



# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

MARILDES LUIZA DE CASTRO

## DIFERENCIAÇÃO DOS SEXOS

Human sex chromosomes evolved from autosomes.

Nineteen ancestral autosomal genes persist as differentiated homologs on the X and Y chromosomes.

The ages of individual X-Y gene pairs (measured by nucleotide divergence) and the locations of their X members on the X chromosome were found to be highly correlated. Age decreased in stepwise fashion from the distal long arm to the distal short arm in at least four "evolutionary strata." Human sex chromosome evolution was probably punctuated by at least four events, each suppressing X-Y recombination in one stratum, without disturbing gene order on the X chromosome.

**The first event, which marked the beginnings of X-Y differentiation, occurred about 240 to 320 million years ago, shortly after divergence of the mammalian and avian lineages**

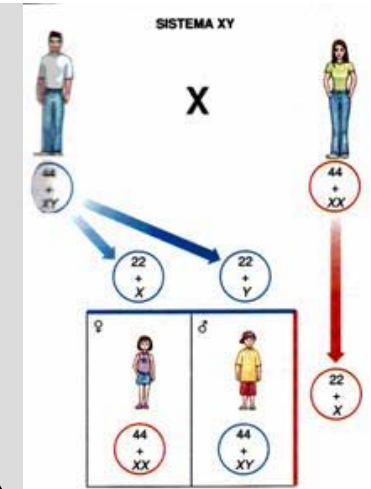
*Science* 29 October 1999:Vol. 286. no. 5441, pp. 964 - 967

**Four Evolutionary Strata on the Human X Chromosome**

•Bruce T. Lahn, \* David C. Page

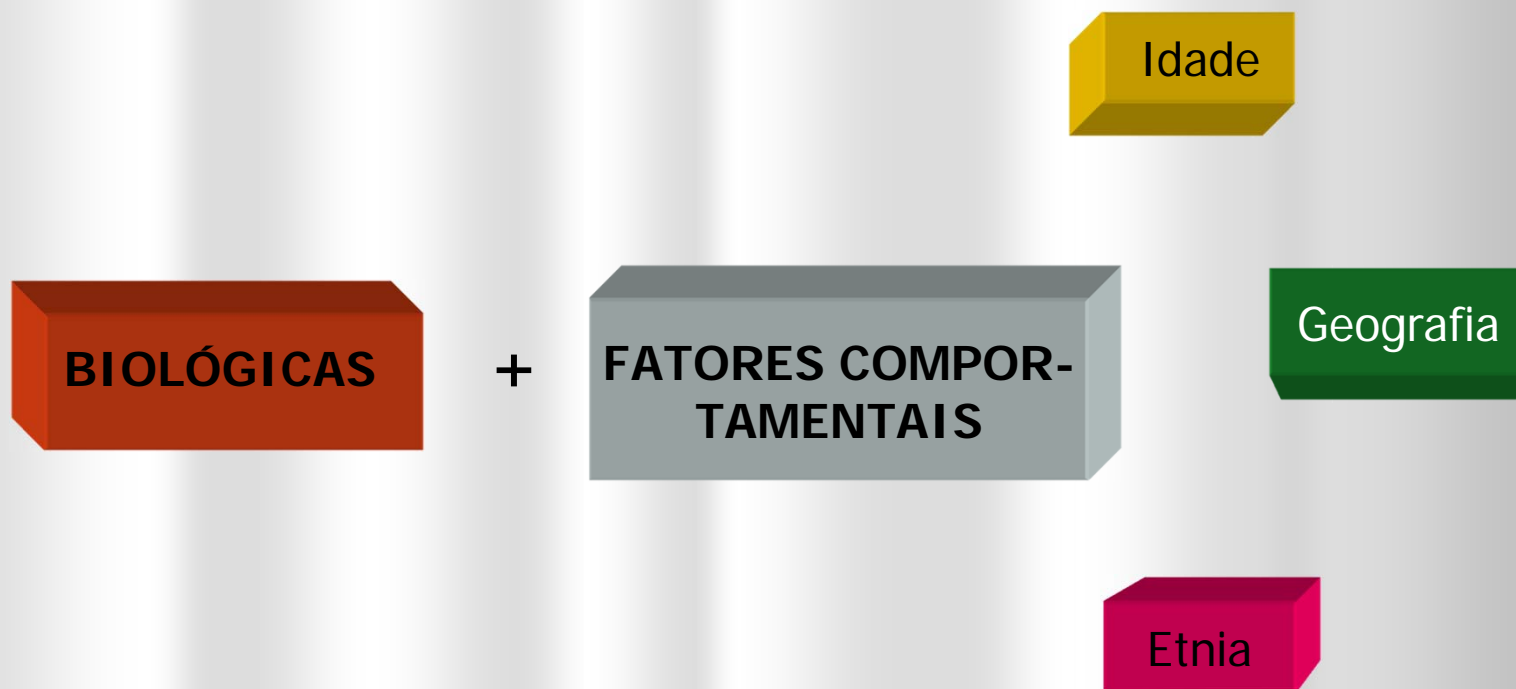
# Genética e determinantes sexuais de Hipertensão e DCV

