

Editora: Fernanda M. Consolim-Colombo

Impacto do gênero no remodelamento cardiovascular The impact of gender on the cardiovascular remodeling

Cibele Larrosa Garzillo¹, Whady Hueb¹, Neuza Lopes¹

RESUMO

A associação entre doença cardiovascular e hipertensão é bem estabelecida, porém, o efeito do gênero no acometimento de órgãos-alvo é menos conhecido. Serão revistas, em diferentes enfermidades, as características gênero-específicas no remodelamento ventricular. Trabalhos experimentais, em ratos com bandejamento da aorta, têm mostrado que machos apresentam maior expressão de mRNA da betamiosina e fator natriurético atrial, além de menor expressão da *sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-transport ATPase* (SERCA-2) quando comparados com fêmeas, porém, ambos apresentam transcrição de receptores estrogênicos no tecido cardíaco. Estudos em humanos têm mostrado produção miocárdica de aldosterona, sendo esta maior nas mulheres e associada a remodelamento concêntrico apenas nesse grupo. Em indivíduos saudáveis, homens apresentam maiores dimensões cardíacas que as mulheres. Já em indivíduos com disfunção ventricular, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), bem como o índice de massa, é maior nos homens. Na hipertensão arterial essencial, mulheres evoluem com fração de ejeção (FE) superior aos homens, apesar de os diâmetros sistólico e diastólico de ventrículo esquerdo (VE), bem como a massa ventricular, serem menores. Com relação à estenose aórtica, pacientes do sexo feminino apresentam menores volumes e massa de VE, porém com maior fração de ejeção (FE). A presença de HVE em homens e mulheres, independente da associação com doença arterial coronária (DAC), mostra-se marcador de pior prognóstico, e as mulheres apresentam maior risco de mortalidade quando comparadas aos homens. Doenças com sobrecarga de pressão levam ao remodelamento ventricular com características gênero-específicas.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertrofia ventricular esquerda, gênero, hipertensão, estenose aórtica, aldosterona.

ABSTRACT

The association of hypertension and cardiovascular disease is well established. However, sex-related differences on target organ damage are not so clear. The aim of this review is to elucidate sex-specific mechanism of ventricular remodeling among several diseases. In rats submitted to left ventricle pressure overload after ascending aorta stenosis, males had a greater expression of beta-myosin heavy chain and atrial natriuretic factor mRNA, as well as depressed sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-transport ATPase (SERCA-2) mRNA when compared to females. Indeed, estrogen receptor transcript was detected in cardiac myocytes of both groups. Repots in humans have shown aldosterone production in cardiac tissue. This production is greater in women and associated with concentric remodeling only in this group. On healthy individuals, men present higher cardiac dimensions than women. In the presence of ventricular dysfunction, the hypertrophy, as well as the mass index is increased among men. On essential hypertension, women develops higher ejection fraction, despite of the smaller systolic and diastolic diameters compared to men. When aortic stenosis is considered, female patients present slower ventricular volumes and mass, with a higher ejection fraction. The presence of ventricular hypertrophy, whenever or not associated with coronary heart disease, revealed to be a marker of worse prognosis. Yet, this impact is greater among women. Diseases with pressure overload lead to gender specific ventricular remodeling.

KEYWORDS

Left ventricular hypertrophy, gender, hypertension, aortic stenosis, aldosterone.

Recebido: 13/4/2008 Aceito: 21/5/2008

1 Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).

Correspondência para: Cibele Larrosa Garzillo. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 AB, sala 114 – 05403-000 – São Paulo, SP. Fone: (11) 3069-5032. Fax: (11) 3069-5188.

E-mail: mass@incor.usp.br

INTRODUÇÃO

O impacto do gênero sobre a ocorrência, o prognóstico e a resposta ao tratamento de diversas doenças cardiovasculares tem sido recentemente foco de interesse. Nos Estados Unidos, por exemplo, apesar de uma redução global na mortalidade cardiovascular nas últimas décadas, a taxa de declínio nas mulheres mostrou-se menor que nos homens¹.

A forte associação entre doença cardiovascular (DCV) e hipertensão tem sido mostrada em ambos os gêneros, por uma série de estudos prospectivos^{2,3}. Na população geral, o acometimento de órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), espessamento da camada íntima-média da carótida (IMT), bem como a existência de proteinúria estão diretamente associados com maior risco de DCV^{4,5}. No entanto, o efeito do gênero no acometimento de órgãos-alvo é menos conhecido.

