

HIPERTENSÃO

- Hipertrofia ventricular esquerda e risco cardiovascular
- Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão
- Caso Clínico –
Discussão de caso
- Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão
Aspectos epidemiológicos
- Prevenção das doenças cardiovasculares no século 21
- Ausência de queda pressórica noturna como fator preditivo de lesão em órgão-alvo
- Tratamento anti-hipertensivo no paciente com hipertrofia de ventrículo esquerdo
- Mecanismos moleculares na hipertrofia cardíaca
Estímulos hipertróficos

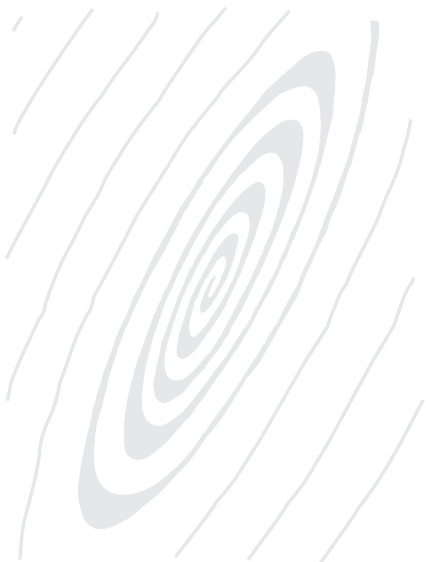
■ VOLUME 5

■ Nº 3 ■ 2002

**REVISTA DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**
<http://www.sbh.org.br>



EDITORIAL



A excelência científica dos trabalhos apresentados no XI Congresso Brasileiro de Hipertensão Porto Alegre, RS – agosto de 2002

Congregando a participação de aproximadamente 1.500 especialistas e clínicos de todas as regiões do país, em agosto de 2002 foi realizado em Porto Alegre, RS, o XI Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão.

Presidido com muita competência pelo Dr. Flávio Danni Fuchs, o evento contou com o trabalho bem estruturado da Comissão Organizadora local, com o apoio da Comissão Científica Nacional da SBH.

Confirmando a crescente produção científica dos pesquisadores brasileiros interessados no campo cada vez mais amplo da Hipertensão, foram apresentados 216 trabalhos, sob a forma de Temas Livres, incluindo 36 em reuniões orais.

Depois da exaustiva tarefa de selecionar os melhores e mais bem elaborados trabalhos, a Comissão de Especialistas encarregada de premiar os cinco classificados nas primeiras colocações elegeu, como ganhador do Prêmio Eduardo Moacyr Krieger de Qualidade Científica, o esforço conjunto de estudiosos do Brasil, Estados Unidos e Alemanha:

A angiotensina -(1-7) é um ligamento endógeno para o receptor acoplado à proteína-G, “MAS”

Santos RAS¹, Silva ACS¹, Silva DMR¹, Maric C², Machado RP¹, Speth R², de Buhr F³, Pinheiro SVB¹, Lopes MT¹, Mendes EP¹, Bader M⁴, Lemos VS¹, Schultheiss HP³, Campagnole-Santos MJ¹, Walther T³

1. Departamento de Fisiologia, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, B. Horizonte, MG.
2. Universidade Georgetown, Washington, Estados Unidos.
3. Universidade Livre de Berlim, Berlim, Alemanha.
4. MDC, Berlim, Alemanha.

É interessante notar que esse grupo de pesquisadores partiu do racional de que a angiotensina (1 – 7) é um dos peptídeos do sistema renina-angiotensina com importante atividade biológica intrínseca. Ensaio de auto-radiografia para esse tipo de heptapeptídeo e estudos com antagonistas seletivos da Ang -(1-7) indicam a existência de um receptor específico para a própria Ang -(1-7) que, no entanto, ainda não tinha sido identificado.

A partir desses fundamentos, avaliaram a participação do receptor acoplado à proteína G, protoncogene MAS, nos mecanismos moleculares das ações da Ang -(1-7).

Os resultados indicaram que o protoncogene MAS é um receptor funcional para a angiotensina (1-7), fornecendo bases moleculares para as atividades fisiológicas dessa angiotensina.

*Os demais premiados estão relacionados na presente edição da revista **HIPERTENSÃO**, na pág. 122, mostrando a diversificação de interesses em torno do estudo da Hipertensão Arterial em nosso meio, pois os estudos focalizam desde aspectos epidemiológicos de prevalência de fatores de risco até análises de tópicos mais complexos, realizadas essencialmente no âmbito de laboratórios de pesquisa.*

Trata-se, como se pode afirmar, de uma demonstração inequívoca da capacidade realizadora de boa parte da juventude de pesquisadores brasileiros empenhados em dar mais um passo à frente para desvendar os caminhos ainda pouco esclarecidos que dificultam o encontro da solução definitiva para os quadros hipertensivos.

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

XI Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão



do gene à prevenção





ÍNDICE

Hipertrofia ventricular esquerda e risco cardiovascular	86
Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão	92
Caso Clínico – Discussão de caso	97
Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão <i>Aspectos epidemiológicos</i>	100
Prevenção das doenças cardiovasculares no século 21	103
Ausência de queda pressórica noturna como fator preditivo de lesão em órgão-alvo	107
Tratamento anti-hipertensivo no paciente com hipertrofia de ventrículo esquerdo	109
Mecanismos moleculares na hipertrofia cardíaca <i>Estímulos hipertróficos</i>	112
Agenda 2002/2003/2004	122

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Conjunto 5 - 05690-050 - São Paulo - SP
Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br

Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTb 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato, Eliane R. Palumbo.

