

Particularidades da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada em Mulheres – Caminhos para o Melhor Cuidado

Particularities of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Women - Pathways to Better Care

Larissa Neto Espíndola,¹ Maria Cristina Costa de Almeida,² Marildes Luíza de Castro,³ Cláudia Maria Vilas Freire,⁴ Gláucia Maria Moraes de Oliveira⁵

Hospital Santa Izabel,¹ Salvador, BA – Brasil

Centro Universitário de Belo Horizonte – (UNIBH),² Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto de Pesquisa e Ensino Médico do Estado de Minas Gerais (IPEMED),³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Enquanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é mais prevalente em homens, mulheres predominam entre os portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp).

A incidência de ICFEp vem atingindo proporções alarmantes. Superou a ICFEr como forma primária de insuficiência cardíaca, em especial no sexo feminino. Mulheres tendem a apresentar câmaras cardíacas menores com maior fração de ejeção ventricular esquerda. Entretanto, mulheres têm sintomas e sinais mais graves. Até o momento, não há consenso quanto aos mecanismos dessas diferenças entre os sexos, cuja compreensão é essencial para mitigar os riscos da ICFEp e direcionar esforços para identificar novos tratamentos preventivos e modificadores da doença. Estilo de vida e abordagens farmacológicas e com base em dispositivos para reduzir o impacto médico e social da doença poderiam melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo desta revisão é delinear as conhecidas diferenças entre os sexos nas mulheres com ICFEp, com foco específico nos caminhos para o melhor diagnóstico e tratamento dessas pacientes.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de natureza sistêmica, definida como uma disfunção cardíaca que causa suprimento sanguíneo inadequado às necessidades metabólicas dos tecidos. A IC é a terceira principal causa de morte cardiovascular nos

países desenvolvidos, além de ser importante responsável por morbidade e hospitalização.¹ Suas principais causas são isquemia nos homens e hipertensão e diabetes nas mulheres.¹

A síndrome clínica de IC é a soma de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si, podendo ser caracterizada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp - FEVE >50%) é a condição mais comum em mulheres com mais de 65 anos, associando-se a câmaras cardíacas menores, maior FEVE e alta morbimortalidade. Os fatores de risco diferem entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e ICFEp, cujos pacientes são mais idosos e, em sua maioria, mulheres, que mais frequentemente apresentam hipertensão, obesidade e anemia.²

Dispneia e edema são comuns nos dois sexos, mas, em geral, mulheres apresentam ortopneia e dispneia paroxística noturna com maior frequência do que homens. Sintomas e congestão avançados e pior qualidade de vida mais comumente ocorrem em mulheres. Ainda que tenham taxas de hospitalização por IC semelhantes às dos homens, as mulheres menos frequentemente são tratadas de maneira adequada e mais frequentemente têm depressão.¹⁻³

No Estudo Framingham, a mediana de sobrevida foi 1,7 ano para homens e 3,2 anos para mulheres, com apenas 25% dos homens e 38% das mulheres sobrevivendo por 5 anos. A taxa de sobrevida em 5 anos para todos os pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção, foi menor que 50%. Embora a sobrevida dos pacientes com ICFEr tenha melhorado, o mesmo não ocorreu com os pacientes com ICFEp.⁴ Publicação recente mostrou que cerca de 50% das hospitalizações por IC foram devidas a ICFEp e 50%, a ICFEr.^{5,6}

O objetivo desta revisão é delinear as conhecidas diferenças entre os sexos nas mulheres com ICFEp, com foco específico nos caminhos para o melhor diagnóstico e tratamento dessas pacientes.

Epidemiologia e fatores de risco

Na comunidade, cerca de 50% dos pacientes com IC têm ICFEp. Embora a incidência de IC específica para a idade esteja diminuindo, essa tendência é menos drástica para ICFEp do que para ICFEr. O risco de ICFEp aumenta bruscamente com a idade, sendo hipertensão, obesidade e doença arterial coronariana fatores de risco adicionais. Multimorbidade é

Palavras-chave

Mulheres; Insuficiência Cardíaca; Função Ventricular Esquerda; Diagnóstico; Terapêutica

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8º Andar – Sala 6. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 28/02/2024, revisado em 20/05/2024, aceito em 20/05/2024