O intuito desta revisão é salientar, em diferentes enfermidades, as características gênero-específicas no remodelamento ventricular.

POSSÍVEIS BASES FISIOPATOLÓGICAS

A maioria dos trabalhos que buscam esclarecer diferenças fisiopatológicas na remodelação ventricular, influenciados pelo gênero, é experimental com ratos. Entre os modelos mais utilizados, podem-se citar: sobrecarga de pressão (por bandejamento da aorta ou sobrecarga salina)⁶ e infarto do miocárdio (em geral anterior extenso, após ligadura de coronária)⁷.

Weinberg *et al.*, após bandejamento da aorta, observaram HVE semelhante entre machos e fêmeas, porém, quando analisada a reserva contrátil, esta se mostrou preservada apenas nas fêmeas, e nos machos apresentou-se em declínio. No mesmo experimento, nos animais com HVE, as expressões do mRNA da betamiosina e do fator atrial natriurético (genes fetais induzidos por sobrecarga de volume) foram maiores nos machos. Já com relação à homeostase do cálcio, o nível de mRNA da *sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-transport ATPase* (SERCA-2) encontrou-se deprimido em machos, mas não nas fêmeas. Em ambos os grupos e com igual intensidade foi encontrada a transcrição de receptor estrogênico em miócitos e tecido ventricular. Neste trabalho, as particularidades encontradas tanto nos machos quanto nas fêmeas poderiam explicar a diferença na reserva contrátil, possivelmente modulada por estrogênio⁶.

Jain *et al.*, também em estudo experimental, concluíram que o sexo feminino interfere de forma favorável no remodelamento ventricular em animais submetidos à sobrecarga pressórica após infarto agudo do miocárdio (IAM). Nas fêmeas, a hipertensão após IAM resultou em HVE concêntrica, sem dilatação adicional da cavidade ventricular e com melhora na função contrátil. Já nos machos, resultou em HVE excêntrica e dilatação adicional da cavidade ventricular, sem melhora na função contrátil⁷.

Trabalhos recentes têm sugerido papel de destaque para a aldosterona no remodelamento ventricular, além de sua produção local em coração humano⁸. Vasan *et al.* estudaram, em uma população sadia, a relação da aldosterona sérica com estruturas cardíacas. Concluíram que o nível sérico de aldosterona é maior em mulheres que em homens. Além disso, apenas na população feminina seus níveis foram positivamente correlacionados com aumento da espessura da parede ventricular e redução do diâmetro interno na diástole, consistente com remodelamento ventricular concêntrico. Tal associação não foi observada nos homens⁹.

A extrapolação, para os humanos, dos dados obtidos em trabalhos experimentais (em geral com ratos jovens) sobre o efeito do gênero na HVE deve ser realizada com cautela. Os ensaios clínicos foram realizados em sua maioria em pacientes idosos, nos quais fatores próprios do envelhecimento, além da presença de afecções associadas (por exemplo: doença arterial coronária (DAC) e estenose aórtica), podem modificar o remodelamento cardíaco.

INFLUÊNCIA DO GÊNERO NO REMODELAMENTO VENTRICULAR EM DIFERENTES SITUAÇÕES

INDIVÍDUOS COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

Homens têm maiores dimensões cardíacas (cavidades e massa), mesmo quando os parâmetros são ajustados para a superfície corpórea¹⁰; porém a FE tende a ser maior nas mulheres^{11,12}.

Os níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP), peptídeo natriurético atrial (ANP) e do segundo mensageiro do BNP e ANP (GMPc) são menores nos homens que nas mulheres, porém a renina plasmática é maior nos homens¹².

INDIVÍDUOS COM DISFUNÇÃO VENTRICULAR

A prevalência de hipertrofia ventricular é maior nos homens com disfunção quando comparados às mulheres. O mesmo é válido para o índice de massa do ventrículo esquerdo (VE), havendo aumento significativo apenas nos homens com disfunção ventricular¹².

Os níveis de BNP, ANP e GMPc aumentam em homens e mulheres, todavia, esse aumento é significativo apenas nos homens com função ventricular deprimida¹².

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ISOLADA

Em homens, há dilatação ventricular, com aumento da massa sem aumento da espessura da parede (remodelamento excêntrico); por outro lado, em mulheres, há aumento da espessura da parede e da massa ventricular, sem dilatação (remodelamento concêntrico)¹³.

HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

Em mulheres na pré-menopausa, os diâmetros sistólico e diastólico de VE, bem como a massa ventricular, são menores que nos homens. Entretanto, os índices de desempenho ventricular

[incluindo fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)] são maiores nas mulheres. Tais características tendem a desaparecer com a menopausa¹⁴.

Também há diferença em relação aos fatores de risco associados à HVE entre os sexos. Nas mulheres, a idade, a atividade plasmática de renina e o tabagismo associam-se positivamente com o índice de massa do VE. Já no sexo masculino, a idade, a pressão diastólica e o índice de massa corpórea associam-se positivamente com o índice de massa do VE¹⁵.

ESTENOSE AÓRTICA

Pacientes do sexo feminino com estenose aórtica apresentam remodelamento ventricular concêntrico secundário à sobrecarga de pressão. Após ajuste para a superfície corpórea, as mulheres apresentam menor massa, maior HVE, menor tensão na parede, maior FE e menores volumes de VE¹⁶. Essas características podem estar associadas a melhor adaptação à sobrecarga de pressão nas mulheres.

IMPACTO DA HVE NA SOBREVIDA NOS DIFERENTES GÊNEROS

Trabalhos recentes têm demonstrado diferença na sobrevida de pacientes com HVE de acordo com o gênero.

Em pacientes com hipertensão arterial, na ausência de DAC associada, as mulheres têm maior risco de mortalidade cardiovascular. Liao *et al.* analisaram a contribuição da HVE para mortalidade em 436 indivíduos sem DAC angiográfica significativa. Obteve-se um risco relativo para morte cardíaca de 1,3 nos homens e 7,5 nas mulheres¹⁷.

Em pacientes com DAC, a presença de HVE é associada a maior mortalidade em ambos os sexos, sugerindo que esta poderia ser um marcador de risco independente na DAC, porém, o risco de óbito em mulheres com HVE é maior que nos homens¹⁸.

CONCLUSÃO

As doenças com sobrecarga de pressão, seja hipertensiva ou estenose aórtica, levam ao remodelamento ventricular com características gênero-específicas. Homens e mulheres representam populações distintas, com evoluções diferentes quando

considerados aspectos fisiopatológicos, prognóstico e resposta terapêutica. A HVE é marcador de evolução desfavorável em ambos os sexos. Entretanto, nas mulheres sua presença implica maior risco de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997;96:2468-82.
2. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Evidence based management of hypertension: cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 2001;322:977-80.
3. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995;332:1758-66.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr.; The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima-media thickness and risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
6. Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, *et al.* Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *JACC* 1999;34:264-73.
7. Jain M, Liao R, Podesser BK, Ngoy S, Apstein CS, Eberli FR. Influence of gender on the response to hemodynamic overload after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H2544-50.
8. Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, *et al.* Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Int* 2000;57:1346-51.
9. Vasan RS, Evans JC, Benjamin EJ, *et al.* Relations of serum aldosterone to cardiac structure – Gender related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43:957-62.
10. Sveälv BG, Fritzon G, Andersson B. Gender and age related differences in left ventricular function and geometry with focus on the long axis. *Eur J Echocardiography* 2006;7:298-307.
11. Mendes LA, Davidoff R, Cupples LA, *et al.* Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J* 1997;134:207-12.
12. Luchner A, Bröckel Ulrich, Muscholl M, *et al.* Gender-specific differences of cardiac remodeling in subjects with left ventricular dysfunction: a population based study. *Cardiovascular Research* 2002;53:720-7.
13. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72(3):310-3.
14. Garavaglia GE, Messerli FH, Schmieder RE, Nunez BD, Oren S. Sex differences in cardiac adaptation to essential hypertension. *Eur Heart J* 1989;10(12):1110-4.
15. Saitoh M, Nishimura H, Tanaka T, Kondoh Teruo. Gender-related differences in target organ damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med* 2006;45(6):377-83.
16. Villa E, Troise G, Cirillo M, *et al.* Factors affecting left ventricular remodeling after valve replacement for aortic stenosis. An overview. *Cardiovascular Ultrasound* 2006;4(25):1-9.
17. Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left Ventricular Hypertrophy has a greater impact on survival in woman than in men. *Circulation* 1995;92:805-10.
18. East MA, Jollis JG, Nelson CL, Marks D, Peterson ED. The influence of left ventricular hypertrophy on survival in patients with coronary artery disease: do race and gender matter? *JACC* 2003;41(6):949-54.