Revisão: Márcio Barbosa.

Coordenação de Atendimento: Mabel Rigon.

Esta publicação é fornecida como um serviço de Merck Sharp & Dohme aos médicos. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado nesta publicação, deve ser consultada a Circular aos Médicos (bula) emitida pelo fabricante.

HIPERTENSÃO

Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA

DR. FLÁVIO D. FUCHS
DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM

FATORES DE RISCO

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AValiação DA PRESSÃO ARTERIAL

DR. DÉCIO MION JR.
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

TERAPÊUTICA

DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

BIOLOGIA MOLECULAR

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER
DR. AGOSTINHO TAVARES
DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FÁCIO



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

Home Page: <http://www.sbh.org.br>

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Vice-Presidente

Dr. Ayrton Pires Brandão

Tesoureiro

Dr. Robson Augusto Souza dos Santos

Secretários

Dr. Décio Mion Jr.

Dra. Lucélia Magalhães

Presidente Anterior

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Conselho Científico

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Décio Mion Jr.

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo Vasquez

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hélio Cesar Salgado

Dr. João Carlos Rocha

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Robson Augusto Souza dos Santos

Dr. Wille Oigman



MÓDULO TEMÁTICO

Hipertrofia ventricular esquerda e risco cardiovascular

Autores:

Fernanda M. Consolim-Colombo

Magda Maya Atala

José Augusto Barreto

José Eduardo Krieger*

*Unidade de Hipertensão do InCor – HC-FMUSP,
Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do
InCor – HC-FMUSP*

Introdução

A hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) é um achado comum na evolução clínica de pacientes com hipertensão arterial. Entretanto, a HVE não representa apenas um mecanismo de compensação para o aumento de pós-carga imposto ao coração. Kannel¹ (1992), em sua revisão sobre o papel da hipertrofia cardíaca na evolução das doenças cardiovasculares, com dados originários do Estudo de Framingham, escreve “...a hipertrofia é um sinistro anunciador de catástrofes cardiovasculares no paciente hipertenso...”. A ocorrência de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita é significativamente maior em pacientes hipertensos com HVE quando comparados com indivíduos com os mesmos níveis de pressão arterial, mas sem hipertrofia. Vários estudos epidemiológicos e clínicos nos últimos 30 anos forneceram evidências de que a prevalência de HVE, embora seja pequena na população geral, atinge em média 40% na população de hipertensos (variando de 20% a 90%, dependendo da severidade e duração do estado de hipertensão dos pacientes analisados)¹⁻³. Uma vez que a HVE tem associação direta com alto risco de morbi-mortalidade cardiovascular, a atuação terapêutica clínica deve ser de maneira a evitar seu aparecimento.

A sobrecarga de pressão imposta ao coração foi tida durante muito tempo como o único estímulo à hipertrofia. Entretanto, vários outros fatores, que não os níveis de pressão arterial, podem contribuir significativamente para o desenvolvimento das alterações estruturais do coração que caracterizam o estado hipertensivo.

O objetivo da presente revisão foca-se em dois aspectos: primeiro, definir aspectos de relevância clínica, como a definição de HVE, sua prevalência, seu significado patológico e seu valor prognóstico; segundo, discutir os principais fatores não-pressóricos que atuam na indução da HVE dependente da HAS, como os fatores humorais (catecolaminas, insulina, angiotensina II e fator de crescimento) e fatores genéticos⁴⁻⁶.

*Endereço para correspondência:

Lab. Genética e Cardiologia Molecular – InCor – HC/FMUSP
Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44, 10º andar – Bl. II
05403-000 – São Paulo – SP
E-mail: krieger@incor.usp.br

Definição e diagnóstico de HVE

Pode-se considerar a hipertrofia ventricular o conjunto de alterações na estrutura e na forma do ventrículo esquerdo (remodelação e/ou aumento da massa) que refletem fenômenos como hipertrofia dos cardiomiócitos, proliferação do estroma conjuntivo e rarefação da microcirculação coronariana associada a hipertrofia da parede do ventrículo. A hipertrofia não representa somente uma alteração morfológica, uma vez que se associa a distúrbios na contratilidade, na perfusão e na eletrofisiologia miocárdica. A HVE está freqüentemente associada ao estado de sobrecarga pressórica e/ou de volume imposta cronicamente ao coração associado à ativação de mecanismos adaptativos neuro-humorais, aumento do estresse parietal, da deposição do colágeno extracelular e a fatores genéticos⁴⁻⁹.

A manifestação da sobrecarga crônica no coração pode se apresentar, ao exame de ecocardiograma, com diferentes padrões geométricos: hipertrofia concêntrica, hipertrofia excêntrica e remodelamento concêntrico. Esses padrões apresentam características diferentes quanto à relação hemodinâmica e às implicações prognósticas. Na hipertrofia concêntrica, observa-se aumento da espessura da parede e da massa do ventrículo esquerdo, com manutenção ou redução da cavidade ventricular. Em resposta à sobrecarga de pressão e ao aumento do estresse sistólico na parede do VE, ocorre a adição de sarcômeros em paralelo, levando a um aumento na espessura dos miócitos, que se reflete em aumento na espessura da parede ventricular e do raio do VE, na tentativa de normalização desse estresse. Esse tipo de hipertrofia é o mais freqüentemente diagnosticado nos pacientes hipertensos e está associado ao pior prognóstico do paciente. Em alguns pacientes hipertensos, ocorre um aumento na espessura da parede do VE, com redução na cavidade ventricular, sem contudo ocorrer um aumento de sua massa, geralmente refletindo em uma diminuição do índice cardíaco. Esse padrão é chamado de remodelamento concêntrico. Quando se associa uma sobrecarga de volume, impondo-se um aumento no estresse diastólico na parede do VE, ocorre um alongamento dos miócitos pela replicação em série dos sarcômeros. Essa resposta leva a um aumento da massa do VE, com aumento no volume ventricular diastólico, sem que ocorra um aumento relativo na espessura do ventrículo. Isso é chamado de hipertrofia excêntrica^{5,6,8}.