- O sexo é um *status biológico* determinado pelos cromossomas sexuais e sua interação com os cromossomas autossomos, inativação do cr. “X” e hormônios sexuais
- Cromossoma “Y” passa intacto de pai para filho, é responsável por respostas diferentes na pressão arterial e stress, entre homens e mulheres (regulação da PA através de ativação do SNS)
- Cromossoma “X” está presente em ambos sexos, possui ação importante sobre HAS e DCV (malformação CV, MCP Dilatada, Doenças renais, Sind. Turner)
- Genes mostram variação em expressão e ação em ♀ e ♂

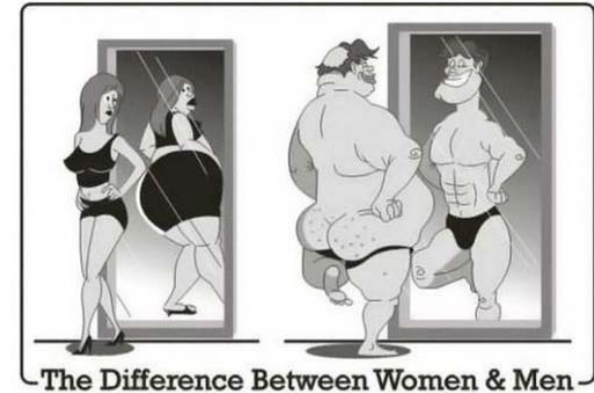


# Peculiaridades do Coração da Mulher

## Diferenças entre os sexos



## Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher



- Homens e mulheres tem diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos cardiovasculares, incluindo padrões alterados de absorção, distribuição, metabolismo e excreção