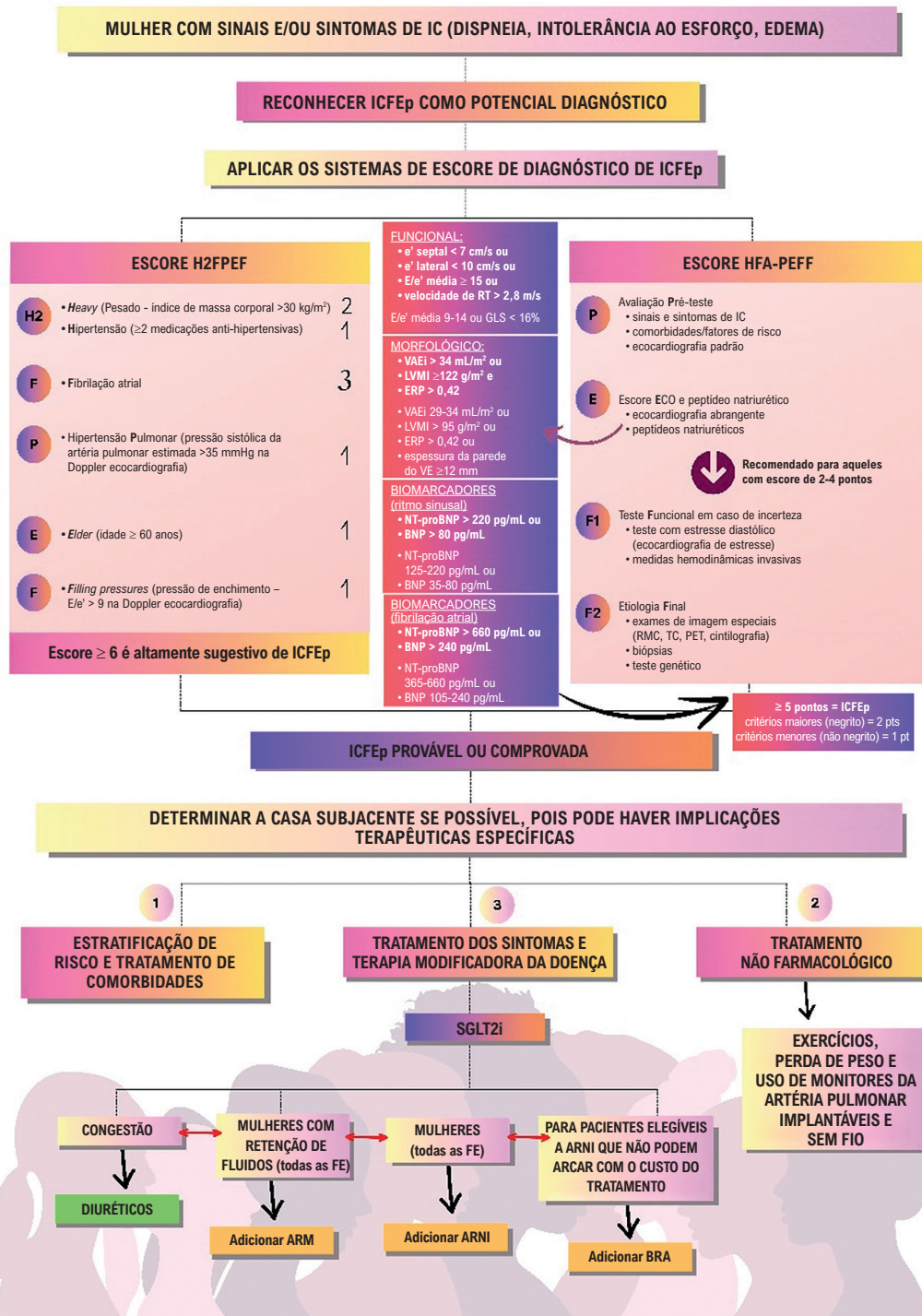
Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240012>

Figura Central: Particularidades da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada em Mulheres – Caminhos para o Melhor Cuidado



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(1):e20240012

Algoritmo para o melhor diagnóstico e cuidado de mulheres com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP).^{47,48} ARNI: inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; E/e': relação entre as velocidades de ondas E e e'; FE: fração de ejeção; SLG: strain longitudinal global; IC: insuficiência cardíaca; VAEI: volume do átrio esquerdo indexado; LVMI: índice de massa ventricular esquerda; PET: tomografia com emissão de pósitron; RMC: ressonância magnética cardíaca; ERP: espessura relativa da parede; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2; TC: tomografia computadorizada; RT: regurgitação tricúspide; VE: ventrículo esquerdo.

Artigo de Revisão

comum na ICFeP, com quase 50% dos pacientes apresentando cinco ou mais comorbidades significativas. É essencial notar que a maioria das mortes em pacientes com ICFeP é de origem cardiovascular, mas a proporção de mortes não cardiovasculares é maior na ICFeP do que na ICFeR.⁷

Com relação à distribuição por sexo, mulheres têm cerca de duas vezes mais probabilidade do que homens de desenvolver ICFeP. Mulheres negras com ICFeP apresentam prevalência excessiva e incapacidade desproporcionalmente maiores.⁸ Estudos de coorte de base comunitária relataram maiores proporções de mulheres nas populações de ICFeP, levando à ideia geral de que mulheres sejam mais suscetíveis a ICFeP do que homens. Mulheres com diabetes tipo 2 apresentam remodelamento adverso do ventrículo esquerdo (VE) mais marcado (hipertrofia concêntrica) e piores desfechos e qualidade de vida em comparação a homens com diabetes tipo 2, mesmo quando têm índice de massa corporal e níveis glicêmicos médios na faixa de pré-diabetes. Estudo recente sugeriu que obesidade e traços cardiometabólicos relacionados a obesidade (inclusive resistência insulínica) acham-se mais fortemente associados com o risco de ICFeP incidente do que ICFeR, em especial em mulheres.^{9,10}

Uma revisão sistemática de estudos brasileiros mostrou que a prevalência de ICFeP em pacientes com IC confirmada variou de 28,2% a 59,0% no cenário ambulatorial e de 20,0% a 53,1% no ambiente hospitalar. As comorbidades mais frequentemente relatadas foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes, com prevalência variando de 57,4% a 100,0%. A proporção de mulheres na amostra variou de 44% a 74%.¹¹

As principais comorbidades das mulheres com ICFeP estão ilustradas na Figura 1.

Mecanismos fisiopatológicos relacionados a ICFeP em mulheres

Até o momento não há consenso quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diferença de prevalência da ICFeP entre os sexos. Sabe-se que, a despeito da heterogeneidade na fisiopatologia, todos os pacientes apresentam sinais de 'falha da bomba', refletidos no aumento patológico patognomônico das pressões no átrio esquerdo ao esforço, o que representa um aumento na pressão capilar pulmonar em cunha (PCPC). Essa anormalidade está relacionada a edema pulmonar, dispneia, capacidade de exercício reduzida e pior prognóstico.^{12,13}

É inegável que o paradigma inflamatório tenha papel central na fisiopatologia da ICFeP, em especial em mulheres, que apresentam inflamação e disfunção microvascular crônica mais significativas.^{14,15} Doenças como diabetes, hipertensão e obesidade estão entre os principais desencadeantes de inflamação microvascular sistêmica. Entretanto, outras condições não cardíacas, como inatividade física, privação de estrogênio, doença renal crônica, deficiência de ferro, eclâmpsia, pré-eclâmpsia e doença pulmonar crônica, também estimulam a superexpressão de moléculas de adesão vascular, facilitando a migração de leucócitos através do endotélio, levando a estresse oxidativo, aumentando espécies reativas de oxigênio (EROs), reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e os níveis de monofosfato cíclico de