A diferença entre esses padrões parece estar relacionada às diferentes maneiras de ativação no crescimento dos miócitos, intimamente relacionado à variação na expressão gênica de cada indivíduo^{6,8}.

Estamos em busca, até os dias atuais, de um método diagnóstico de HVE de fácil acesso, baixo custo e com alta especificidade e elevada sensibilidade. Diferentes métodos têm sido utilizados na prática clínica para se detectar a presença de HVE (radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, tomografia de tórax e ressonância magnética do coração). Cada um deles apresenta diferenças na acurácia, na sensibilidade e especificidade do diagnóstico, e no valor como marcador prognóstico para eventos cardiovasculares.

A **radiografia de tórax** é um método limitado por exibir baixa sensibilidade e especificidade na detecção da HVE. Na HVE a projeção frontal pode demonstrar um abaulamento do ventrículo esquerdo e de seu ápex. Somente a hipertrofia não gera alteração no diâmetro do coração suficiente para ser detectado à radiografia. Quando o ventrículo esquerdo apresenta um comprometimento mais acentuado, com dilatação, a radiografia de tórax pode, de maneira grosseira, evidenciar tal aumento através



do índice cardiotorácico, que deve ser > que 0,5. A radiografia de tórax, nas projeções lateral e oblíqua anterior esquerda, também pode auxiliar na avaliação do aumento ventricular esquerdo⁹.

O **eletrocardiograma** detecta alterações na voltagem e duração do QRS e na morfologia do segmento ST e onda T, que servem como critérios no diagnóstico de *sobrecarga/hipertrofia* do VE. Na literatura existem vários índices que sugerem a presença de hipertrofia de VE ao ECG¹⁰:

- critério de voltagem de Cornell ($Sv_3 + RaVL \geq 2,8$ mV para mulheres e $\geq 2,0$ mV para homens),
- critério de voltagem e duração de Cornell (voltagem de Cornell x duração do QRS > 2436 mv),
- índice de Sokolow-Lyon ($Sv_1 + Rv_5$ ou $Sv_1 + Rv_6 > 3,5$ mV, $RaVL > 1,1$ mV),
- sistema de escore de Romhilt-Estes (pontuação de diferentes variáveis no ECG) $Sv_1/v_2 \geq 3,0$ mV, $Rv_5v_6 \geq 3,0$ mV; presença de qualquer onda R ou S $\geq 2,2$ mV; anormalidades no segmento ST-T com ou sem uso de digitais; desvio do eixo para esquerda; deflexão intrínsecoide em $V_5/V_6 \geq 50$ msec; força terminal da onda P em $V_1 > 4$ mV-msec. Após somarem-se as pontuações, se o resultado for 4 pontos tem-se provável diagnóstico de HVE, se forem 5 ou mais pontos é feito diagnóstico de HVE.

A morfologia do segmento ST e da onda T varia muito em pacientes com HVE. Pode apresentar-se normal ou elevada, porém mais frequentemente observa-se uma depressão no segmento ST seguido por uma inversão da onda T, com direção oposta ao complexo QRS, aumentando assim o ângulo QRS/T (padrão “strain”). Como o vetor da onda T segue em direção oposta ao ventrículo esquerdo (área comprometida), para a direita, tem-se onda T negativa em V5, V6, D1 e AvL e positividade em V1, V2 e AvR. As alterações na repolarização ventricular esquerda compatíveis com HVE parecem estar relacionadas à isquemia miocárdica, particularmente na região subendocárdica. O achado de SVE tipo “strain” é um marcador para eventos coronarianos¹¹.

Os estudos que avaliaram a acurácia do método demonstraram que uma das limitações do ECG é sua baixa capacidade de detectar HVE leve ou moderada¹. Em uma análise na população do “Framingham Heart Study”, avaliando a implicação prognóstica da HVE detectada ao ECG, verificou-se estreita correlação entre as alterações mais acentuadas do ECG com níveis mais elevados de pressão arterial.

Comparando-se a acurácia dos critérios eletrocardiográficos, relata-se sensibilidade de cerca de 10%–33% para os índices de Sokolow-Lyon e Romhilt-Estes, e de 35%–50% para os índices de Cornell e Novacode. Entretanto, a presença de HVE ao ECG, detectada por qualquer um dos critérios, tem uma elevada especificidade (85% a 95%). Estudos recentes ainda tentam validar outros critérios eletrocardiográficos que aumentem a sensibilidade no diagnóstico de HVE^{12,13}.

