



INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA MULHER

Diogo Silva Piardi
Luís Beck da Silva
Nadine Clausell

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Nadine Clausell
Serviço de Cardiologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350 - Sala 2061
CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brazil

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) tem se tornado, com o passar dos anos, um problema de saúde pública de grande importância. De acordo com dados americanos, 2,8% dos homens e 2,2% das mulheres acima dos 20 anos são portadores de insuficiência cardíaca, com valores absolutos de mortalidade anual estimados em 122.700 e 161.600, respectivamente (1). Isso coloca a IC como uma doença com maior mortalidade do que o câncer de mama, que possui uma mortalidade relativa aproximadamente 40% menor em 5 anos (2). Outro dado relevante foi exposto em uma análise da coorte de Framingham, que demonstrou um declínio na incidência de IC em mulheres, sendo que esse valor se manteve constante em homens. Isso possivelmente possa ser explicado pela presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), que é mais comum em mulheres com IC. A presença de HAS triplica a chance de IC em mulheres, enquanto em homens ocorre uma duplicação do risco. O tratamento da HAS, portanto, é uma oportunidade para minimizar o risco de IC de maior magnitude em mulheres comparativamente aos homens (3) (4). No entanto, ao analisarmos dados referentes a hospitalizações, observamos que houve um acréscimo no número de internações por IC entre as mulheres, dado que se manteve constante entre homens, no período entre 1990 e 1999 (3).

Além disso, chama a atenção que, mulheres com idade igual ou superior a 40 anos, sem uma história prévia de infarto do miocárdio (IAM), têm uma probabilidade de desenvolvimento de IC igual a 1 em 6 (valor mais elevado que em homens, com probabilidade estimada em 1 em 9), sendo que as portadoras de história prévia de IAM possuem 46% de chances de desenvolvimento de IC em 6 anos, enquanto homens possuem uma probabilidade de 22% (1).

Ao analisarmos esses dados epidemiológicos, podemos inferir que existem algumas diferenças na IC entre a população masculina e a população feminina. O presente artigo visa revisar estas diferenças, seja nas características clínicas, seja na fisiopatologia (em especial no remodelamento ventricular), seja na resposta ao tratamento farmacológico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Em geral, mulheres com IC tendem a se apresentar com uma idade mais elevada, com um discreto predomínio na raça negra, e com fração de ejeção mais elevada. Aproximadamente 51% das mulheres que se apresentam com IC, o fazem com fração de ejeção preservada (5) (6). De acordo com dados do ADHERE, o maior registro de IC aguda no mundo, há uma menor prevalência de IC de etiologia isquêmica em mulheres (19%) em

relação aos homens (32%) (7); dados de outros estudos também demonstram menor prevalência de lesão de três vasos em mulheres submetidas a cineangiocoronariografia, comparativamente aos homens (8), menor presença de fatores de risco para doença aterosclerótica e maior presença de história de HAS (aumentando, conseqüentemente, a prevalência de cardiopatia hipertensiva) e hipotireoidismo (9). Arritmias são menos comuns em mulheres, principalmente taquicardia ventricular e fibrilação atrial (7) (9).

Em se tratando de descompensação de IC, mulheres se apresentam mais sintomáticas, fazendo um uso maior de diuréticos intravenosos e vasodilatadores. Em compensação, é necessário, para a estabilização, um menor uso de inotrópicos positivos e menor uso de procedimentos terapêuticos (como uso de balão intra-aórtico, implante de marcapasso e transplante cardíaco), refletindo-se em menor necessidade de internação em unidade de cuidados intensivos. No entanto, esses valores não se refletem em menor mortalidade intra-hospitalar, independentemente de disfunção diastólica ou sistólica (7).

Em relação à predição de mortalidade, certos fatores provocam um aumento de risco independentemente do sexo do indivíduo. De acordo com análise do estudo BEST, são eles: presença de doença arterial coronariana, níveis elevados de uréia e creatinina, índice cardiotorácico aumentado, pressão arterial sistólica (quanto mais baixo o nível pressórico, maior a mortalidade) e fração de ejeção (de forma semelhante à pressão arterial). Ainda nessa mesma análise, foi verificado que, em mulheres, a presença de fibrilação atrial é prognóstica. Já em homens, os preditores "específicos" são idade, frequência cardíaca, diabetes melito, duração de QRS, além de relação inversa com índice de massa corpórea e tratamento com betabloqueador (10).