Figura 1 – Principais comorbidades em mulheres com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP). VE: ventrículo esquerdo; DM: diabetes mellitus.

guanossina (GMPc) nos cardiomiócitos, além de alterar a fosforilação da titina. No final há hipertrofia de cardiomiócitos, levando a hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica, culminando em ICFeP.¹⁶

Além disso, doenças autoimunes, mais prevalentes em mulheres, podem desempenhar um papel, com resposta imune exacerbada (lúpus, artrite reumatoide, tireoidite), podendo estar associadas a ICFeP.¹⁶

Estrogênio pode mediar vias de sinalização que atenuam as EROs, levando a efeitos anti-inflamatórios. Assim, a perda da proteção do estrogênio pode contribuir para inflamação sistêmica. Ademais, em mulheres pós-menopáusicas, há ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em resposta aos baixos níveis de estrogênio, o que aumenta o estresse oxidativo, resultando em redução adicional do NO e aumento da síntese de colágeno.¹⁵

Mulheres com ICFeP têm distúrbios mais graves da hemodinâmica arterial do que homens e controles femininos, apresentando reduzida capacitância aórtica e sistema arterial menos complacente, o que resulta em maior pós-carga do VE e reforça a ideia de disfunção vascular como um dos mecanismos fisiopatológicos da doença.¹⁷ É importante lembrar que a reserva de fluxo coronariano (RFC) e a resistência arterial coronariana também estão comprometidas, resultando em disfunção microvascular coronariana.

Redfield et al.¹⁸ mostraram que tanto o avançar da idade quanto o sexo feminino associaram-se a aumento na rigidez e na carga arterial. Além disso, em estudos de base populacional, a rigidez arterial aumentou mais abruptamente com a idade

em mulheres do que em homens. À medida que a aorta se enrijece, a carga de trabalho cardíaco e o estresse da parede cardíaca aumentam, eleva-se a contratilidade do VE e desenvolve-se o remodelamento concêntrico para manter o desempenho cardíaco, predispondo a ICFeP.^{9,19}

Obesidade contribui de modo multifatorial: resistência insulínica e tecido adiposo podem exacerbar a ineficiência metabólica,³ levando a inflamação sistêmica (aumentando a secreção de citocinas inflamatórias), disfunção endotelial e subsequente remodelamento de miócitos.¹⁶

Schulz et al.²⁰ relataram comprometimento do enchimento dinâmico do átrio esquerdo com pior reserva funcional atrial esquerda apenas em mulheres com ICFeP. Com base nesses achados, a disfunção atrial esquerda parece ser um mediador crítico da elevação da PCPC durante o esforço na ICFeP, sugerindo que a perda da reserva funcional atrial esquerda possa ser um desencadeante preferencial da elevação da PCPC durante exercício em mulheres com ICFeP.

Múltiplos mecanismos podem explicar a fisiopatologia da ICFeP, sendo detalhados na Figura 2.

Diferenças relacionadas ao sexo e fatores de risco na ICFeP em mulheres

Na IC, em particular na ICFeP, há significativas diferenças relacionadas ao sexo, tais como epidemiológicas, fenotípicas e de desfecho. Em comparação aos homens, as mulheres são mais idosas, têm maior incidência de hipertensão e obesidade, além de relatar pior qualidade de vida, mas, tipicamente, têm menor risco de mortalidade.^{16,21,22}

Nos homens, isquemia é a mais importante causa de IC, em especial de ICFeP, mas as mulheres apresentam maior risco atribuído aos fatores de risco tradicionais.²¹ Hipertensão confere um risco mais significativo de IC em mulheres (aumento de três vezes no risco *versus* aumento de duas vezes em homens). Diabetes mellitus tem efeito mais significativo na IC em mulheres, nas quais confere aumento de cinco vezes no risco em comparação a aumento de duas vezes no risco em homens. Em mulheres, a obesidade confere maior risco de IC, não apenas por ser mais prevalente, mas sua associação com risco de IC é mais significativa nas mulheres, que têm maior propensão a ICFeP, sendo a obesidade um fator de risco mais potente. Tabagismo é relatado como menos prevalente em mulheres. Entretanto, a associação de risco independente do tabagismo com IC nas mulheres é quase o dobro daquela nos homens. Estilo de vida também influencia o risco de IC; nesse contexto, os padrões dietéticos podem ser de particular importância. Vale notar que abuso de álcool está relacionado ao risco de IC sem qualquer diferença documentada quanto ao sexo.^{16,21,22}

Haykowsky et al.²³ relataram que a quantidade de gordura intra-abdominal foi significativamente maior em pacientes com ICFeP em comparação a controles saudáveis, sendo o preditor mais forte de consumo máximo de oxigênio (marcador de aptidão aeróbica).

Deve-se ter em mente a existência de fatores de risco para IC específicos do sexo, alguns dos quais são fatores de risco para ICFeP. Um exemplo é a radioterapia para câncer de mama, que pode ser associada a aumento do risco de IC devido à potencial exposição cardíaca à radiação, especialmente nos