O **ecocardiograma** como método diagnóstico de HVE está difundido e aceito de maneira geral, por ser de fácil realização, não-invasivo e com boa sensibilidade e especificidade. Utilizam-se três variáveis para acessar a massa ventricular esquerda: espessamento do septo ventricular, espessamento da parede posterior e diâmetro interno da cavidade ventricular esquerda no final da diástole; a medição ocorre de dentro para fora. Pode-se avaliar pelo método M, bidimensional e tridimensional, com ou sem transdutor transesofágico^{14–16}.

Duas fórmulas geométricas (aceitas pela “American Society of Echocardiography”) são usadas para calcular a massa do ventrículo esquerdo:

- Fórmula do CUBO: $1,04 [(SIVd + DDFVe + PP)^3 - DDFV^3]$,

SIVd = septo interventricular diastólico,

DDFVe = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo,

PP = parede posterior diastólica;

- Fórmula do CUBO pela Equação de Regressão (adaptação da convenção de Penn pelo método utilizado pela ASE): fórmula do CUBO vezes 0,8 + 0,6 g.

Os valores da massa devem ser indexados pela superfície corpórea ou pela altura (em caso de obesidade, $IMC > 25$), uma vez que se pode subestimar a massa ventricular real. Atualmente consideram-se valores normais de massa ventricular esquerda até 96–99 g/m² para mulheres e até 116–124 g/m² para homens¹⁶.

Em um importante trabalho de Devereux *et al.*¹⁵, o modo M do ecocardiograma apresentou uma acurácia de 90%, sensibilidade de 100% e especificidade de 86%, quando comparado com a análise de corações em autópsia. Ainda na avaliação pelo ecocardiograma, outros parâmetros, como tamanho do átrio esquerdo, vêm sendo estudados com relação à associação com características clínicas dos pacientes hipertensos e massa do VE¹⁷.

Mais recentemente, a ressonância magnética cardiovascular (RMC) tem sido utilizada como método de acesso à massa de ventrículo esquerdo. Em uma recente revisão¹⁸ valorizou-se a capacidade e superioridade de a RMC detectar pequenos graus de HVE com significância estatística, encontrando-se diferença média de 10 gr em relação aos demais métodos. Vê-se o potencial de se tornar padrão-ouro na detecção da HVE. Porém, a limitação de seu método (como tempo de duração do exame, presença de claustrofobia em cerca de 3% a 5% na população submetida ao exame, contra-indicação em pacientes com cliques em aneurismas cerebrais e marca-passos e, principalmente, o custo desse método), associada à boa acurácia e reprodutibilidade do ecocardiograma, não nos permite, no momento, indicar o exame RMC como primeira escolha para diagnosticar HVE.

O ECG deve ser usado como diagnóstico durante a avaliação inicial de um paciente no qual se suspeita de HVE; porém a associação de outro exame mais sensível, como o ecocardiograma, é fundamental para a comprovação definitiva da HVE nos casos em que o ECG não a detectou.

Prevalência de HVE na população geral e em pacientes hipertensos

Uma análise na população do estudo de Framingham demonstrou que somente 1% dos indivíduos estudados apresentavam HVE ao ECG, contra 16% de homens e 21% das mulheres com HVE detectada ao ecocardiograma^{19,20}. A prevalência de HVE na população de hipertensos varia, nos estudos, de 23% a 48%, em comparação com normotensos, cuja prevalência é de 0–10%^{21,22}. Dados de estudo recente (estudo MAVI) demonstraram que a prevalência de HVE na HAS não-complicada foi de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ecocardiograma²³.

Uma vez determinada a HVE por qualquer método, ela aumenta progressivamente com a idade. Utilizando-se a análise quantitativa do ecocardiograma, a prevalência de HVE na população em geral, em homens, cresce de 8% antes dos 30 anos para 33% após os 70 anos; na mulher o aumento vai de 5% a 49% com o avançar da idade¹⁹.

HVE como fator de risco de eventos cardiovasculares

O significado clínico da presença de HVE, detectada por diferentes métodos, reside no fato de a HVE ser um importante marcador inde-



pendente de risco de eventos cardiovasculares, mais fortemente relacionado ao prognóstico que outros fatores clássicos, como hipertensão arterial e dislipidemia^{1,6}. A HVE é considerada por alguns autores como “doença pré-clínica”, com a mesma posição que a aterosclerose coronariana e a microalbuminúria²⁴.

No passado acreditava-se que a resposta hipertrófica seria benéfica (adaptativa). Porém, atualmente, sabemos que uma vez iniciado o remodelamento ventricular esquerdo já há incremento do risco cardiovascular²⁵.

O encontro de HVE ao ECG é um achado particularmente sinistro, aumentando em 5–7 vezes²⁶ – podendo chegar a 9 vezes²⁷ –, o risco de eventos cardiovasculares, especialmente doença coronariana, AVC e ICC. Está fortemente associado à mortalidade, com incidência de morte em cinco anos (especialmente súbita, como resultado de fibrilação ventricular) ao redor de 35% nos homens e de 20% nas mulheres⁶.

Dados de Framingham em população de hipertensos, acompanhada de 1950 a 1990 (estudo de coorte nas décadas de 50, 60 e 70) mostraram que a incidência de eventos cardiovasculares durante os primeiros dez anos de seguimento das três coortes foi de 29% entre homens e 26% entre as mulheres²⁷.