Mulheres também possuem dentre as etiologias, uma particularidade: a miocardiopatia periparto. Essa etiologia é pouco comum, com dados americanos mostrando uma incidência de 1 miocardiopatia periparto a cada 2000 a 4000 puérperas (11) (12). No entanto, existe forte variação geográfica. São fatores de risco para essa miocardiopatia: idade superior a 30 anos, multiparidade, raça negra, gestações múltiplas, obesidade, pré-eclâmpsia e hipertensão arterial sistêmica crônica (13). Não existe uma causa definida; suspeita-se de fatores auto-imunes, resposta imunológica alterada, miocardite, vírus, produção elevada de prolactina, dentre outras (11).

Os sinais e sintomas, além do exame físico são semelhantes aos demais casos de IC por outras etiologias – por esse motivo, miocardiopatia periparto é um diagnóstico de exclusão (13).

REMODELAMENTO VENTRICULAR

Remodelamento ventricular é ponto-chave na fisiopatologia

da IC. Levando em conta os aspectos clínicos abordados acima, parece lógica a existência de diferenças entre os sexos neste aspecto.

Modelos animais e alguns estudos clínicos demonstram um predomínio de padrão hipertrófico em mulheres e de um padrão de dilatação ventricular em homens com IC. Em estudo com ratos submetidos a modelo experimental de sobrecarga de pressão, foi observado que, em 6 semanas, não ocorreram diferenças de parâmetros ecocardiográficos de remodelamento ventricular, hipertrofia e função miocárdicas entre os sexos. No entanto, após 20 semanas, houve uma progressão para maior dilatação e perda de remodelamento concêntrico em ratos do sexo masculino (14). Dados extraídos de um modelo de sobrecarga de volume demonstraram depressão de reserva contrátil em ratos machos, mas não em fêmeas (15).

Há relatos na literatura de que, além da hipertrofia apresentar comportamentos distintos entre os sexos, por sobrecarga volumétrica ou pressórica, esse padrão se confirma também em modelos animais de IC de etiologia isquêmica: ratos machos apresentando predomínio de hipertrofia excêntrica e fêmeas predomínio de hipertrofia concêntrica (16) (17).

No presente momento, não existem evidências clínicas claras de benefício ou malefício no remodelamento ventricular em relação à produção endógena de estrógenos ou progesterona. Estudo que realizou ooforectomia em ratas submetidas a modelo experimental de IC por sobrecarga de volume, demonstrou uma maior dilatação de ventrículo esquerdo em comparação com ratas não submetidas a ooforectomia, sugerindo uma participação hormonal no comportamento da resposta miocárdica à sobrecarga de volume (18). Além disso, entre ratos de ambos os sexos submetidos a doses de testosterona após infarto do miocárdio, ratos machos apresentaram uma maior resposta inflamatória aguda no miocárdio e maior atividade de metaloproteinase do tipo 2 (MMP-2), levando a maior deterioração da atividade cardíaca (19). Portanto, de forma mecanística (mas não baseada em evidências clínicas), poderia se supor um papel protetor de hormônios femininos.

Supõe-se, também, a existência de um fator antiapoptótico aumentado no sexo feminino: a produção de IGF-1. O IGF-1 aumentado poderia explicar uma proteção, epidemiologicamente observada, no sexo feminino à ocorrência de dilatação ventricular (20). Também há uma relação, vista em estudo observacional, de aumento substancial de BNP em mulheres, especialmente naquelas com disfunção severa de ventrículo esquerdo (21). O real papel de níveis mais altos de BNP em mulheres é ainda especulativo.

TRATAMENTO

O tratamento farmacológico dos pacientes com IC se baseia essencialmente em uso de inibidores da ECA (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), beta-bloqueadores, digitálicos, diuréticos (incluindo espirolactona), e/ou inotrópicos positivos e vasodilatadores endovenosos quando em pacientes muito graves ou refratários. Evidências apontam para diferenças no efeito de beta-bloqueadores, digitálicos e IECA entre homens e mulheres. Estas diferenças são revisadas a seguir.