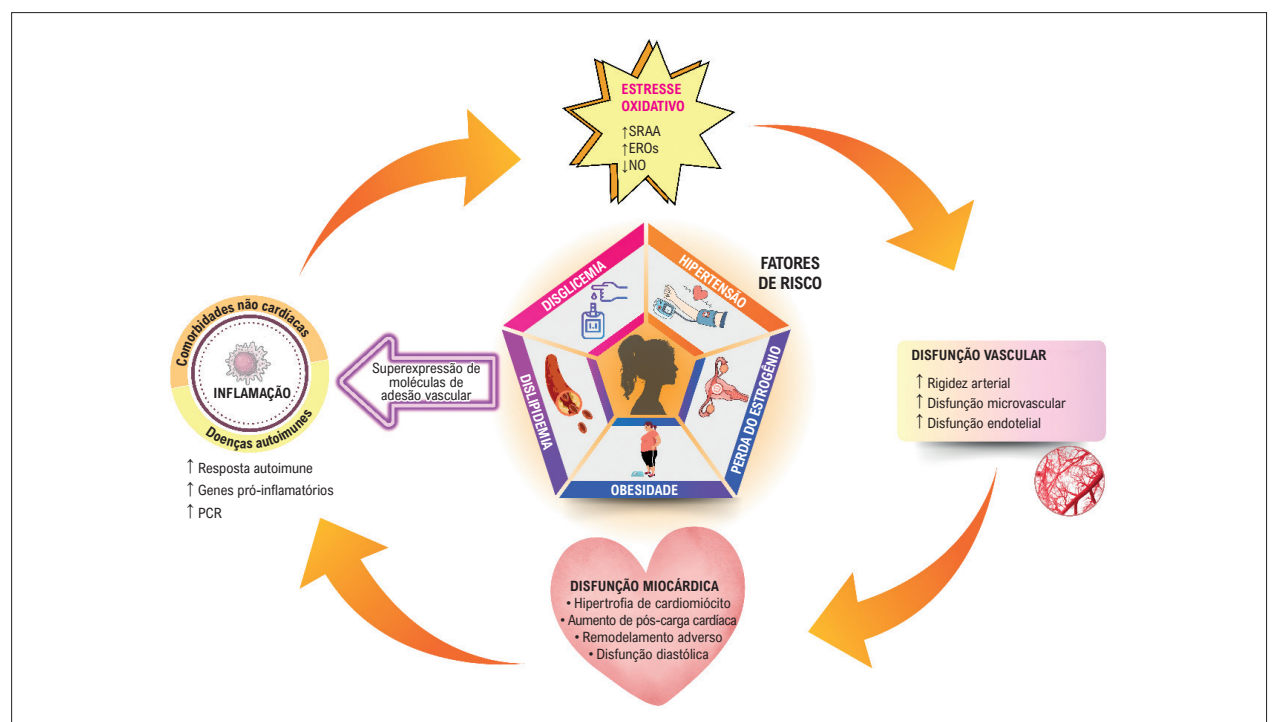


Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em mulheres. PCR: proteína C reativa; EROs: espécies reativas de oxigênio; NO: óxido nítrico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Artigo de Revisão

casos de câncer de mama esquerda, resultando em inflamação endotelial microvascular.²

As variedades de diferenças relacionadas ao sexo nos fatores de risco ainda precisam ser mais bem estudadas. Para tal, as mulheres precisam ser melhor representadas nos estudos para que os mecanismos envolvidos possam ser esclarecidos, desde a fisiopatologia até a resposta terapêutica, com foco nas falhas de conhecimento.

A Figura 3 resume o impacto dos fatores de risco para ICfEp em mulheres.

Diagnóstico de ICfEp em mulheres

Algoritmos de probabilidade pré-teste de ICfEp têm sido usados para avaliar pacientes com suspeita diagnóstica,

tendo o ecocardiograma papel essencial nessa investigação. No entanto, métodos não invasivos para diagnosticar ou excluir ICfEp dependem de muitos parâmetros, sempre em combinação com outros derivados da clínica e de exames laboratoriais, que juntos fornecerão a probabilidade diagnóstica.

Limiares neutros em relação ao sexo são usados para definir a síndrome de IC. Entretanto, esses limiares podem resultar em subestimação da disfunção do VE em mulheres. Uma fração de ejeção em torno de 50%, em especial na presença de sintomas de IC, pode refletir uma redução relativamente mais significativa da função sistólica em mulheres em comparação aos homens com a mesma FEVE. É importante lembrar que a FEVE é um parâmetro de função



Figura 3 – Diferenças ligadas ao sexo nos fatores de risco para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp) em mulheres. IC: insuficiência cardíaca; DM: diabetes mellitus; CMPP: cardiomiopatia periparto.

sistólica, mas não o único. Nesse contexto e considerando a marca registrada da ICfEp, devemos melhorar o entendimento de que outras medidas de disfunção sistólica do VE são particularmente relevantes para as mulheres e podem ser encontradas na literatura específica.^{2,24}

Mulheres com ICfEp mais frequentemente apresentam sinais ecocardiográficos, como remodelamento concêntrico, menores diâmetros do VE, maior propensão a fração de ejeção elevada e tendência a strain longitudinal global (SLG) preservado.²⁵ O remodelamento concêntrico em mulheres predispõe a alterações mais pronunciadas no relaxamento diastólico e na rigidez do VE em comparação ao dos homens com ICfEp.²⁵ Uma coorte da Ásia com 55% de participantes do sexo feminino, PURSUIT-HFpEF, mostrou que as mulheres tinham parâmetros ecocardiográficos mais marcados de disfunção diastólica do que os homens (e' septal < 7 cm/s, e' lateral < 10 cm/s, $E/e' > 14$, volume atrial esquerdo > 34 mL/m² e velocidade de regurgitação tricúspide $> 2,8$ m/s) e que 'sexo feminino' sozinho foi um fator associado com disfunção diastólica.^{3,26}