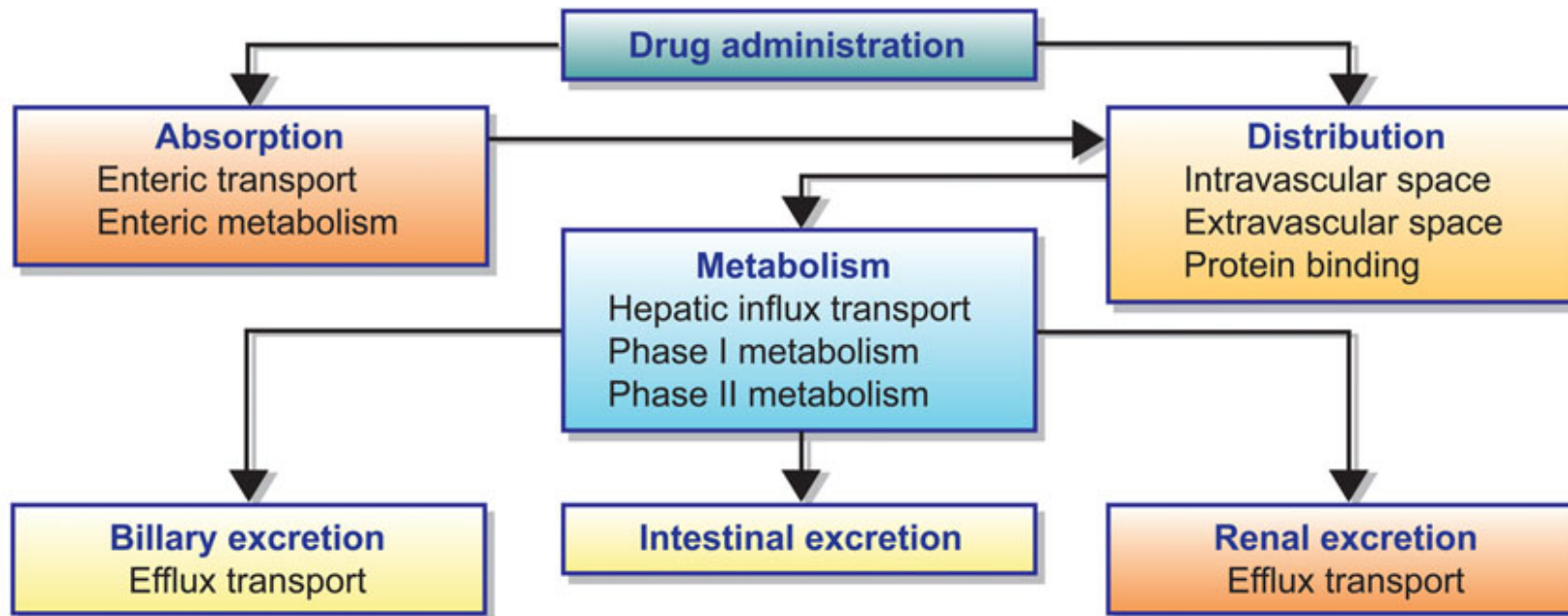
# Farmacocinética da Mulher

- Absorção reduzida: menor mobilidade gástrica e menor secreção ácida
- Volume de distribuição menor: peso, músculos, volume intravascular, órgãos menores
- Maior percentagem de gordura: drogas lipofílicas com maior volume de distribuição
- Depuração renal ou taxa de filtração glomerular em mulheres é de 10 a 25% mais lento do que nos homens: excreção mais lenta
- Metabolismo: homens tem maior atividade de enzimas como CYP1A2, CYP2E1, P-glycoprotein

## Diferenças da farmacocinética entre os gêneros

	MULHER	HOMEM
Absorção	↓ secreção gástrica	
	↑ trânsito GI	
Distribuição	↓ peso corporal	
	↓ vol. intravascular	
	↓ vol. órgãos	
	↓ vol. músculos	
	↑ tecido adiposo	
Metabolismo	↑ CYP2D6 discreto	↑ atividade CYP1A
	↑ CYP3A discreto	↑ atividade CYP2E1
		↑ atividade glicop. P
Excreção	↓ RFG	





**Absorption:**

- Slower GI motility and transit time
- Lower gastric acid secretion
- Less drug enzymes and transporters
- Lower absorption rates

**Body composition:**

- Lower BW, organ size and blood flow

**Distribution:**

- Greater body fat and lower body water content (Higher Vd for lipophilic drugs, Lower Vd for water-soluble drugs)
- Less  $\alpha$ 1-acid glycoprotein
- Lower cardiac output

**Excretion:**

- Lower renal blood flow, glomerular filtration rate (GFR), tubular secretion and reabsorption
- Slower clearance of renally excreted drugs
- Longer elimination half-life

**Other Factors:**

- Differences in BW, cardiac output, plasma volume and regional blood flow

CYP Enzyme	Enzyme Activity
1A2	M > W
2A6	W > M
2B6	W > M
2C9	M = W
2C19	M = W
2D6	Mostly W > M
3A4	Mostly W > M
UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)	M > W
Sulfotransferases	M > W
N-acetyltransferases	M < W
Methyltransferases	M > W



## Peculiaridades do Coração da Mulher



- **Antes de 1985 as mulheres eram raramente incluídas em estudos clínicos**
- **Década de 1990- início da medicina de gênero**
- **1993 guidelines of the Food and Drug Administration and the National Institutes of Health mandou incluir “mulheres e minorias”**
- **No ano 2000 morriam meio milhão de homens por DCV e meio milhão mulheres por DCV ao ano EUA. Menos de 10 % mulheres sabiam do fato**

