

CAPÍTULO 44

ARTIGO DE REVISÃO

DIFERENÇAS DE GÊNERO NA COEXISTÊNCIA ENTRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FIBRILAÇÃO ATRIAL

Autor Principal**Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas****Coautores**

Ana Cássia Silva de Oliveira

Gisela Correa Lara

Paulo Victor Cabral Abreu

Carolina Yamaguti Chaud

Marcos Vinicius de Souza Martins

Resumo A coexistência entre a insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilação atrial (FA) degrada severamente os desfechos cardiovasculares. Estudos epidemiológicos demonstram que o desenvolvimento de IC em pacientes com FA preexistente eleva a mortalidade em três vezes para ambos os sexos. Porém, quando a cronologia é inversa, a instalação da FA em pacientes com IC prévia gera um aumento de mortalidade significativamente mais expressivo em mulheres do que em homens. Os principais fatores de risco, nesse caso, incluem o tabagismo, a obesidade, a hipertensão e o diabetes, sendo que o diagnóstico de FA recente em mulheres atua como um preditor para o surgimento de IC e o aumento da mortalidade por todas as causas. Observa-se uma distinção fenotípica onde a IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) é predominante em mulheres, enquanto os homens tendem a desenvolver IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Esse padrão é reforçado pelo fato de que mulheres com FA têm uma incidência superior de ICFEp em relação aos homens. A base dessa disparidade reside em mecanismos fisiopatológicos complexos que envolvem influências hormonais, genéticas e epigenéticas, como a metilação do DNA e a expressão de microRNA. Estruturalmente, o coração feminino apresenta volumes indexados do ventrículo esquerdo (VE) menores e maior rigidez miocárdica. Diante do estresse da pós-carga, as mulheres mantêm a fração de ejeção preservada por períodos mais longos, mas evoluem com hipertrofia do VE e disfunção diastólica acentuada, em parte devido à maior pressão de pulso decorrente de uma raiz aórtica menor. Os estrogênios exercem papel cardioprotetor por meio de vias genômicas e não genômicas, modulando o estresse oxidativo, a função mitocondrial e inibindo a fibrose. Com a menopausa, a perda dessas funções antioxidantes e anti-inflamatórias aumenta a vulnerabilidade feminina à ICFEp e à FA. Adicionalmente, as flutuações hormonais e o sistema nervoso autônomo influenciam a eletrofisiologia atrial, sendo que a fase lútea, marcada pela atividade simpática aumentada, predispõe a arritmias. Clinicamente, as mulheres são mais sintomáticas e apresentam queixas atípicas como fadiga e fraqueza, o que pode retardar o diagnóstico e o início do tratamento. Embora as diretrizes não diferenciem as recomendações por sexo, evidências

indicam que as mulheres se beneficiam mais de doses submáximas de medicamentos para IC e apresentam maior risco de reações adversas. O uso de ARNI demonstrou redução superior de hospitalizações e mortalidade cardiovascular em mulheres com ICFe. Por outro lado, a digoxina está associada a um risco de mortalidade aumentado exclusivamente em mulheres com IC. Quanto aos dispositivos, as mulheres respondem de forma mais positiva à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), apresentando remodelamento reverso mais eficaz e melhor sobrevida. Contudo, a qualidade de vida relacionada à saúde é pior em mulheres devido a comorbidades, maior incapacidade psicológica e sintomas mais severos. Fatores psicossociais, como a depressão — cuja associação com doenças cardiovasculares é mais forte no sexo feminino — e o papel de cuidadora, impactam diretamente o prognóstico.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Fibrilação atrial; Saúde cardiovascular da mulher; Hormônios sexuais; Manejo terapêutico

1. INTERAÇÃO ENTRE DOENÇAS E IMPACTO NA MORTALIDADE

A interação entre a insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilação atrial (FA) não representa meramente uma sobreposição de diagnósticos, mas sim uma simbiose patológica que degrada progressivamente o prognóstico cardiovascular. Quando essas entidades coexistem, estabelece-se um ciclo vicioso onde o comprometimento hemodinâmico da IC predispõe ao remodelamento atrial, enquanto a perda da sístole atrial e a irregularidade ventricular da FA aumentam a falência miocárdica.

No cenário epidemiológico, a ordem de aparecimento das patologias dita riscos específicos e alarmantes. Estudos demonstram que, em indivíduos com um diagnóstico prévio de fibrilação atrial, o surgimento subsequente de insuficiência cardíaca atua como um multiplicador de letalidade, elevando as taxas de mortalidade em até três vezes tanto para homens quanto para mulheres. Entretanto, observa-se uma vulnerabilidade distinta quando a cronologia se inverte: em pacientes que já apresentam insuficiência cardíaca, o desenvolvimento novo de fibrilação atrial acarreta um aumento de mortalidade significativamente mais expressivo no sexo feminino em comparação ao masculino.