Um dos testes de estresse mais específicos para o diagnóstico de ICfEp é o teste cardiopulmonar de esforço (TCPE), que avalia a aptidão cardiorrespiratória durante esforço, a capacidade aeróbica e as trocas gasosas através da medida do consumo máximo de oxigênio (VO₂máx).²⁷⁻²⁹ A relação entre ventilação (VE) e produção de dióxido de carbono (VCO₂) durante o exercício é representada pela inclinação VE/VCO₂ e, quanto maior, pior a eficiência de troca gasosa durante o exercício, podendo ser um marcador precoce de disfunção cardiovascular e indicar pior prognóstico da IC.³⁰ Mulheres com ICfEp apresentam piores capacidade de esforço e eficiência de troca gasosa do que homens, o que pode ser demonstrado pelos parâmetros analisados no TCPE: VO₂máx e VO₂ mais baixos nos limiares ventilatório e anaeróbico, e maior inclinação VE/VCO₂. Tais parâmetros do TCPE são essenciais para orientar a conduta na ICfEp.³⁰ Estudos que avaliaram critérios hemodinâmicos de ICfEp com base em TCPE invasivo mostraram que, após análise multivariada, as mulheres apresentavam menores reservas sistólica e diastólica, sendo que a última se correlacionou com a disfunção diastólica encontrada na ecocardiografia. Além disso, mostraram mais altas pressões capilar e pulmonar no esforço máximo e menores complacências arteriais pulmonar e sistêmica durante exercício.^{27,28} No esforço, houve aumento mais significativo na elastância e menores reservas cronotrópica e contrátil do que nos homens, contribuindo para considerável intolerância ao esforço associada com substancial aumento na frequência cardíaca, exacerbada pela menor dimensão do VE.²⁹

Enquanto mulheres saudáveis apresentam níveis de peptídeo natriurético levemente mais altos do que homens, aquelas com ICfEp apresentam níveis de peptídeo natriurético mais baixos ou similares aos dos homens. Os homens apresentam níveis mais altos de marcadores de dano cardíaco, tanto na população geral quanto entre pacientes com IC.²

Além da ecocardiografia, a ressonância magnética cardíaca (RMC) tem sido cada vez mais usada para diagnosticar doença cardíaca, fornecendo informação sobre estrutura do coração, massa miocárdica, volume de câmara e fração de ejeção. Em mulheres com ICfEp, a RMC mostra menores volume e massa

de VE, além de fração de ejeção igual a ou maior do que a de homens.³⁰ A RMC de estresse é um método eficiente para avaliar disfunção da microcirculação através da análise da RFC, que se correlaciona com a função diastólica, além de avaliar a presença de doença arterial coronariana isquêmica, auxiliando na compreensão da fisiopatologia da ICfEp. Além disso, a RFC pode ser avaliada com o uso de outros métodos, como a cintilografia de perfusão miocárdica com PET, ainda apenas raramente disponibilizada.³¹

Em conclusão, os métodos de imagem são essenciais para o diagnóstico e a compreensão da fisiopatologia da ICfEp e suas peculiaridades em mulheres, auxiliando na melhor conduta e análise de seu prognóstico.

Particularidades do tratamento da ICfEp em mulheres

O tratamento da ICfEr conta com um arsenal de medicamentos de comprovada eficácia para a redução de desfechos desfavoráveis e mortalidade, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), betabloqueadores (BB) e, mais recentemente, os novos hipoglicemiantes, como inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2). Entretanto, o tratamento da ICfEp ainda é controverso e os medicamentos usados para tratar a ICfEr nem sempre mostram os mesmos resultados para a ICfEp.³²

A efetividade dos medicamentos para tratar ICfEr foi comprovada em grandes ensaios randomizados controlados. No entanto, na maioria deles, as mulheres acham-se sub-representadas, correspondendo, em geral, a 20-25% da população estudada. Uma explicação para a exclusão das mulheres, especialmente aquelas em idade reprodutiva, podem ser os potenciais efeitos teratogênicos de alguns medicamentos e a predominância de ICfEp nas mulheres.³²

Estudos mostraram que cerca de 72% dos estudos ainda não realizam uma análise diferenciada em relação ao sexo, o que pode constituir um viés de tratamento, pois as doses usadas em mulheres são as mesmas usadas em homens, sem ajuste, portanto, para peso corporal. Esses dados podem estar relacionados ao mais significativo efeito adverso das drogas (EAD) em mulheres.³²

Com relação à farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, as mulheres têm características específicas, estando a primeira relacionada a fatores intrínsecos, como predisposição genética, peso corporal, funções hepática e renal e doenças associadas, além dos fatores externos, como interação com outras drogas, tabagismo e consumo de álcool. Outros fatores, como características anatômicas, bioquímicas, fisiológicas e hormonais das mulheres, que influenciam a resposta às drogas, devem ser mencionados. As diferenças ligadas ao sexo na absorção das drogas estão relacionadas ao maior pH gástrico e mais longo trânsito gastrointestinal das mulheres, diferenças no metabolismo intestinal do citocromo P-450 e do transportador ativo glicoproteína p (GLP), cuja expressão hepática é 2,4 vezes menor em mulheres. Além disso, a associação com menor superfície corporal leva à maior exposição a medicamentos que são usados na mesma dosagem empregada para os homens.^{3,33,34} Há particularidades quanto à segurança e a eficácia da farmacoterapia, como o fato

Artigo de Revisão

de os EAD serem 1,5 a 1,7 vez mais frequentes em mulheres, levando, portanto, a maior ocorrência de hospitalizações secundárias a esses efeitos.³⁴

A eliminação das drogas é também influenciada por fatores ligados ao sexo, como a expressão de enzimas metabólicas ligadas ao sexo, *clearance* renal reduzido em mulheres devido à menor taxa de filtração glomerular, menor índice de massa corporal, além de diferenças nos volumes sanguíneo e plasmático e na porcentagem de água corporal. Outras alterações hormonais fisiológicas, como maior porcentagem de gordura corporal em mulheres e alterações hormonais no ciclo menstrual e na gravidez, são relatadas, pois muitas dessas particularidades dependem do estrogênio e da progesterona. Todos esses fatores podem alterar a distribuição das drogas.³⁴

No entanto, diferenças entre os sexos na farmacocinética e na farmacodinâmica dos medicamentos, em geral, não são consideradas nas diretrizes.³⁵ Estudos mostraram que, quando os parâmetros são corrigidos para peso corporal, há uma redução de 15% na diferença estatística na farmacocinética de uma droga. Ao mesmo tempo, a não correção leva a uma diferença maior do que 20%.³⁶

