S. Hypertension in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999; 84(6):1862-6.
8. Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens*. 1995; 8(10 Pt 1): 978-86.
9. Battistella P, de Gaudemaris R, Francois G, Lyon A, Gosse P, Zannad F, et al. [Reference values of ambulatory arterial pressure in activity and during the night. Multicenter study of 394 normotensive subjects at rest]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1989; 82(7): 1019-22.
10. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, van Hoof R, Amery A. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hypertens Suppl*. 1990; 8(6): S57-64.
11. Khoury S, Yarows SA, O'Brien TK, Sowers JR. Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting. Effects of age and sex. *Am J Hypertens*. 1992; 5(9): 616-23.
12. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995; 25(3): 305-13.
13. Krol E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S, Szubert R, et al. Early Detection of Chronic Kidney Disease: Results of the PolNef Study. *American journal of nephrology*. 2008; 29(3): 264-73.
14. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res*. 2008; 31(3): 433-41.
15. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJ, Jansen DF, Stolk RP, De Zeeuw D, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney international*. 2008; 74(4): 505-12.
16. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001; 37(5): 1199-208.
17. August P, Lenz T, Ales KL, Druzin ML, Edersheim TG, Hutson JM, et al. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990; 163(5 Pt 1): 1612-21.
18. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(1): 39-48.
19. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996; 28(4): 576-82.
20. Owens JF, Stoney CM, Matthews KA. Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation*. 1993; 88(6): 2794-802.
21. Sampson AK, Moritz KM, Jones ES, Flower RL, Widdop RE, Denton KM. Enhanced angiotensin II type 2 receptor mechanisms mediate decreases in arterial pressure attributable to chronic low-dose angiotensin II in female rats. *Hypertension*. 2008; 52(4): 666-71.
22. Brosnihan KB, Li P, Ganten D, Ferrario CM. Estrogen protects transgenic hypertensive rats by shifting the vasoconstrictor-vasodilator balance of RAS. *The American journal of physiology*. 1997; 273(6 Pt 2): R1908-15.
23. Sandberg K, Ji H. Why can't a woman be more like a man?: Is the angiotensin type 2 receptor to blame or to thank? *Hypertension*. 2008; 52(4): 615-17.
24. Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney international*. 1999; 55(1): 278-85.
25. Blantz RC, Deng A, Lortie M, Munger K, Vallon V, Gabbai FB, et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. *Kidney international*. 2002; 61(3): 782-85.
26. Xiao S, Gillespie DG, Baylis C, Jackson EK, Dubey RK. Effects of estradiol and its metabolites on glomerular endothelial nitric oxide synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension*. 2001; 37(2 Part 2): 645-50.
27. Shaul PW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annual review of physiology*. 2002; 64: 749-74.
28. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Ajani UA. Microalbuminuria and concentrations of antioxidants among US adults. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(2): 248-55.
29. Reckelhoff JF, Hennington BS, Moore AG, Blanchard EJ, Cameron J. Gender differences in the renal nitric oxide (NO) system: dissociation between expression of endothelial NO synthase and renal hemodynamic response to NO synthase inhibition. *Am J Hypertens*. 1998; 11(1 Pt 1): 97-104.
30. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension*. 1999; 33(1 Pt 2): 323-28.
31. Buijn JA, Roos A, de Geus B, de Heer E. Transforming growth factor-beta and the glomerular extracellular matrix in renal pathology. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1994; 123(1): 34-47.
32. Hansch GM, Wagner C, Burger A, Dong W, Staehler G, Stoeck M. Matrix protein synthesis by glomerular mesangial cells in culture: effects of transforming growth factor beta (TGF beta) and platelet-derived growth factor (PDGF) on fibronectin and collagen type IV mRNA. *Journal of cellular physiology*. 1995; 163(3): 451-57.
33. Patel P, Varghese E, Ding G, Fan S, Kapasi A, Reddy K, et al. Transforming growth factor beta induces mesangial cell apoptosis through NO- and p53-dependent and -independent pathways. *J Investig Med*. 2000; 48(6): 403-10.
34. Muller V, Szabo A, Viklicky O, Gaul I, Portl S, Philipp T, et al. Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection. *Kidney international*. 1999;

55(5): 2011-20.

35. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(2): 319-29.

36. Kang AK, Miller JA. Effects of gender on the renin-angiotensin system, blood pressure, and renal function. *Current hypertension reports.* 2002; 4(2): 143-51.

37. Seliger SL, Davis C, Stehman-Breen C. Gender and the progression of renal disease. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2001; 10(2): 219-25.