2. PERFIL DE RISCO E PREDOMÍNIO DO FENÓTIPO DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

Na trajetória clínica da mulher em direção à falência cardíaca é possível identificar fatores de risco que, embora comuns a ambos os sexos, apresentam nuances de impacto diferenciadas. O tabagismo, a obesidade, a hipertensão arterial e o diabetes mellitus emergem como os principais catalisadores para o desenvolvimento de FA e IC em mulheres. O *Womens Health Study* reforçou essa preocupação ao evidenciar que o diagnóstico recente de fibrilação atrial em

mulheres é um preditor robusto para o desenvolvimento iminente de insuficiência cardíaca, culminando em um aumento drástico na mortalidade por todas as causas.

Um ponto de divergência fundamental reside na apresentação fenotípica da IC. Independentemente da idade, as mulheres possuem uma predisposição biológica marcante para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Enquanto o fenótipo masculino tende a evoluir para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) — caracterizada por remodelamento excêntrico e dilatação ventricular —, o coração feminino frequentemente mantém sua capacidade de ejeção global, mas sofre com disfunção diastólica severa e aumento da rigidez miocárdica. Notavelmente, mulheres com FA preexistente apresentam uma incidência ainda maior de ICFEp quando comparadas aos homens na mesma condição.

3. FISIOPATOLOGIA DIFERENCIADA: GENÉTICA, EPIGENÉTICA E HORMÔNIOS

A explicação para essas disparidades reside na complexidade estrutural, genética e fisiológica do coração feminino. As diferenças relacionadas ao sexo são, em parte, orquestradas por mecanismos epigenéticos profundos. A expressão diferenciada de microRNAs, as modificações nas histonas e os padrões específicos de metilação do DNA atuam como reguladores finos da tradução gênica, influenciando diretamente os processos de fibrose miocárdica, hipertrofia de cardiomiócitos e remodelamento elétrico atrial.

Além da genética, o ambiente hormonal desempenha um papel protetor que se torna um fator de risco após a sua retirada. O estradiol (E2) é uma das bases da saúde cardiovascular na pré-menopausa, exercendo funções antioxidantes e anti-inflamatórias vitais. A cardioproteção mediada pelo estrogênio ocorre através de vias genômicas e não genômicas, envolvendo os receptores $E\alpha$, $ER\beta$ e o receptor acoplado à proteína G (GPER). A ativação dessas vias modula:

- **Estresse oxidativo:** Redução da produção de espécies reativas de oxigênio no miocárdio.
- **Homeostase do cálcio:** Regulação dos canais iônicos para garantir a estabilidade elétrica e a contratilidade.
- **Função mitocondrial:** Preservação da bioenergética do cardiomiócito.
- **Fibrose:** Inibição da ativação de fibroblastos e da deposição excessiva de colágeno.

Com o advento da menopausa, a queda abrupta dos níveis de estrogênio desprotege o sistema cardiovascular, aumentando a suscetibilidade à inflamação sistêmica, à disfunção endotelial e, conseqüentemente, à ICFEp e à FA em idades mais avançadas.

4. ESTRUTURA CARDÍACA E HEMODINÂMICA VASCULAR

A estrutura cardíaca feminina possui particularidades que influenciam a resposta ao estresse da pós-carga. Embora o índice cardíaco seja comparável ao dos homens, as mulheres possuem volumes indexados do ventrículo esquerdo (VE) menores e uma maior rigidez intrínseca das paredes ventriculares. Diante da hipertensão crônica, o coração feminino tende a manter a fração de ejeção por períodos mais longos, mas ao custo de desenvolver hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica.

Essa tendência é agravada por fatores anatômicos vasculares: a raiz e o arco aórtico menores nas mulheres resultam em uma maior pressão de pulso e em um fluxo coronário prejudicado. Por outro lado, o remodelamento masculino é tipicamente excêntrico. A maior densidade de receptores β -1adrenérgicos nos cardiomiócitos dos homens favorece, sob estimulação prolongada, a liberação de colágeno, a dilatação do VE e a eventual falência sistólica.

5. FISIOPATOLOGIA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: O PAPEL DOS HORMÔNIOS E DO SISTEMA AUTÔNOMO

A origem da fibrilação atrial no organismo feminino é influenciada de forma determinante pelo ambiente hormonal, que atua diretamente sobre o tecido atrial, modulando tanto o remodelamento estrutural quanto a arritmogênese, com ênfase particular no período pós-menopausa. O gatilho para a despolarização atrial desordenada é multifatorial, envolvendo uma cascata de sinalização mediada por catecolaminas, aldosterona, angiotensina II, hormônios tireoidianos e peptídeos natriuréticos. Adicionalmente, o cortisol e os hormônios sexuais, como o estrogênio e a progesterona, desempenham papéis críticos através de mecanismos que incluem a disfunção de canais iônicos, a ativação de vias inflamatórias crônicas, a modulação do sistema nervoso autônomo e a indução de fibrose atrial.