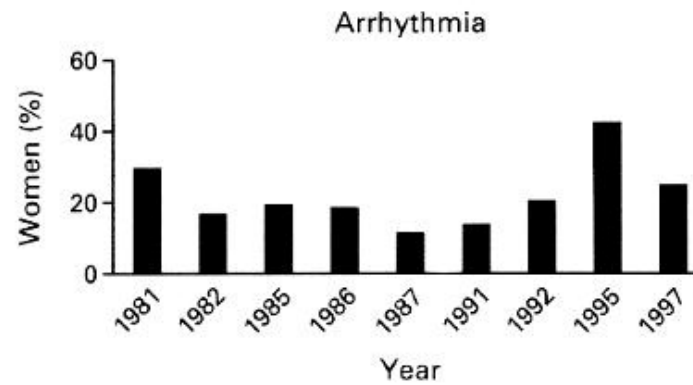
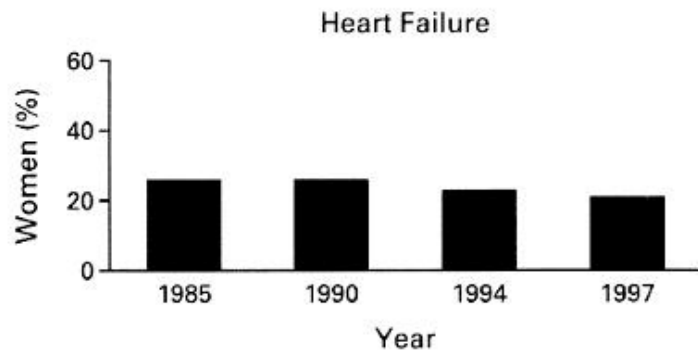
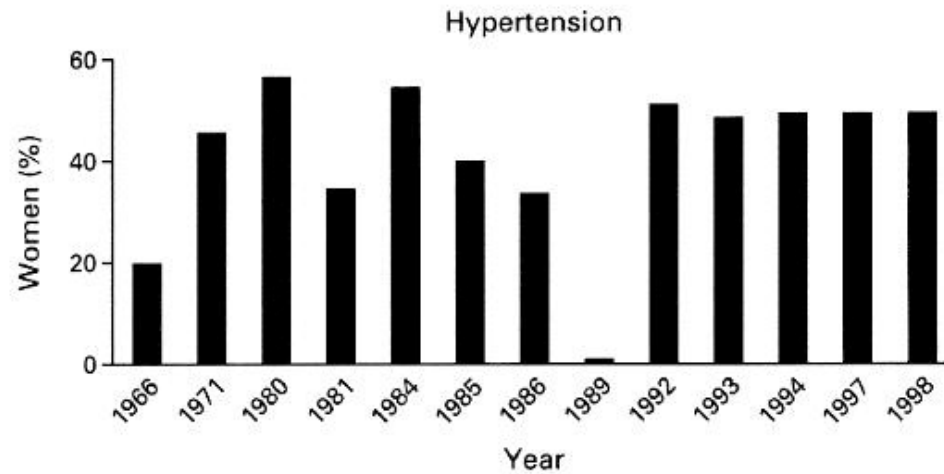
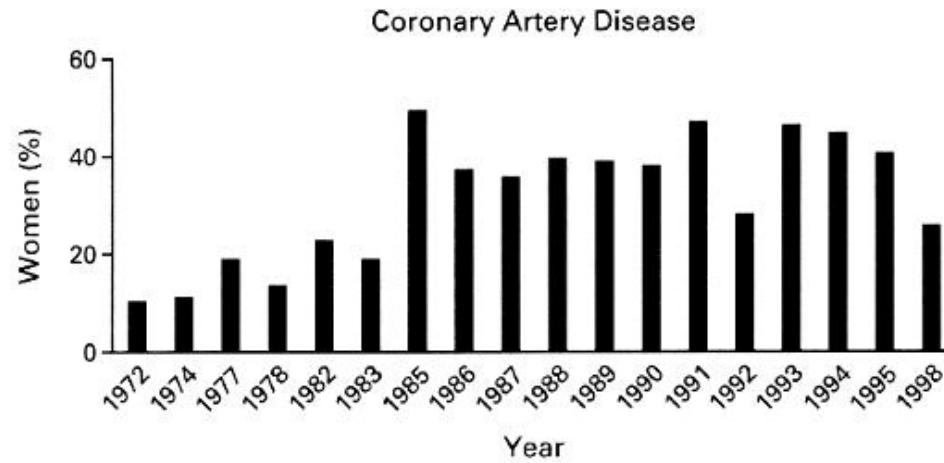


Fig.3- Percentage of Women among Enrollees in Clinical Trials According to the Type of Cardiovascular Disorder and the Year the Trial Was Started.