Os BB têm efeitos mais significativos nas mulheres, com maior redução na frequência cardíaca e na pressão arterial, em comparação aos homens para as mesmas doses.^{37,38} O estudo europeu de coorte, multicêntrico, prospectivo, *BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*, e o estudo asiático de coorte, multicêntrico, prospectivo, *Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure Registry*, avaliaram a dose ideal para tratar ICfEp em homens e mulheres e concluíram que mulheres que usaram BB associados a IECA ou BRA, na metade da dose recomendada nas diretrizes, apresentaram menor risco de hospitalização e morte, sem redução adicional de risco quando os medicamentos foram usados na dose total. Tais dados devem ser cuidadosamente avaliados, pois podem fornecer informações valiosas quanto às doses específicas para o tratamento da ICfEp em mulheres.³⁹

A fisiopatologia da ICfEp acha-se diretamente relacionada a obesidade, aumento da resistência insulínica e síndrome metabólica. Portanto, a redução de peso corporal e o encorajamento de prática de atividade física são essenciais para prevenir ICfEp, em especial em mulheres (Figuras 2 e 3). Quanto ao tratamento farmacológico, a evidência não é tão robusta e, até recentemente, não era recomendado.³² Estudos randomizados mostraram efeito neutro das principais drogas usadas para IC.³² Subanálises de dois desses estudos, um envolvendo espironolactona, TOPCAT, e outro envolvendo inibidor do receptor de angiotensina-nepirilisina (ARNI), PARAGON-HF, sugeriram diferentes respostas à terapia conforme o sexo. Além disso, os inibidores do SGLT2 mostraram-se benéficos na ICfEp com resultados similares em homens e mulheres.¹⁰ Portanto, a evidência atual indica benefício do uso de inibidores do SGLT2 para ambos os sexos e potencial benefício de espironolactona e sacubitril-valsartana para mulheres.^{32,40-42} No estudo PARAGON-HF, uma subanálise das diferenças ligadas ao sexo no tratamento da ICfEp com sacubitril-valsartana em comparação à valsartana sozinha mostrou que mulheres tinham uma redução mais significativa de hospitalizações e mortalidade com sacubitril-

valsartana, enquanto homens não.⁴² Tal achado reforça a necessidade de estudos adicionais para esclarecer a interação entre características sexuais e resposta terapêutica às drogas no tratamento da ICfEp, objetivando melhores resultados com menores doses. Estudos prospectivos para avaliar diferenças entre os sexos são necessários. A Figura 4 mostra as principais diferenças da IC entre os sexos.

Mulheres têm cardiopatia isquêmica não obstrutiva como etiologia de ICfEp e, como resposta ao remodelamento, menos fibrose e menor taxa de arritmias ventriculares, resultando em menos mortes súbitas cardíacas. Entretanto, mesmo após ajuste para idade e comorbidades, o sexo feminino apresentou menor probabilidade de receber um dispositivo cardíaco implantável em comparação ao sexo masculino. Vale notar que mulheres apresentam maiores taxas de complicações relacionadas à implantação do dispositivo, como pneumotórax, infecção, sangramento e tamponamento. No entanto, devido ao perfil menos fibrótico e até as características estruturais e anatômicas, estudos sugeriram que as mulheres respondam mais favoravelmente à terapia de ressincronização cardíaca, que melhora sintomas, qualidade de vida, FEVE e mortalidade.⁴³

Com o envelhecimento populacional, maior incidência de ICfEp em mulheres e as poucas opções terapêuticas com comprovada eficácia até o momento, comorbidades com risco mais significativo, como obesidade, diabetes e hipertensão, devem ser adequadamente tratadas.⁴³

Estudos adicionais são necessários para esclarecer as características ligadas ao sexo feminino que impactam o tratamento da ICfEp. Além disso, registros multicêntricos prospectivos poderiam fornecer evidência mais precisa na população feminina.³²

Prognóstico das mulheres com ICfEp

Além de maiores mortalidade e hospitalizações, pacientes com ICfEp têm qualidade de vida significativamente reduzida, à semelhança do que ocorre na ICfEr.³²

A ICfEp acha-se associada a múltiplas comorbidades, com até 50% dos pacientes apresentando cinco ou mais comorbidades significativas. Fibrilação atrial e doença renal crônica são fatores que pioram o prognóstico das mulheres.^{16,44}

Cerca de 60% das mortes na ICfEp são devidas às condições cardiovasculares, como morte súbita, insuficiência ventricular direita e acidente vascular cerebral, tendo as mulheres menor risco de morte súbita. Um estudo mostrou a presença de hipertensão pulmonar em 73% dos pacientes, a maioria mulheres, levando a disfunção ventricular direita em 20-50%, o que piora o prognóstico e aumenta a mortalidade.^{16,45} Além disso, classe funcional da NYHA alta associou-se a menor sobrevida, hospitalização prévia, além de níveis mais altos de peptídeos natriuréticos e de troponina de alta sensibilidade.¹⁶

Diagnóstico, tratamento e medidas profiláticas precoces, como controle de fatores de risco na ICfEp, são essenciais para fornecer um melhor prognóstico para essa patologia grave e prevalente. Além de diminuir mortalidade, é necessário reconhecer que a redução de hospitalização e a melhora de sintomas e capacidade funcional são objetivos críticos centrados no paciente para tratar ICfEp.⁴⁶