Beta-bloqueadores

Diversos medicamentos dessa classe já foram testados na terapêutica da IC sistólica, tendo sucesso o carvedilol, metoprolol e bisoprolol. Porém, como citado anteriormente neste artigo, há uma maior prevalência de mulheres com IC diastólica ou com fração de ejeção preservada. Análise de subgrupo de mulheres do

estudo MERIT-HF demonstrou 21% de redução de mortalidade ou hospitalização geral, 29% de redução de hospitalização por causas cardiovasculares e 42% de redução nas hospitalizações por IC descompensada. Vale ressaltar que o MERIT-HF incluiu 3991 pacientes, tendo esta subanálise apenas 898 mulheres, aproximadamente 22,5% dos participantes do estudo, o que reforça a baixa participação de mulheres em estudos com beta-bloqueadores (22) (23). No estudo COPERNICUS, apenas um número próximo de 20% dos participantes eram do sexo feminino (24). No CIBIS-II, 19,5% eram mulheres (25).

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

O CONSENSUS, um dos mais importantes estudos na história da insuficiência cardíaca, demonstrou o efeito de um inibidor da ECA (captopril) na mudança de mortalidade em pacientes com IC. Mas, em sub-análise por sexo, houve uma redução de apenas 6% de mortalidade em mulheres (comparados com os impressionantes 51% atingidos em homens) (10). Em análise do estudo SOLVD, não houve benefício de enalapril em mulheres. Em linhas gerais, houve uma redução de mortalidade ou hospitalização de 37% em homens e apenas de 22% em mulheres, sem significância estatística (IC=0,59-1,09) (26). No entanto, uma coorte canadense com 27.387 pacientes de ambos os sexos demonstrou uma redução relativa de mortalidade estatisticamente significativa de 20% em mulheres com IC em uso de inibidor da ECA em relação às que não estavam em uso. Em homens, a redução foi de 29%. Não existe uma explicação definitiva para tal fenômeno. Supõe-se que tal fato ocorra devido a diferenças no remodelamento ventricular ainda não compreendidas (27).

Digitálicos

Em 2002, uma sub-análise do estudo DIG demonstrou uma mortalidade maior em mulheres alocadas para uso de digoxina do que as do grupo placebo (HR=1,23; IC95%: 1,02-1,47) (28). Isso gerou certa cautela no uso de digoxina em mulheres. A partir de 2005, começou a ocorrer uma reversão da situação. Foram analisados dados apenas em mulheres considerando a concentração sérica de digoxina, sendo observado aumento de mortalidade em pacientes com concentrações séricas acima de 1,2 ng/mL e ausência de efeito deletério sobre a mortalidade com concentrações entre 0,5 e 1,1 ng/mL. Houve efeito benéfico apenas em pacientes com fração de ejeção inferior a 35%, observando-se redução de hospitalizações por IC, sem efeito em mortalidade (29).

Outra sub-análise levando em conta níveis séricos de digoxina mostrou que concentrações entre 0,5 e 0,9 ng/mL estavam associadas com menor mortalidade, hospitalizações por qualquer causa e internações por IC, enquanto concentrações séricas iguais ou superiores a 1 ng/mL implicavam apenas em redução de hospitalizações por IC, sem efeito em mortalidade. Possivelmente isso aconteceu devido à presença de pacientes do sexo masculino, havendo um maior benefício no uso de digoxina em homens (30).

CONCLUSÕES

Conforme vimos, a IC tem alta prevalência em homens e mulheres e apresenta importante mortalidade, maior até que a de alguns cânceres. Além disso, salientamos algumas diferenças nas características da mulher com IC, que geralmente possui uma idade mais elevada, uma maior presença de etiologia hipertensiva e menor presença de etiologia isquêmica, ambas com padrão de remodelamento predominante de hipertrofia mais concêntrica que

excêntrica, levando a maior presença de disfunção diastólica em mulheres do que em homens.

Possivelmente, essas características especiais (principalmente em termos de fisiopatologia) da IC na mulher também nos ajudam a construir teorias sobre diferenças em resposta terapêutica de

BIBLIOGRAFIA

1. Rosamond, W; et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008, Vol. 117, pp. e25-e146.

2. Stewart, S; et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2001, Vol. 3, pp. 315-322.

3. Levy, D; Kenchaiah, S; Larson, MG. Long-term Trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002, Vol. 347, pp. 1397-1402.