As mulheres desenvolvem padrões de remodelamento atrial distintos dos homens, o que é largamente atribuído às flutuações e à eventual depleção dos hormônios sexuais. Com a transição para a menopausa, a redução drástica dos níveis de estrogênio resulta em um aumento compensatório da atividade simpática. Essa hiperatividade adrenérgica altera as propriedades de condução elétrica e a frequência cardíaca basal, elevando substancialmente o risco de deflagração da FA.

A progesterona também emerge como um modulador crucial da estabilidade elétrica atrial. Em conjunto com o estrogênio, ela influencia o tônus do sistema nervoso autônomo. Observa-se que, durante a fase folicular do ciclo menstrual, há uma predominância da atividade parassimpática. Em contraste, a fase lútea é caracterizada por um incremento da atividade simpática, o que cria uma janela de maior predisposição a arritmias no sexo feminino. Além disso, as respostas

autônômicas em mulheres com FA são mais enfáticas, o que pode exacerbar a gravidade das complicações relacionadas à doença.

6. REMODELAMENTO ESTRUTURAL, FIBROSE E ELETROFISIOLOGIA ATRIAL

A sinalização estrogênica exerce um papel protetor contra a fibrose cardíaca na fase pré-menopáusia, retardando a evolução da fibrilação atrial. Esse mecanismo envolve a modulação da ativação de fibroblastos e da deposição de colágeno, agindo principalmente através das vias dependentes do fator de crescimento transformador β (TGF- β). No entanto, a perda dessa proteção hormonal leva a um aumento da rigidez miocárdica e à disfunção diastólica, o que predispõe as mulheres à ICFEp. Paralelamente, a fibrose atrial progressiva atua como o substrato anatômico necessário para o início e a manutenção da FA.

As diferenças anatômicas e eletrofisiológicas entre os sexos são notáveis:

- **Dimensões cardíacas:** Mulheres apresentam dimensões cardíacas reduzidas e uma organização atrial distinta.
- **Volumes atriais:** Estudos de imagem revelam que as mulheres possuem volumes atriais menores, o que impacta diretamente os tempos de condução e aumenta a predisposição a circuitos de reentrada.
- **Eletrofisiologia:** O mapeamento eletrofisiológico em mulheres com FA revela menores voltagens atriais (um substituto clínico para a fibrose), velocidades de condução mais lentas e a presença de potenciais fracionados mais complexos.
- **Sucesso terapêutico:** Homens, devido aos maiores volumes atriais e características elétricas distintas, tendem a apresentar taxas de sucesso superiores na cardioversão elétrica em comparação às mulheres.

7. APRESENTAÇÃO CLÍNICA: O DESAFIO DOS SINTOMAS ATÍPICOS

Embora os sintomas clássicos da fibrilação atrial incluam palpitações, dispneia, dor torácica e tonturas, a experiência clínica difere significativamente entre os sexos. As mulheres tendem a ser mais sintomáticas que os homens, porém frequentemente manifestam sintomas atípicos, como fadiga crônica e fraqueza generalizada. Além disso, a duração desses episódios sintomáticos costuma ser mais prolongada no sexo feminino.

Essa predominância de sintomas incharacterísticos gera um problema clínico grave: o atraso no diagnóstico. A dificuldade em reconhecer a FA devido à apresentação atípica retarda o início do tratamento adequado, o que pode resultar em desfechos cardiovasculares mais severos para as mulheres. De forma análoga, na insuficiência cardíaca, as mulheres também apresentam maior carga sintomática, com sinais mais evidentes de congestão sistêmica e uma deterioração mais

acentuada da qualidade de vida em comparação aos homens. Embora as taxas de internação hospitalar por IC sejam comparáveis entre os sexos, os homens apresentam um risco superior de morte cardiovascular.

8. DIAGNÓSTICO POR BIOMARCADORES E ECOCARDIOGRAFIA ESPECIALIZADA

O uso de biomarcadores é fundamental para o monitoramento da progressão da doença. O NT-proBNP (peptídeo natriurético tipo B N-terminal) é a ferramenta prognóstica de eleição. Curiosamente, os níveis de NT-proBNP são mais elevados em mulheres do que em homens, mesmo após o ajuste para a idade. Uma das hipóteses explicativas reside na influência dos hormônios sexuais: a testosterona parece aumentar a atividade da neprilisina, o que promove uma degradação mais eficiente dos peptídeos natriuréticos, resultando em níveis circulantes menores nos homens.