**A review of cardiovascular trials conducted in Europe between 1986-1997.**

Trial	Enrolled patients	% females	Reference
GISSI-1	11711	25	Lancet 1986; 1:397-402
ISIS-2	17187	23	Lancet 1988; 2:349-360
GISSI-2	12490	20	Lancet 1990; 336:65-71
GISSI-3	18023	22	Lancet 1994; 343:1115-22
4S	4444	19	Lancet 1994; 343:1383-89
ISIS-4	58050	26	Lancet 1995; 345:669-685
SMILE	1556	27	NEJM 1995; 332:80-85
EMIAT	1486	16	Lancet 1997; 349:667-674
GISSI-P	11324	15	Lancet 1999; 354:447-52
CIBIS-2	2647	19	Lancet 1999; 353:9-13
CHARM	7601	31	Lancet 2003; 362:759-766

## Gender bias in cardiovascular advertisements

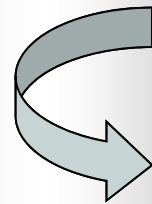
<b>Disorder</b>	<b>Prevalence in women (%)</b>	<b>Female proportion of patients (%)</b>	<b>Female enrolment in NHLBI-funded clinical trials (%)</b>	<b>Advertisements with female patient primary figure (%)</b>
Cardiov. disease	23.8	44	54	20
Hypertension	20.5	45	45	25
Coronary artery disease	5.4	44	57	17
Interventional cardiology	0.2	40	NA	17
Arrhythmias	NA	NA	29	6
Congest. heart failure	1.5	39	26	43
Hyperlipidaemia	49	49	NA	15

Comparison of prevalence of disorder in women, female proportion of patients with disease, female enrolment in NHLBI-funded clinical trials and female patient primary figure in unique cardiovascular advertisements

# DCV : HISTÓRICO

Estudo de Framingham

Rochester Coronary Heart  
Disease Project



**Conclusão:** mulheres com angina têm evolução benigna comparadas com homens com angina, com prognóstico muito mais favorável e menos eventos coronarianos

# Yentl Syndrome



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

TABLE OF CONTENTS

Volume 325 July 25, 1991 Number 4

EDITORIALS

The Yentl syndrome

B. Healy

"Mulheres recebem tratamento igual somente quando provam serem iguais ao homem"

## European Heart Journal

Editorials:

K. Orth-Gormer

**New light on the Yentl syndrome**

Eur Heart J 2000 21: 874-875



*Yentl - 1983*

*Barbra Streisand*





# Peculiaridades do Coração da Mulher

- **Tratamento da DAC na ♀**
  - A maioria dos tratamentos foram avaliados em populações masculinas
  - MRFIT, VA Cooperative Study, European Coronary Surgery Study, WOSCOPS não incluíram mulheres
  - Pouca atenção e pouco estudo para a saúde da mulher até 1986
  - DCV era considerada mais ameaçadora para o homem
  - National Institutes of Health (NIH) não incluía mulheres em grandes “*trials*” (câncer, doença cardíaca, AVC)
  - 1986 NIH estabelece necessidade de incluir mulheres nos estudos

# Peculiaridades do Coração da Mulher

- **Tratamento**

- Bem definido para o sexo ♂: grandes trials com n° reduzido, ou zero ♀
- Mais de 30.000 participantes em RCT sobre estatinas = 23% mulheres, na prevenção primária só 10%
- Guidelines geralmente não fazem diferenças entre homens e mulheres ao recomendar tratamento.