A detecção de HVE pelo ecocardiograma também impõe um pior prognóstico, ainda que com menor intensidade que o ECG¹. Em um subgrupo da população do estudo de Framingham ocorreu uma estreita relação entre aumento de massa ventricular esquerda (HVE) e aumento de eventos cardiovasculares. No sexo masculino, essa incidência aumentou de 4,7% naqueles com massa de VE menor que 90 g/m para 12,2% em indivíduos com massa de VE maior ou igual a 140 g/m; em mulheres, tais valores corresponderam a 4,1% e 16,1% respectivamente. O ajuste da mortalidade por qualquer causa com a idade, nos indivíduos com HVE detectada ao ecocardiograma, mostrou um aumento de duas vezes para o sexo masculino e quase três vezes para as mulheres²⁰. Estudos mais recentes demonstraram que alterações, mesmo discretas, na geometria e massa do VE têm valor preditor de doenças cardiovasculares^{23,28}.

Estima-se que a prevalência da HAS no Brasil encontra-se ao redor de 25%^{29,30}.

Regressão da HVE: alvo terapêutico?

A redução da pressão arterial é o maior fator relacionado à regressão da HVE. Vários trabalhos demonstraram que o tratamento da hipertensão com diferentes classes de medicamentos pode levar a uma redução da HVE (alfametildopa, diuréticos, inibidores da enzima de conversão, antagonistas do receptor tipo I da angiotensina II, betabloqueadores)^{31–33}, ainda que alguns trabalhos indiquem uma melhor eficácia para o grupo dos IECA^{34–37}. Além disso, verificou-se em pacientes hipertensos leves e moderados uma regressão da HVE após permanecerem por cerca de quatro anos em tratamento não-medicamentoso para hipertensão (perda de peso, dieta hipossódica e sem álcool e aumento da atividade física), que resultou em queda de aproximadamente 10 mmHg nos níveis pressóricos³².

Uma vez que o aparecimento da HVE está associado a aumento na morbi-mortalidade cardiovascular, tem-se tentado avaliar se a regressão da hipertrofia está realmente associada a uma melhora no prognóstico do paciente hipertenso. O primeiro estudo a demonstrar claramente uma redução nos eventos cardiovasculares relacionados à regressão da HVE, detectada pelo ECG, foi resultado da análise da população do “Framingham Heart Study”²⁸, publicado em 1994. No estudo, o ECG foi realizado repetidamente a cada dois anos em uma população de hipertensos com diagnóstico de hipertrofia. A incidência de eventos cardiovasculares em dois anos, nos indivíduos que apresentavam piora da HVE (aumento da voltagem) ao ECG, aumentou de 6,7% para 18% em homens e de 5,8% para 16,1% em mulheres. Os indivíduos que apresentaram melhora da HVE ao ECG estiveram sob menor risco de eventos cardiovasculares que aqueles sem mudança ao ECG (homens: “odds ratio” 0,46; 95% IC, 0,26 – 0,84;

mulheres: “odds ratio”, 0,56; 95% IC, 0,30 – 1,04). Após esse estudo, inúmeros outros trabalhos demonstraram a possibilidade de regressão da HVE durante o tratamento da HAS. Entretanto, o conjunto desses trabalhos não pôde responder de forma satisfatória se a regressão da HVE está associada a melhora no prognóstico ou se existe uma droga com maior eficácia na diminuição da massa do VE (número pequeno de pacientes, populações não-representativas do geral, desenho do estudo inadequado, tempo de seguimento insuficiente)^{38, 39}.

Verdecchia *et al.*³⁴ estudaram 430 indivíduos com HAS sem complicações, tratados com medicação e mudança de estilo de vida e seguimento médio de 2,8 anos. A prevalência de HVE ao ecocardiograma foi de 26% e a taxa de eventos cardiovasculares foi de 3,9% ao ano. A taxa de eventos cardiovasculares nos indivíduos que apresentaram melhora da HVE ao ecocardiograma foi de 1,58/100 pessoas/ano, enquanto no grupo sem mudança ou com piora da HVE ao ECO foi de 6,27/100 pessoas/ano. Mais recentemente, um trabalho prospectivo com número significativo de pacientes (subgrupo do estudo HOPE, “Heart Outcomes Prevention Evaluation”) demonstrou que o uso de IECA (ramipril) determinou a regressão da HVE, independentemente da diminuição da pressão arterial, o que se associou a uma significativa diminuição de IAM, AVC e mortalidade cardiovascular no seguimento dos pacientes⁴¹. Outros estudos estão em andamento para avaliar se a relação entre regressão da HVE e melhora do prognóstico apresenta diferenças entre diferentes drogas^{42,43}.

Mecanismos não-relacionados à sobrecarga de pressão

O coeficiente de relação entre pressão arterial e HVE raramente é maior que 0,5–0,6, o que implica que apenas 25%–30% das alterações da HVE são associadas a sobrecarga pressórica. Isso gerou grande interesse com relação aos potenciais outros mecanismos determinantes de HVE. Alguns dos fatores estudados podem também operar por mecanismos de sobrecarga de pressão. Várias substâncias humorais envolvidas no controle da pressão arterial e homeostase de volume têm sido avaliadas, com fatores isolados ou em associação com fatores genéticos e mecânicos. Atualmente, evidências relacionadas ao papel das catecolaminas, angiotensina II e insulina, são consideradas sólidas e serão discutidas nesta revisão.