No âmbito da ecocardiografia transtorácica, o fenótipo da IC FEp nas mulheres revela características específicas:

- **Fração de ejeção (FE):** Tende a ser paradoxalmente maior do que nos homens com a mesma patologia.
- **Estrutura ventricular:** Mulheres apresentam menores índices de volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (VE), além de uma massa ventricular indexada menor e menor dilatação da cavidade.
- **Hipertrofia:** Apesar dos volumes menores, o grau de hipertrofia do VE é semelhante ao observado nos homens.
- **Disfunção diastólica:** Embora parâmetros como o índice de volume do átrio esquerdo e a pressão sistólica da artéria pulmonar sejam frequentemente similares entre os sexos, as mulheres apresentam frequentemente uma relação E/e' mais elevada. Esse aumento na relação entre a velocidade do fluxo mitral e a velocidade do anel mitral indica pressões de enchimento do VE mais altas e reflete a maior rigidez miocárdica característica do coração feminino, especialmente na IC FEp.

9. FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR: IMPORTÂNCIA DA DIFERENCIAÇÃO POR SEXO

O manejo farmacológico de pacientes que apresentam a coexistência de insuficiência cardíaca (IC) e fibrilação atrial (FA) é um dos campos mais dinâmicos da cardiologia contemporânea. Embora as diretrizes internacionais historicamente não apresentem recomendações divergentes baseadas no sexo, um corpo crescente de evidências científicas sublinha que a eficácia e, primordialmente, a segurança dos medicamentos são fortemente influenciadas pelo gênero.

As mulheres frequentemente requerem ajustes posológicos, tendendo à necessidade de doses reduzidas de fármacos para IC e FA. Essa necessidade de customização decorre de uma estrutura farmacocinética e farmacodinâmica distinta, que inclui:

- **Metabolismo e depuração:** Diferenças acentuadas na depuração renal e na função metabólica hepática alteram a meia-vida dos compostos.
- **Distribuição corporal:** A variação na distribuição de gordura corporal, peso e altura altera o volume de distribuição de substâncias lipofílicas e hidrofílicas.
- **Estado hormonal:** As flutuações hormonais interagem diretamente com os receptores e as vias metabólicas dos fármacos.

Além do perfil hemodinâmico, as terapias para insuficiência cardíaca exercem ações pleiotrópicas que parecem ser particularmente benéficas no organismo feminino. Estudos sugerem que as mulheres alcançam benefícios clínicos superiores com doses submáximas, enquanto os homens tendem a necessitar das doses-alvo plenas preconizadas pelas diretrizes para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e betabloqueadores para obter eficácia comparável. É importante notar que as mulheres apresentam uma vulnerabilidade maior a reações adversas, o que pode impactar negativamente a sobrevida se não houver monitoramento rigoroso.

9.1 IECA, BRA e betabloqueadores

O tratamento padrão da IC inclui o uso de IECA ou BRA, betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoide (ARM), inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) e inibidores da proteína transportadora de sódio-glicose 2 (iSGLT2).

- **IECA e BRA:** Ensaios clínicos seminais como o AIRE e o HOPE demonstraram que os IECA reduzem a mortalidade de forma quase idêntica em ambos os sexos. O estudo BIOSTAT-HF reforçou essa paridade em pacientes com ICFeR, revelando que a redução de eventos cardiovasculares era similar mesmo quando as mulheres recebiam doses menores, sem a titulação completa recomendada. No caso dos BRA, observa-se um benefício de sobrevivência superior nas mulheres com ICFeR devido à menor incidência de efeitos colaterais, embora não existam disparidades significativas no fenótipo de ICFeP. Estes medicamentos são essenciais para reduzir a fibrose miocárdica e a inflamação.
- **Betabloqueadores:** Estes agentes são pilares na regulação autonômica e remodelamento elétrico. Embora tragam benefícios de sobrevida universais, as mulheres apresentam efeitos farmacodinâmicos mais intensos com doses menores. Isso se deve à atividade parassimpática mais pronunciada e à menor atividade da enzima hepática CYP2D6 no sexo feminino.

Adicionalmente, as pílulas anticoncepcionais podem elevar os níveis plasmáticos de metoprolol, exigindo cautela na prescrição.

9.2 ARM, ARNI e iSGLT2

A evolução do tratamento trouxe medicamentos com respostas significativamente distintas entre os gêneros:

- **Antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM):** O estudo TOPCAT revelou que a espironolactona reduziu a mortalidade de forma mais expressiva em mulheres com ICFeP ou ICFeI em comparação aos homens, embora os resultados tenham sido equivalentes no cenário de ICFeR.
- **Inibidores do receptor de angiotensina-nepilisina (ARNI):** No estudo PARADIGM-HF (ICFeR), a redução da mortalidade foi similar entre os sexos. No entanto, o estudo PARAGON-HF (ICFeP/ICFeR-m) evidenciou uma redução superior de hospitalizações e morte cardiovascular especificamente em mulheres. A maior responsividade feminina ao sacubitril/valsartana pode ser explicada pelos níveis pós-menopáusicos de NT-proBNP, maior atividade da nepilisina no tecido adiposo visceral e diferenças na regulação da sintase de óxido nítrico. O estudo PROVE-HF confirmou reduções significativas de NT-proBNP e remodelamento cardíaco reverso em mulheres com ICFeR.
- **Inibidores da SGLT2 (iSGLT2):** Em pacientes com ICFeR, os iSGLT2 mostram maior eficácia em evitar a piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular nas mulheres. Embora causem mais infecções micóticas geniturinárias no público feminino, sua segurança global é comparável à dos homens. Estes medicamentos também atuam favoravelmente no metabolismo miocárdico, estresse oxidativo e na síndrome cardiorenal-metabólica.

10. GESTÃO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: RITMO VS. FREQUÊNCIA E ABLAÇÃO

A escolha estratégica entre o controle da frequência cardíaca e o controle do ritmo permanece um desafio. Os estudos AFFIRM e RACE não encontraram diferenças na mortalidade cardiovascular entre as duas estratégias para pacientes com ICFeR. Porém, nuances importantes foram identificadas:

- **Riscos específicos:** No estudo AFFIRM, mulheres apresentaram maior risco de AVC. Já no estudo RACE, as mulheres submetidas ao controle de ritmo tiveram maior incidência de eventos tromboembólicos e efeitos adversos de antiarrítmicos do que as tratadas com controle de frequência.
- **Segurança antiarrítmica:** As mulheres são biologicamente mais predispostas a prolongamentos do intervalo QT corrigido e à ocorrência de *torsades de pointes* ao utilizarem fármacos como amiodarona, sotalol e dofetilida.

- **Digoxina:** Análises *post hoc* revelaram que a digoxina está associada a um maior risco de mortalidade exclusivamente em mulheres com IC, um efeito não observado no sexo masculino.

A ablação por cateter surge como uma alternativa para melhorar a fração de ejeção e a qualidade de vida. No entanto, as mulheres são menos encaminhadas para este procedimento devido à idade avançada no diagnóstico e ao risco percebido de complicações. Além disso, a recorrência da FA após a ablação é mais frequente no sexo feminino, possivelmente devido aos maiores graus de fibrose atrial e velocidades de condução lentas.

11. ANTICOAGULAÇÃO E PREVENÇÃO DE AVC

As mulheres possuem um risco maior de acidente vascular cerebral (AVC), apesar de os homens terem um risco vitalício superior de desenvolver FA. Esta vulnerabilidade está ligada a flutuações hormonais e ao remodelamento fibrótico do átrio.

As diretrizes de 2024 da *European Society of Cardiology* (ESC) trouxeram uma mudança de paradigma: o sexo feminino é agora considerado um modificador de risco dependente da idade, e não um fator de risco independente, uma vez que o maior risco de AVC em mulheres se concentra naquelas acima de 65 anos. Historicamente, as mulheres recebem menos anticoagulantes por preocupações com sangramentos (especialmente com varfarina). A exclusão do sexo do escore CHA₂DS₂-VA é vista como um passo em direção a terapias mais específicas e equitativas.

De forma resumida, a Tabela 1 reúne as principais diferenças entre homens e mulheres no contexto da insuficiência cardíaca (IC) e da fibrilação atrial (FA).

Tabela 1 – Comparativo de gênero: insuficiência cardíaca e fibrilação atrial

Categoria	Perfil Feminino	Perfil Masculino
Prevalência de Fenótipo	Predomínio de IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp).	Predomínio de IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr).
Impacto da FA na IC	Maior aumento na mortalidade quando a FA se desenvolve em IC preexistente.	Aumento significativo na mortalidade, mas menos acentuado que nas mulheres.

Categoria	Perfil Feminino	Perfil Masculino
Estrutura Cardíaca	Menores volumes de VE; paredes mais rígidas; hipertrofia concêntrica.	Maiores volumes de VE; remodelamento excêntrico e dilatação ventricular.
Eletrofisiologia Atrial	Menor voltagem atrial; condução mais lenta; potenciais fracionados complexos.	Maiores dimensões atriais; eletrofisiologia que favorece o sucesso da cardioversão.
Sintomatologia	Mais sintomáticas; sintomas atípicos (fadiga, fraqueza); maior congestão.	Sintomas mais típicos (palpitações, falta de ar).
Biomarcadores	Níveis de NT-proBNP naturalmente mais elevados.	Níveis de NT-proBNP mais baixos (influência da testosterona).
Resposta Farmacológica	Maior benefício com doses submáximas; maior taxa de efeitos adversos.	Necessidade de doses-alvo plenas para eficácia máxima.
Efeito da Digoxina	Associada a maior risco de mortalidade.	Efeito de mortalidade não observado como nas mulheres.
Risco de AVC	Maior risco de acidente vascular cerebral, especialmente após os 65 anos.	Risco vitalício de FA é maior, mas risco de AVC é comparativamente menor.
Terapia com Dispositivos	Maior benefício com TRC; maiores taxas de complicações no implante.	Taxas de implante semelhantes, mas benefício clínico na TRC é menos expressivo.