Insuficiência cardíaca – Diferenças entre os sexos

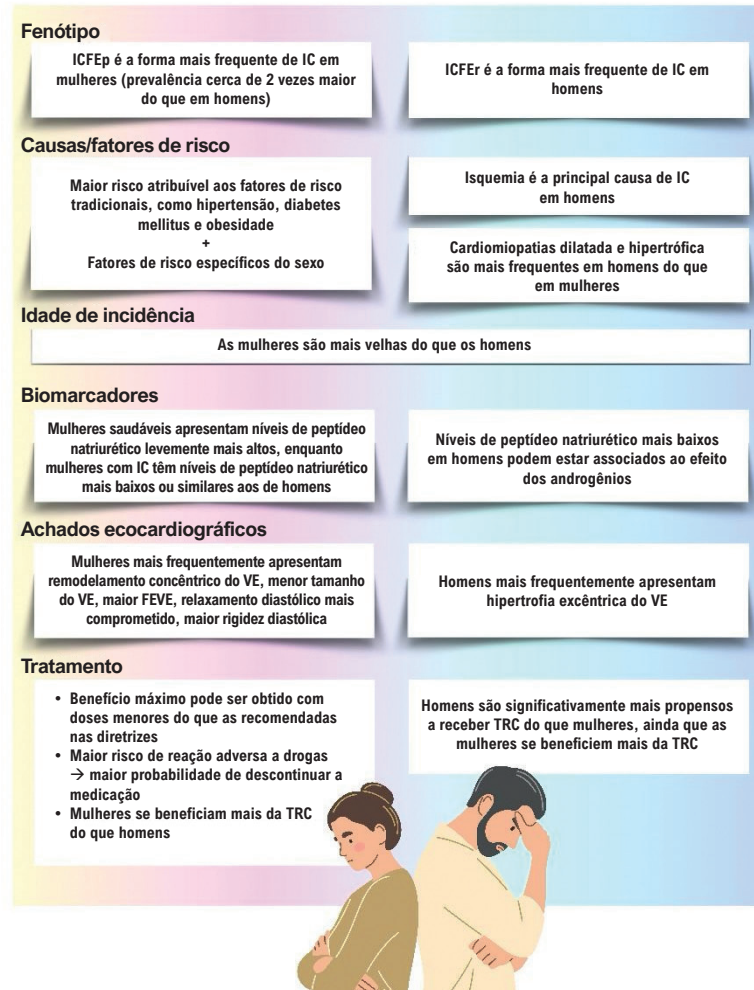


Figura 4 – Principais diferenças entre os sexos na insuficiência cardíaca. IC: insuficiência cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

A melhor maneira de prevenir a progressão para ICFEp avançada é a instituição de estratégias de prevenção cardiovascular e tratamento adequados.^{32,43}

Perspectivas para mulheres com ICFEp

O conhecimento sobre ICFEp em mulheres vem evoluindo recentemente. Compreender sua fisiopatologia auxiliou no entendimento do comportamento da doença. Entretanto, pouco ainda se sabe e estudos adicionais são necessários, inclusive sobre a contribuição dos hormônios sexuais, assim como de sua deficiência, para a identificação de novos tratamentos preventivos e modificadores para ICFEp.^{32,43}

Seria interessante revisar e criar pontos de corte diagnósticos na fração de ejeção específicos para os sexos, assim como identificar novos biomarcadores circulantes relacionados a remodelamento dos tecidos, inflamação e

regulação neuro-hormonal para refinar a predição de risco em mulheres com ICFEp, além de melhor entendimento das cascatas inflamatórias específicas dos sexos.^{32,43,47}

Há evidência de que redes de micro RNA relacionadas ao sexo feminino possam mediar a relação entre ativação inflamatória induzida por comorbidade e patogênese da ICFEp em mulheres. Pesquisa futura sobre mecanismos induzidos por micro RNA pode vir a esclarecer as vias exclusivas que contribuem para o desenvolvimento de ICFEp em mulheres.^{3,32,43,47}

Abordagens inovadoras para o tratamento da IC, usando inteligência artificial para um diagnóstico adequado e conduta otimizada ainda não consideram as diferenças entre os sexos. Tal cuidado precisa ser considerado para evitar comportamentos errôneos e tratamento fútil. Deve-se adotar uma estratégia para reduzir a crescente incidência e prevalência de ICFEp em mulheres.^{32,43,47}

Artigo de Revisão

Algoritmo proposto para o melhor diagnóstico e cuidado de mulheres com ICfEp

Os algoritmos mais utilizados para diagnosticar ICfEp são H2FPEF (proposto por Reddy *et al.*) e HFA-PEFF (proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia), que incluem parâmetros clínicos, ecocardiográficos e laboratoriais. Em 2023, a Sociedade Europeia de Cardiologia sugeriu uma abordagem simplificada para a ICfEp usando três critérios básicos: 1. presença de sintomas e/ou sinais de IC; 2. FEVE $\geq$ 50%; 3. evidência objetiva de anormalidades estruturais e/ou funcionais cardíacas consistentes com a presença de disfunção diastólica de VE/pressões de enchimento de VE elevadas, incluindo peptídeos natriuréticos elevados.^{47,48}

Na Figura Central, propomos um algoritmo para facilitar o manejo da ICfEp, resumindo os dados da literatura atualmente disponíveis.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do

manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Espindola LN, Almeida MCC, Castro ML, Freire CMV, Oliveira GMM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2020;2(3):157-81. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004.
- Lala A, Tayal U, Hamo CE, Youmans Q, Al-Khatib SM, Bozkurt B, et al. Sex Differences in Heart Failure. *J Card Fail.* 2022;28(3):477-98. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.10.006.
- Sotomi Y, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Okada K, Dohi T, et al. Sex Differences in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e018574. doi: 10.1161/JAHA.120.018574.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):6-13. doi: 10.1016/0735-1097(93)90455-a.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):254-743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- Khan SS, Beach LB, Yancy CW. Sex-Based Differences in Heart Failure: JACC Focus Seminar 7/7. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(15):1530-41. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.013.
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421-34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi: 10.1002/ejhf.1858.
- Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(4):216-23. doi: 10.14797/mdcj-13-4-216.
- Bocchi EA, Brandão AA, Mesquita ET, Nakamura JS, Bichels AV, Forestiero FJ. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada no Brasil: Uma Revisão Sistemática. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2023;3(3):e20230033. doi: 10.36660/abchf.20230033.
- Delbridge LMD, Bell JR, Weeks KL, Raaijmakers AJA, Mellor KM. HFpEF Etiology - Can Focus on Sex-specific Mechanisms Deliver Insights for All? *J Mol Cell Cardiol.* 2022;173:71-2. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.09.005.
- Reddy YNV. High Filling Pressures in HFpEF: Do Men and Women Get There Differently? *JACC Adv.* 2023;2(4):100399. doi: 10.1016/j.jaccadv.2023.100399.
- Lam CSP, Chandramouli C. Fat, Female, Fatigued: Features of the Obese HFpEF Phenotype. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):710-3. doi: 10.1016/j.jchf.2018.06.006.
- Kaur G, Lau E. Sex Differences in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: from Traditional Risk Factors to Sex-specific Risk Factors. *Womens Health.* 2022;18:17455057221140209. doi: 10.1177/17455057221140209.
- Pepine CJ, Merz CNB, El Hajj S, Ferdinand KC, Hamilton MA, Lindley KJ, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Similarities and Differences between Women and Men. *Int J Cardiol.* 2020;304:101-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.003.
- Mills RM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Women: A Less "Cardio" and More "Vascular" Disease? *Am J Cardiol.* 2023;205:512-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.08.002.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and Gender-related Ventricular-vascular Stiffening: A Community-based Study. *Circulation.* 2005;112(15):2254-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078.
- Crosier R, Coutinho T. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Females: An Arterial Disease. *Can J Cardiol.* 2023;39(11):1642-45. doi: 10.1016/j.cjca.2023.07.006.
- Schulz A, Lange T, Evertz R, Kowallick JT, Hasenfuß G, Backhaus SJ, et al. Sex-Specific Impairment of Cardiac Functional Reserve in HFpEF: Insights from the HFpEF Stress Trial. *JACC Adv.* 2023;2(4):100327. doi: 10.1016/j.jaccadv.2023.100327.
- Sakai T, Motoki H, Suzuki S, Fuchida A, Takeuchi T, Otagiri K, et al. Gender Difference in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Clinical Profiles, Examinations, and Prognosis. *Heart Vessels.* 2022;37(10):1710-8. doi: 10.1007/s00380-022-02067-2.
- Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2020;2(3):157-81. doi: 10.36628/ijhf.2020.0004.

23. Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, Hundley WG, Brinkley TE, Upadhyay B, et al. Regional Adipose Distribution and its Relationship to Exercise Intolerance in Older Obese Patients who Have Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):640-9. doi: 10.1016/j.jchf.2018.06.002.
24. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835-78. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.393.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):263-421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
26. Sera F, Ohtani T, Nakamoto K, Yamada T, Yasumura Y, Tamaki S, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Impact of Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The PURSUIT HFpEF Study. *Eur Heart J.* 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2286. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.2286.
27. Lau ES, Cunningham T, Hardin KM, Liu E, Malhotra R, Naylor M, et al. Sex Differences in Cardiometabolic Traits and Determinants of Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2020;5(1):30-7. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4150.
28. Beale AL, Nanayakkara S, Segal L, Mariani JA, Maeder MT, van Empel V, et al. Sex Differences in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Pathophysiology: A Detailed Invasive Hemodynamic and Echocardiographic Analysis. *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):239-49. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.004.
29. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women are Overrepresented in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(2):198-205. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271.
30. Sciatti E, Coccia MG, Magnano R, Aakash G, Limonta R, Diep B, et al. Heart Failure Preserved Ejection Fraction in Women: Insights Learned from Imaging. *Heart Fail Clin.* 2023;19(4):461-73. doi: 10.1016/j.hfc.2023.06.001.
31. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):325-429. doi: 10.36660/abc.20200087.
32. Oliveira GMM, Almeida MCC, Marques-Santos C, Costa MENC, Carvalho RCM, Freire CMV, et al. Position Statement on Women's Cardiovascular Health - 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Nov;119(5):815-82. doi: 10.36660/abc.20220734.
33. Zucker I, Prendergast BJ. Sex Differences in Pharmacokinetics Predict Adverse Drug Reactions in Women. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):32. doi: 10.1186/s13293-020-00308-5.
34. Fadiran EO, Zhang L. Effects of Sex Differences in the Pharmacokinetics of Drugs and Their Impact on the Safety of Medicines in Women. In: Harrison-Woolrych M, editor. *Medicines For Women.* Berlin: Springer; 2015.
35. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission: Reducing the Global Burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385-438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
36. Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic Analysis of Bioequivalence Trials: Implications for Sex-related Issues in Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(5):510-21. doi: 10.1067/mcp.2000.111184.
37. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific Aspects in the Pharmacotherapy of Chronic Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J.* 2005;26(16):1585-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehi397.
38. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related Effects on Metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66(6):594-601. doi: 10.1053/cp.1999.v66.103400001.
39. Santema BT, Ouwkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying Optimal Doses of Heart Failure Medications in Men Compared with Women: A Prospective, Observational, Cohort Study. *Lancet.* 2019;394(10205):1254-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31792-1.
40. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
41. Habal MV, Axsom K, Farr M. Advanced Therapies for Advanced Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin.* 2019;15(1):97-107. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.010.
42. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared with Men with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights from PARAGON-HF. *Circulation.* 2020;141(5):338-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
43. Oliveira GMM, Almeida MCC, Rassi DDC, Bragança ÉOV, Moura LZ, Arrais M, et al. Position Statement on Ischemic Heart Disease - Women-Centered Health Care - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(7):e20230303. doi: 10.36660/abc.20230303.
44. Jasinska-Piadlo A, Campbell P. Management of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Heart.* 2023;109(11):874-83. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321097.
45. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right Heart Dysfunction and Failure in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Management. Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37. doi: 10.1002/ehf.1029.
46. Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 2022.
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
48. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