Catecolaminas/sistema nervoso simpático

Dados procedentes de estudos experimentais deram suporte ao conceito de que influências simpáticas têm papel importante no desenvolvimento da HVE. Evidências entre a relação causa-efeito da atividade simpática em humanos é mais controversa em humanos. Entretanto, isso pode se dever às limitações inerentes ao acesso da atividade simpática sistêmica e regional em humanos. De forma indireta, podemos observar que, ao se analisarem HVE e pressão de consultório vs. pressões obtidas na monitorização ambulatorial da PA (MAPA), notou-se que a relação entre a sobrecarga mecânica imposta ao coração e a massa do VE ficou ainda mais clara quando se utilizam os valores de MAPA e não os do consultório. Mais de 20 estudos demonstraram que há correlação entre a média da PA das 24 horas maior que a PA do consultório e os valores de HVE³. Outro componente da MAPA que têm boa correlação com a HVE, além da média das 24 horas, é a variabilidade da PA, isto é, a excursão dos valores da pressão arterial, freqüentemente associada às situações de estresse diário e também ao comportamento de queda da pressão no período noturno^{44,45}. Esses achados se devem provavelmente à inclusão, na MAPA, de medidas de PA registradas durante situações diárias que determinam maior ativação simpática em situações de maior reatividade cardiovascular. Além disso, a falta do “descenso noturno” pode estar associada a uma menor diminuição da atividade simpática nessa fase, devido a uma alteração no controle reflexo cardiovascular, que caracteristicamente ocorre na HAS.



Em estudos longitudinais, a redução da pressão arterial de consultório foi acompanhada de uma redução na HVE. De forma semelhante, no estudo SAMPLE, com MAPA, a redução da HVE teve correlação mais intensa com a média de PA na MAPA do que na PA de consultório⁴⁶.

Angiotensina II

Estudos *in vitro* demonstraram que a Ang II pode ter efeitos tróficos por favorecer a síntese de proteínas miocárdicas e de colágeno, que é o outro componente da hipertrofia cardíaca (aumento do tecido conjuntivo)⁴⁷. Confirmações em humanos foram obtidas com a demonstração de que maiores graus de HVE foram detectados, para os mesmos graus de PA, na hipertensão renovascular, condição caracterizada pela estimulação do sistema renina-angiotensina. Além disso, tem-se demonstrado repetidas vezes que os inibidores da ECA estão entre as drogas anti-hipertensivas mais efetivas na redução da hipertrofia do VE, mesmo quando se utilizam doses subdepressoras dessa classe⁴⁸.

Finalmente, existem evidências conclusivas de que variações genéticas de vários componentes do SRA (angiotensinogênio, renina, ECA e receptores de ang II) podem afetar o desenvolvimento de HVE em diferentes situações fisiológicas e patológicas^{51,52}.

Insulina

A insulina, apesar de não ter efeitos pressóricos, pode estimular a síntese de proteínas miocárdicas diretamente ou indiretamente, induzindo a ativação do sistema nervoso simpático⁵².

Fatores hemodinâmicos são a base para as alterações moleculares que ocorrem no miócito. O aumento do estresse da parede ventricular provê um estímulo que causa a transcrição do RNAm levando a aumento da síntese proteica no miócito e a hipertrofia celular⁵². Ainda que esse conceito seja válido para condições experimentais, sua aplicabilidade nas situações clínicas ainda necessita ser provado. Tendo em vista a grande variabilidade na relação entre pressão arterial e massa do VE, tem-se o conceito de que fatores diferentes das alterações hemodinâmicas devem ter papel importante no desenvolvimento da HVE.

Um número importante de fatores determinam o desenvolvimento da HVE, incluindo a duração e a intensidade da sobrecarga de pressão sistólica sobre o VE, idade, sexo, viscosidade sanguínea, catecolaminas, ingestão de sal, influências humorais (sistema renina-angiotensina), massa corpórea e fatores genéticos. Dentre esses, os mais importantes são considerados o sexo, a massa corpórea e os fatores genéticos.

Massa corpórea: quando se utiliza a superfície corpórea para quantificar a presença de HVE há uma tendência para subestimar a prevalência de HVE em pacientes obesos – quanto maior a superfície corpórea, maior deverá ser a massa muscular do coração para atingir o limite de HVE. Isso levou autores a sugerir meios alternativos para avaliar HVE, como a utilização de altura isolada, ou índice de massa magra⁵³⁻⁵⁵. O impacto do peso corpóreo sobre a massa ventricular é uma função da composição do corpo. Diferentes estudos demonstraram que a massa magra é a grande responsável pela variabilidade do crescimento cardíaco em crianças e adolescentes^{56,57}.

Tendo em conta que o maior gasto de energia em repouso provém da massa magra, a normalização da massa ventricular pela corpórea, em situações de obesidade, não representa o impacto real da composição corpórea na HVE⁵⁸. Nesse contexto, a altura é o melhor parâmetro que se correlaciona com o “ideal” de massa magra. Em situações como obesidade e anorexia, a indexação da massa do VE por altura (m^2)⁷ deve ser utilizada para uma melhor acurácia, tendo-se um índice alométrico (a altura é uma medida linear e uma relação ao cubo).

A melhor evidência se refere à observação de que normotensos obesos, caracterizados por um estado hipervolêmico, apresentam maior prevalência de HVE. Nesses indivíduos, o aumento da pré-carga seria responsável pelo aumento da espessura da parede ventricular e da dilatação do ventrículo esquerdo. Entretanto, é possível que alterações neuro-humorais observadas em obesos possam contribuir para a HVE⁵⁹.

Fatores não-hemodinâmicos são na verdade também estímulos hemodinâmicos. Teoricamente, qualquer valor da massa do VE que exceda 100% do valor previsto deve ser considerado anormalmente elevado, mas a probabilidade de que esse excesso tenha uma relevância biológica deve ser graduada de acordo com a referência normal de distribuição^{60,61}.