Categoria	Perfil Feminino	Perfil Masculino
Saúde Mental	<p>Maior prevalência de ansiedade e depressão associadas à doença.</p> <p>+</p>	Menor impacto psicológico relatado em comparação às mulheres.
Prognóstico Global	Menor mortalidade e menos internações, mas pior qualidade de vida.	Maior mortalidade e maiores taxas de reinternação.

12. TERAPIA COM DISPOSITIVOS, DETERMINANTES DE GÊNERO E O HORIZONTE CIENTÍFICO

12.1 Intervenção eletrofisiológica e terapia com dispositivos

A gestão avançada da insuficiência cardíaca (IC) e da fibrilação atrial (FA) em mulheres frequentemente envolve o uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, incluindo o desfibrilador cardioversor implantável (CDI), a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e a combinação de ambos (TRC-D). Embora as taxas de implante de CDI apresentem paridade estatística entre os sexos, a experiência clínica das mulheres é marcada por um perfil de risco procedimental distinto. Elas apresentam maior suscetibilidade a complicações técnicas e clínicas, como pneumotórax, hemorragias peri-procedimento, infecções no sítio cirúrgico e deslocamento indesejado dos eletrodos.

Apesar desses riscos aumentados, a resposta biológica das mulheres à terapia de ressincronização é notavelmente superior. Estudos demonstram que as mulheres se beneficiam de forma mais robusta do implante de TRC e TRC-D em termos de melhora na qualidade de vida, redução expressiva nas taxas de hospitalização, promoção de um remodelamento cardíaco reverso mais eficaz e aumento da sobrevida cardiovascular. Esta eficácia potencializada pode ser atribuída a fatores intrínsecos ao fenótipo feminino, como a menor prevalência de etiologias isquêmicas (que resultam em menos tecido cicatricial fibrótico) e as dimensões cardíacas reduzidas, que permitem uma ressincronização mais homogênea. No entanto, as diretrizes atuais ainda carecem de recomendações específicas por sexo, negligenciando o fato de que as mulheres podem necessitar de pontos de corte menores para a duração do complexo QRS como critério de indicação para o dispositivo.

12.2 Determinantes psicossociais e fatores de risco de gênero

A saúde cardiovascular feminina é profundamente moldada por fatores que transcendem a biologia, alcançando esferas socioeconômicas e psicológicas. A obesidade, definida por um índice de massa corporal $> 27,5 \text{ kg/m}^2$ e circunferência da cintura superior a 90 cm, é um fator de risco predominante para o desenvolvimento de ICFEp em mulheres. A vulnerabilidade feminina à obesidade e suas consequências inflamatórias intensificam-se na menopausa. A redução do estrogênio compromete o papel protetor dos microRNAs e favorece a resistência à insulina, o que desencadeia um estado de inflamação sistêmica e disfunção endotelial.

A hipertensão arterial, também mais prevalente em mulheres, impõe um padrão de remodelamento ventricular específico: a hipertrofia concêntrica do VE. Devido à maior rigidez arterial intrínseca no sexo feminino, há um aumento crônico da carga sistólica e da pós-carga, o que precipita a disfunção diastólica. O diabetes mellitus agrava este cenário ao promover microangiopatia miocárdica e estresse oxidativo, processos que, embora ocorram em ambos os sexos, tendem a manifestar-se mais precocemente em mulheres.

Fatores socioeconômicos e de saúde mental também exercem um peso desproporcional. Mulheres com menor nível de escolaridade enfrentam maior risco de hipertensão, obesidade e insuficiência cardíaca devido ao acesso limitado a cuidados de saúde e à instabilidade financeira. A depressão e a ansiedade possuem uma associação mais forte com doenças cardiovasculares em mulheres do que em homens, especialmente após os 50 anos, sendo que estas condições são frequentemente subdiagnosticadas e subtratadas no público feminino. Além disso, o papel histórico da mulher como cuidadora familiar pode levar à negligência do autocuidado, retardando a busca por assistência médica e prejudicando a saúde cardiovascular.

12.3 O PARADOXO DO PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA

Ao analisar os desfechos a longo prazo, observa-se um fenômeno paradoxal. Os homens apresentam taxas maiores de reinternação e mortalidade, em grande parte devido à maior incidência de ICFEr, que possui um prognóstico inerentemente pior. Mulheres com ICFEp ou ICFEr tendem a apresentar menor mortalidade e menos hospitalizações em comparação aos seus pares masculinos. No entanto, esta "vantagem" na sobrevida não se traduz em bem-estar.