4. Levy, D; Larson, MG; Vasan, RS. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996, Vol. 275, pp. 1557-1562.

5. Kitzman, DW; Gardin, JM; Gottdiener, JS. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *American Journal of Cardiology*. 2001, Vol. 87, pp. 413-419.

6. Masoudi, FA; et al. Gender, Age, and Heart Failure With Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Journal of American College of Cardiology*. 2003, Vol. 41, pp. 217-223.

7. Galvao, M; et. Gender Differences in In-Hospital Management and Outcomes in Patients With Decompensated Heart Failure: Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Journal of Cardiac Failure*. 2006, Vol. 12, pp. 100-107.

8. Mendes, LA; et al. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: The gender paradox. *American Heart Journal*. 1997, Vol. 134, pp. 207-212.

9. Nieminen, MS; et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *European Journal of Heart Failure*. 2008, Vol. 10, pp. 140-148.

10. Ghali, JK. Sex-related differences in heart failure and beta-blockers. *Heart Failure Reviews*. 2004, Vol. 2, pp. 149-159.

11. Sliwa, K; Fett, J; Elkayam, U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006, Vol. 368, pp. 687-693.

12. Piña, IL; Buchter, C. Heart Failure in Women. *Cardiology in Review*. 2003, Vol. 11, pp. 337-344.

13. Abboud, J; et al. Peripartum Cardiomyopathy: A Comprehensive Review. *International Journal of Cardiology*. 2007, Vol. 118, pp. 295-303.

14. Douglas, PS; et al. Hypertrophic Remodeling: Gender Differences in the Early Response to Left Ventricular Pressure Overload. *Journal of American College of Cardiology*. 1998, Vol. 32, pp. 1118-1125.

15. Weinberg, EO; et al. Gender Differences in Molecular Remodeling in Pressure Overload Hypertrophy. *Journal of American College of Cardiology*. 1999, Vol. 34, pp. 264-273.

16. Litwin, SE; et al. Gender differences in post infarction left ventricular remodeling. *Cardiology*. 1999, Vol. 91, pp. 173-183.

17. Jain, M; et al. Influence of gender on the response to hemodynamic overload after myocardial infarction. *American Journal of Physiology – Heart Circulatory Physiology*. 2002, Vol. 283, pp. 2544-2550.

18. Brower, GL; Gardner, JD; Janicki, JS. Gender mediated

ambos os sexos. Mas teorias precisam ser comprovadas por pesquisa científica. Logo, precisamos de estudos para melhor compreender essa parcela especial e importante de pessoas portadoras de insuficiência cardíaca.

cardiac protection from adverse ventricular remodeling is abolished by ovariectomy. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003, Vol. 251, pp. 89-95.

19. Cavin, MA; et al. Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function. *American Journal of Physiology – Heart Circulatory Physiology*. 2006, Vol. 290, pp. 2043-2050.

20. Biondi-Zoccai, GGL; et al. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardiocyte apoptosis? *Italian Heart Journal*. 2004, Vol. 5, 7, pp. 498-504.

21. Luchner, A; et al. Gender-specific differences of cardiac remodeling in subjects with left ventricular dysfunction: a population-based study. *Cardiovascular Research*. 2002, Vol. 53, pp. 720-727.

22. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999, Vol. 353, pp. 2001-2007.

23. Ghali, JK; Pina, IL; Gottlieb, SS. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: Analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002, Vol. 105, pp. 1585-1591.

24. Packer, M; et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2001, Vol. 344, pp. 1651-1658.

25. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Lancet*. 1999, Vol. 353, pp. 9-13.

26. Limacher, MC; Yusuf, S; SOLVD Investigators. Gender differences in presentation, morbidity and mortality in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): A preliminary report. *Cardiovascular Health and Disease in Woman*. Greenwich : LeJacq Communications, 1993, pp. 345-348.

27. Keyhan, G; Chen, SF; Pilote, L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and survival in women and men with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2007, Vol. 9, pp. 594-601.

28. Rathore, SS; Wang, Y; Krumholz, HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002, Vol. 347, pp. 1403-1411.

29. Ahmed, A; et al. Serum digoxin concentration and outcomes in women with heart failure: A bi-directional effect and a possible effect modification by ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2006, Vol. 8, 4, pp. 409-419.

30. Ahmed, A; et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European Heart Journal*. Vol. 27, 2, pp. 178-186.