Aspectos genéticos

Os cardiomiócitos adultos são células terminalmente diferenciadas, altamente especializadas, que apresentam pouca ou nenhuma capacidade de proliferar. O número de cardiomiócitos humanos é determinado geneticamente e, no primeiro ano após o nascimento, momento em que a atividade mitótica miocárdica cessa, já foi definido. Entretanto, evidências recentes têm sugerido que talvez exista uma plasticidade maior do órgão na fase adulta, pois células pluripotentes locais ou circulantes poderiam participar de processos de reparo tecidual. Esses conceitos são novos e precisam ser melhor conhecidos, mas poderão modificar os paradigmas atuais e no futuro servir de plataforma para desenvolvimento de novas formas terapêuticas baseadas em terapias gênicas e/ou celulares. Assim, a herança genética parece ser o principal determinante da arquitetura miocárdica. No entanto, ao longo da vida, os fatores hemodinâmicos principalmente, mas também os não-hemodinâmicos, constituem os fatores mais investigados para determinar a expressão do fenótipo massa ventricular. Pela falta de capacidade do cardiomiócito de se replicar, o recurso “compensatório” para enfrentar o aumento da carga hemodinâmica (p. ex.: hipertensão arterial) é o de aumentar seu tamanho (hipertrofia). Entretanto, é lícito salientar que, embora a pressão arterial seja o principal determinante da massa ventricular esquerda no paciente hipertenso, a herança genética continua a ter o papel relevante de modular o processo de incremento da síntese de miofibrilas e de conversão fenotípica como resposta celular decorrente da estimulação por fatores hemodinâmicos e não-hemodinâmicos, característico da hipertrofia ventricular^{3-6,50-52,61,62}.

O papel da herança genética como determinante da massa ventricular foi bem demonstrado em estudos de populações de filhos de hipertensos, com ecocardiograma, em gêmeos e indivíduos de raças diferentes. Avaliando a massa ventricular esquerda em sete grupos de gêmeos monozigóticos e em 15 de gêmeos dizigóticos, Harshfield *et al.* evidenciaram que os gêmeos monozigóticos exibiam menores variações na massa ventricular esquerda ($7 \pm 5 \text{ g/m}^2$) do que os gêmeos dizigóticos ($17 \pm 11 \text{ g/m}^2$), sugerindo que a magnitude da hipertrofia ventricular esquerda é, ao menos em parte, determinada geneticamente⁶³. Estudos recentes de coorte, como o HyperGEN, estão confirmando que a variabilidade da massa ventricular é de fato determinada geneticamente. O interessante desse estudo é que a massa ventricular esquerda correlacionou-se melhor em irmãos negros do que em brancos, sugerindo que o controle genético da massa ventricular esquerda pode ser diferente, dependendo do grupo étnico estudo⁶⁴.

De maneira conceitual, como hipótese de trabalho, o componente genético pode atuar no desenvolvimento de HVE através de três formas principais: (1) através de genes que participam de maneira direta da fisiopatologia da hipertensão arterial e, conseqüentemente, co-participam da gênese da HVE; (2) através de genes que podem atuar na fisiopatogênese da hipertensão arterial e também no desenvolvimento da HVE por mecanismos independentes da hipertensão arterial *per se*; (3) através de genes que participam da gênese da HVE mas não influenciam o controle da PA⁶⁵.

Evidências experimentais dão suporte a esse conceito. Em ratos geneticamente hipertensos, a hereditariedade da massa ventricular esquerda foi estimada em 76%. Em estudos com ratos espontaneamente hipertensos, utilizando o método de análise de ligação entre o fenótipo massa VE e diversos marcadores cromossômicos (“total genoma scan”), foram encontrados dois *loci* mapeados no cromossomo 1 com



traços quantitativos influenciando a massa cardíaca. Digno de nota é o fato que um *locus* só influenciou a massa cardíaca, mas não a variabilidade da pressão arterial, confirmando experimentalmente a hipótese de trabalho acima apresentada. Outros investigadores também chegaram a conclusões semelhantes, porém identificaram diferentes *loci*. É plausível supor que, em diferentes cepas de animais ou em populações diversas, mecanismos genéticos distintos participem na expressão do fenótipo final hipertrofia ventricular esquerda⁶¹.

Nesse contexto, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de ser um importante sistema de regulação da pressão arterial, é também uma importante via de estimulação do crescimento celular e de fibrose que caracteriza o processo patológico de hipertrofia cardíaca. Portanto, este é um sistema candidato para se buscar correlação de variantes funcionais genéticas com a expressão do fenótipo massa ventricular⁶².

Shunkert *et al.* analisaram a presença de HVE através do eletrocardiograma e demonstraram que o polimorfismo do gene da ECA (haplótipo DD) correlacionava-se com critérios de SVE em homens e sobretudo nos indivíduos com pressão arterial normal. Mais uma vez, a hipótese de que a carga genética pode atuar por mecanismos independentes da carga hemodinâmica é sugerida⁶⁸. Resultados semelhantes foram obtidos por Jeng e colaboradores estudando variantes funcionais do gene do angiotensinogênio (M235T)⁶⁴. Pacientes com o genótipo TT apresentaram índice de massa ventricular maior que o grupo de pacientes com haplótipo MM e MT (129 +/- 34v 112 +/- 38 and 107 +/- 30g/m², P = 0,002).