As mulheres convivem com uma qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) significativamente pior. Esta disparidade é alimentada por uma maior carga de comorbidades, sintomas de IC mais severos e uma prevalência elevada de ansiedade e depressão. No contexto da fibrilação atrial, as mulheres relatam sintomas mais incapacitantes e percebem a doença de forma mais negativa. Mesmo após intervenções como a ablação, embora haja melhora nos escores de QVRS, as mulheres ainda podem apresentar resultados funcionais inferiores aos dos homens devido à maior sensibilidade sintomática e suporte social reduzido.

13. LACUNAS CIENTÍFICAS E MEDICINA DE PRECISÃO

Apesar dos avanços, persistem lacunas substanciais no conhecimento sobre a insuficiência cardíaca e a fibrilação atrial em mulheres. A sub-representação feminina em ensaios clínicos históricos limita a compreensão sobre a eficácia de terapias específicas, especialmente para o fenótipo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICmFE). Há uma necessidade premente de:

- **Crítérios de dispositivos específicos:** Definição de limiares de QRS personalizados para o implante de TRC e CDI em mulheres, refletindo sua fisiologia elétrica distinta.
- **Farmacogenética e farmacocinética:** Realização de estudos prospectivos que avaliem como os polimorfismos genéticos e o ambiente hormonal influenciam os efeitos colaterais e a eficácia de betabloqueadores e IECA nas mulheres.
- **Anatomia e eletrofisiologia:** Aprofundamento das pesquisas sobre as diferenças estruturais cardíacas e mecanismos de condução elétrica mediados por hormônios.
- **Foco Psicossocial:** Integração de indicadores de qualidade de vida e suporte social nos protocolos terapêuticos para mitigar o impacto da ansiedade e depressão nos desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: Sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes. *Circulation*. 2017;135(6):593-608.
2. Espnes H, Wilsgaard T, Ball J, Lochen ML, Njolstad I, Schnabel RB, et al. Heart Failure in Atrial Fibrillation Subtypes in Women and Men in the Tromso Study. *JACC Adv*. 2025;4(1):101556.
3. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:3.
4. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
5. Cheng S, He J, Han Y, Han S, Li P, Liao H, et al. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *Europace*. 2024;26(6):euae195.
6. Nosheen R, Jadry G, Biykem B. Representation of women in heart failure clinical trials: Barriers to enrollment and strategies to close the gap. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*. 2022;13:100093.

7. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ, et al. Participation of women in clinical trials supporting FDA approval of cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1960-9.
8. Waitt C, Astill D, Zavala E, Karron RA, Faden RR, Stratton P, et al. Clinical trials and pregnancy. *Commun Med*. 2022;2:132.
9. Ibrahim NE, Pina IL, Camacho A, Bapat D, Felker GM, Maisel AS, et al. Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement and Ventricular Remodeling During Entresto Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) Study Investigators. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2018-25.
10. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;352:h7013.
11. Azarbal F, Stefanick ML, Salmoirago-Blotcher E, Manson JE, Albert CM, LaMonte MJ, et al. Obesity, Physical Activity, and Their Interaction in Incident Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001127.
12. Madan N, Itchhaporia D, Albert CM, Aggarwal NT, Volgman AS. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):55-64.
13. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157-81.
14. Santema BT, Ouwerkerk 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.
15. Smereka Y, Ezekowitz JA. HFpEF and sex: Understanding the role of sex differences. *Can J Physiol Pharmacol*. 2024;102(5):465-75.
16. Barillas-Lara MI, Monahan K, Helm RH, Vasan RS, Schou M, Kober L, et al. Sex-Specific Prevalence, Incidence and Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Heart Failure. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(12):1566-75.
17. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK, et al. Modifiable risk factors for incident heart failure in atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):552-60.
18. Pandey A, Omar W, Ayers C, LaMonte M, Klein L, Allen NB, et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1814-23.
19. 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.
20. Pacheco C, Mullen KA, Coutinho T, Jaffer S, Parry M, Van Spall HGC, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, diagnosis, and management of cardiovascular disease in women. *CJC Open*. 2022;4(3):243-62.