Nursing Standard 2007;21:43-47

Journal of Women's Health 2005;14:19-29

## Gender Differences in Utilization of Effective Cardiovascular Secondary Prevention: A Cleveland Clinic Prevention Database Study

TABLE 2. ACC/AHA GUIDELINE RECOMMENDATION FOR SECONDARY PREVENTION

	<i>Women</i>	<i>Men</i>	<i>p value</i>
BP goal (<140/90) (with DM <130/80) mm Hg	91.2%	93.1%	0.13
LDL-C <100 mg/dL	28.4%	38.1%	<0.001
Antiplatelet therapy	76.6%	85.0%	<0.001
ACE inhibitor	38.6%	37.0%	0.47
Beta-blockers	55.3%	57.3%	0.38
Any lipid-lowering agent	62.6%	67.1%	0.04

In this large study assessing adherence to guideline recommendations, we found women were less likely than men to be on antiplatelet, statin, or lipid-lowering therapy

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- Ciclo menstrual oscila volume circulante, pode alterar distribuição dos medicamentos
- Gravidez altera escolha da droga a ser usada, por teratogenese e altera farmacodinâmica e farmacocinética





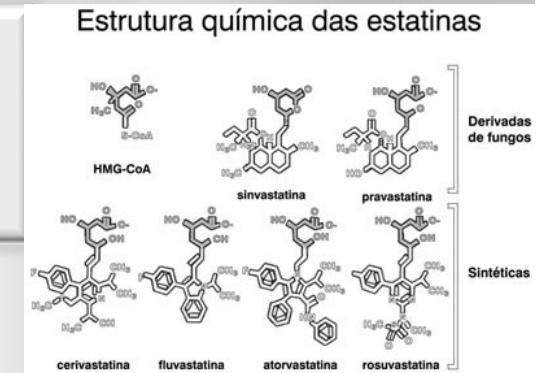
## Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Mulheres ingerem mais medicamentos que os homens, mas estas terapias não seguem as diretrizes baseadas em evidências**
- **Tem 1,5 a 1,7 vezes maior risco de eventos adversos a medicamentos, parcialmente relacionada a um menor reconhecimento de risco, além de diferenças em respostas imunes, baseadas no gênero**

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

## ● Drogas cardiovasculares

- **Estatinas**: reduz LDL, efeito pleiotrópico com redução da inflamação, melhora na função endotelial, estabilização da placa
- Mulheres apresentam mais predisposição a mialgias e diabetes - pela diminuição do metabolismo, massa muscular reduzida e menor peso corporal em relação aos homens. Esse risco é maior nas idosas com baixo peso





# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Estatinas:**
- Prevenção primária: dados conflitantes sobre os efeitos protetores. As discrepâncias podem estar relacionadas a estratificação de risco ou subutilização das diretrizes em mulheres, mal definidas em relação aos homens
- Prevenção secundária:
  - estimulada, **reduções significativas** no infarto do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca e morte

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Agentes antiplaquetários – Aspirina**
  - Ineficaz para prevenção primária do IM na mulher, mas reduz sua incidência no homem
  - Benéfica na prevenção do AVC na mulher, não reduz seu risco no homem
  - Aspirina revestida é absorvida e hidrolisada mais rapidamente, com perda do efeito
  - Polimorfismo genético da Glicoproteína plaquetária, com resposta variável ao uso
  - Eficácia comprovada na prevenção secundária

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Terapia Antitrombótica**
  - Mulheres necessitam doses menores de Warfarin
  - PTTa alvo atingido mais rapidamente
  - Trombolíticos oferecem mesmo benefício para mulheres, mas com maior taxa de AVC hemorrágico
  - Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa não se mostraram eficazes para mulheres

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

## ● Digoxina

- Perfil farmacocinético diferente em mulheres em relação aos homens, exibindo um volume reduzido de distribuição e depuração renal mais lenta
- Aumenta a mortalidade na mulher com ICC
- Não reduziu taxa de hospitalização por ICC (DIG Trial)

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Betabloqueadores**

- Melhora sobrevida no IM e ICC
- Metoprolol e Propranolol encontrados em doses maiores no plasma (Vd e Cl)
- Efeito anti anginoso menor na mulher, mas redução mais acentuada da FC e PAS com Metoprolol

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e Diuréticos**
  - Efeitos teratogênicos, evitados em fase reprodutiva
  - Eficácia igual para homens e mulheres
  - Mais tosse com IECA
  - Mais hiponatremia, hipocalcemia e arritmias com diuréticos



# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- **Bloqueadores dos Canais de Cálcio**
  - Maiores concentrações plasmáticas de amlodipina e taxas de eliminação mais rápida para verapamil
  - Melhor resposta anti-hipertensiva com Anlodipina, mas maiores taxas de edema
- **Mononitrato de Isossorbida**
  - Concentrações plasmáticas mais elevadas – atribuído a menor peso da mulher

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

## ● Intervalo QT

- Naturalmente maior na mulher; oscila com o ciclo menstrual
- Estrógeno facilita prolongamento do intervalo QT induzido por bradicardia e o surgimento de arritmias, os andrógenos encurtam o QTc e reduzem a resposta QT às drogas
- Maior incidência de Torsades de Pointes – 2,3 vezes, principalmente com antiarrítmicos classe I e III
- Drogas que prolongam intervalo QT devem ser usadas com cautela na mulher

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher



- Reações adversas a drogas
  - Mulheres tem mais efeitos adversos, eles são mais graves, hospitalizam mais
  - Polifarmácia – usam mais drogas, interação medicamentosa
  - 60%-75% Torsades des Pointes induzidas por drogas
  - 2 vezes mais reações cutâneas
  - Mais ef. adversos com diuréticos, estatinas, anticoagulantes, trombolíticos, BCC

# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher

- Conclusões
  - Mulheres e homens são fisiologicamente diferentes e se apresentam com manifestações clínicas específicas do gênero na doença cardiovascular.
  - Existem diferenças relacionadas ao gênero no efeito das drogas CV, por farmacocinética e farmacodinâmica diferentes, que interferem em sua eficácia

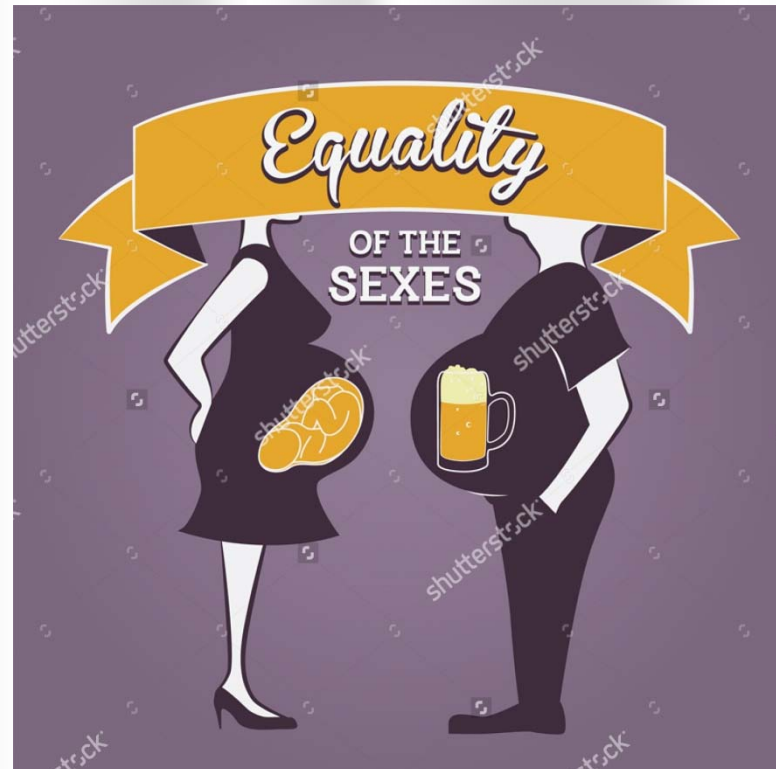
# Terapia Cardiovascular: Particularidades na Mulher



## ● Conclusões

- Não é suficiente extrapolar os dados de ensaios clínicos realizados quase exclusivamente em homens para uma população feminina
- a prática de considerar o gênero como um fator na prescrição de drogas vai se tornar comum, à medida que mais estudos surgem para melhorar a nossa base de conhecimento para a avaliação de risco / benefício dos medicamentos cardiovasculares em mulheres e homens.

Homens e **Mulheres**: Será que são iguais?



Obrigada



Obrigada