21. Delcoa A, Portmanna A, Mikaila N, Rossia A, Haidera A, Bengsa S, et al. Impact of sex and gender on heart failure. *Cardiovasc Med*. 2023;28:68-94.
22. Michel FS, Magubane M, Mokotedi L, Norton GR, Woodiwiss AJ. Sex-Specific Effects of Adrenergic-Induced Left Ventricular Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Card Fail*. 2017;23(2):161-8.
23. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
24. Sickinghe AA, Korporaal SJ, den Ruijter HM, Kessler EL. Estrogen Contributions to Microvascular Dysfunction Evolving to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Endocrinol*. 2019;10:442.
25. Antoun I, Layton GR, Abdelrazik A, Eldesouky M, Davies H, Barakat O. Unravelling Sex Disparities in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Review of the Current Evidence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2025;36(1):2608-19.
26. Workman AJ. Cardiac Adrenergic Control and Atrial Fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010;381(3):235-49.
27. Taki M, Ishiyama Y, Mizuno H, Komori T, Kono K, Hoshide S, et al. Sex Differences in the Prognostic Power of Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Cardiovascular Events—The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Circ J*. 2018;82(8):2096-102.
28. Cediél G, Codina P, Spitaleri G, Domingo M, Santiago-Vacas E, Lupon J, et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:617705.
29. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: The Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(6):1108-16.
30. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):321-32.
31. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, Sullivan LM, Wang N, Ellinor PT, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: The Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):307-12.
32. Odening KE, Deis S, Dilling-Boer D, Didenko M, Eriksson U, Nedios S, et al. Mechanisms of Sex Differences in Atrial Fibrillation: Role of Hormones and Differences in Electrophysiology, Structure, Function, and Remodelling. *Europace*. 2018;21(3):366-76.
33. Sugishita K, Asakawa M, Usui S, Takahashi T. Cardiac Symptoms Related to Paroxysmal Atrial Fibrillation Varied with Menstrual Cycle in a Premenopausal Woman. *Int Heart J*. 2013;54(1):107-10.

34. McKinley PS, King AR, Shapiro PA, Slavov I, Fang Y, Chen YS, et al. The impact of menstrual cycle phase on cardiac autonomic regulation. *Psychophysiology*. 2009;46(5):904-11.
35. Veldkamp MW, Geuzebroek GSC, Baartscheer A, Verkerk AO, Schumacher CA, Suarez GG, et al. Neurokinin-3 Receptor Activation Selectively Prolongs Atrial Refractoriness by Inhibition of a Background K⁺ Channel. *Nat Commun*. 2018;9:4357.
36. Ebong IA, Appiah D, Mauricio R, Narang N, Honigberg MC, Ilonze OJ, et al. Sex Hormones and Heart Failure Risk. *JACC Adv*. 2025;4(1):101650.
37. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal Age, Postmenopausal Hormone Therapy and Incident Atrial Fibrillation. *Heart*. 2017;103(24):2016-31.
38. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrack F, Fung K, Paiva JM, et al. Reference Ranges for Cardiac Structure and Function Using Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) in Caucasians From the UK Biobank Population Cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;19(1):18.
39. Salem OAM, Rahman MAA, Rifaie O, Bella JN. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Systolic Function: Distinct Elevated Risk for Cardiovascular Outcomes in Women Compared to Men. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):417.
40. Beela AS, Duchenne J, Petrescu A, Unlu S, Penicka M, Aakhus S, et al. Sex-specific difference in outcome after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):504-11.
41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
42. Tamargo J. Sodium–glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14(1):23-32.
43. Nuechterlein K, AlTurki A, Ni J, Martinez-Selles M, Martens P, Russo V, et al. Real-World Safety of Sacubitril/Valsartan in Women and Men with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *CJC Open*. 2021;3(12):S202-8.
44. McMurray JJ, Jackson AM, Lam CS, 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.
45. Eugene AR. Gender based Dosing of Metoprolol in the Elderly using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Int J Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;5:209-15.
46. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.

47. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
48. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, Reddy YN, Jain CC, Verbrugge FH, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1595-605.
49. Matteucci A, Pandozi C, Bonanni M, Mariani MV, Sgarra L, Nesti L, et al. Impact of empaglifozin and dapaglifozin on sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of adjudicated randomized evidence. *Heart Rhythm.* 2025;25:S1527-S5271.
50. Bougouin W, Mustafic H, Marijon E, Murad MH, Dumas F, Barbouttis A, et al. Gender and survival after sudden cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2015;94:55-60.
51. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015;17(1):24-31.
52. Sultan A, Luker J, Andresen D, Kuck KH, Hoffmann E, Brachmann J, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: data from the German ablation registry. *Sci Rep.* 2017;7(1):16678.
53. Ko D, Rahman F, Martins MA, Hylek EM, Ellinor PT, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: Treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(2):113-24.
54. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
55. Sedighi J, Luedde M, Dinov B, Bengel P, Boettger P, Tanislav C. Sex differences in the initiation of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2025;114(10):1730-8.
56. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2024;45(33):3314-414.
57. Nielsen PB, Brondum RF, Nohr AK, Overvad TF, Lip GYH. Risk of stroke in male and female patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort. *Nat Commun.* 2024;15(1):2-8.
58. Antoun I, Layton GR, Abdelrazik A, Eldesouky M, Zakkar M, Somani R, et al. The Pathophysiology of Sex Differences in Stroke Risk and Prevention in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Medicina.* 2025;61(5):649.