Entretanto, Shlyakhto *et al.* avaliaram a hipótese de associação entre variantes genéticas (polimorfismos funcionais) em genes do SRAA e massa ventricular esquerda (HVE) em hipertensos, através da ecocardiografia. Os indivíduos foram agrupados quanto ao polimorfismo do gene da ECA (I/D); polimorfismo do gene do receptor AT₁ (A1166C) e polimorfismo do gene do angiotensinogênio (M235T e -6G/A)⁷⁰. Diferentemente dos achados acima apresentados, nessa população nenhuma correlação foi encontrada entre os marcadores moleculares relacionados a variantes funcionais do SRAA e a massa ventricular esquerda⁷⁰.

Esses resultados conflitantes ilustram o estado atual do conhecimento. Há de se considerar, em futuro próximo, que a identificação de novos marcadores moleculares, a possibilidade de estudos de associação de marcadores em populações mais numerosas e a utilização de critérios mais rigorosos na seleção da amostragem podem minorar as atuais discrepâncias. É também fundamental entender que em populações distintas o peso de determinado fator genético pode variar, bem como a resultante da complexa interação gene e meio ambiente. Por último, a identificação de marcadores genéticos não finaliza o conhecimento. A partir dessa etapa, inicia-se todo o processo de identificação de diferentes vias fisiopatológicas que possam ser determinantes na instalação de HVE. Com esse conhecimento disponível, é possível vislumbrar novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias mais racionais direcionadas ao processo fisiopatológico fundamental e não só ao controle da pressão arterial.

Referências bibliográficas

1. KANNEL WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *European Heart J*, v. 13, suppl. D, p. 82–88, 1992.
2. LEVY D, SAVAGE DD, GARRISON RJ, ANDERSON KM, KANNEL WB, CASTELLI WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*, v. 59, p. 956–960, 1987.
3. MANCIA G, GRASSI G. Mechanical and humoral triggers of cardiac hypertrophy. *Medicographia*, v. 22, p. 225–230, 2000.
4. SHERIDAN DJ. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. *Medicographia*, v. 22, p. 215–223, 2000.
5. IMAMURA T, MC DERMOTT PJ, KENT RL *et al.* Acute changes in Myosin Heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Cir Res*, v. 75, p. 418–425, 1994.
6. LORELL BH, CARABELLO BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*, v. 102, p. 470–479, 2000.
7. NADRUZ JRW, FRANCHINIK. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, v. 8, p. 414–424, 2001.
8. GANAU A, DEVEREUX RB, ROMAN MJ, DE SIMONE G, PICKERING RG, SABA OS. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, v. 19(7), p. 1550–1558, 1992.
9. JUHL JH, CRUMMY AB. Essentials of radiologic imaging. 6th Ed., JB Lippincott Co, 1993.
10. SANCHES PCR, MOFFA PJ. O ECG e o vetocardiograma na sobrecarga do VE. In: Eletrocardiograma normal e patológico. Moffa PJ, Sanches PCR (eds.). Editora Rocca, 2001.
11. PRINGEL SD, MAC FARLANE PW, MC KILLOP JH, LORIMER AR, DUNN FG. Pathophysiological assesment of left ventricular hypertrophy and strain in asymptomatic patients with essential hypertension. *JACC*, v. 13, p. 1377, 1989.
12. CASALE PN, DEVEREUX RB, KLIGFIELD P, EISENBERG RR, MILLER DH, CHAUDHARY BS, PHILLIPS MC. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*, v. 6, p. 572–580, 1985.
13. OKIN PM, ROMAN MJ, DEVEREUX RB, PICKERING TG, BORER JS, KLIGFIELD P. Time-voltage QRS área of the 12-lead electrocardiogram. Detection of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, v. 31, p. 937–942, 1998.
14. SAHN DJ, DEMARIA A, KISSLO J, WEYMAN A. The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, v. 58, p. 1072–1083, 1978.
15. DEVEREUX RB, ALONSO DR, LUTAS EM, GOTTLIEB GJ, CAMPOS E, SACHS I, REICHEK N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, v. 57, p. 450–458, 1986.
16. HERCILA, O GRADY BA, ROMAN MJ, PARANICAS M, LEE ET, WELTY TK, FABSITZ RR, HOWARD BV, DEVEREUX RB. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of different ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc Echocardi*, v. 14, p. 601–611, 2001.
17. GERDTS E, OIKARINEN L, PALMIERIV, OTTERSTAD JE, WACHTELL K, BOMAN K, DAHLÖF B, DEVEREUX RB. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension*, v. 39, p. 739–743, 2002.
18. MYERSON SG, BELLENGER NG, PENNELL DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension*, v. 39, p. 750–755, 2002.
19. LEVY D, ANDERSON KM, SAVAGE DD, KANNEL WB, CHRISTIANSEN JC, CASTELLI WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence of risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, v. 108, p. 2–13, 1988.
20. 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*, v. 322, p. 1561–1566, 1990.
21. SAVAGE DD, GARISON RJ, KANNEL WB *et al.* The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample. The Framingham Study. *Circulation*, v. 75, suppl. I, 26–33, 1987.
22. DAHLÖF B. Factors involved in the pathogenesis of the hypertensive cardiovascular hypertrophy. A Review. *Drugs*, v. 35, suppl. 5, p. 6–26, 1988.
23. VERDECCHIA P, CARINI G, CIRCO A, DOVELLINI E, GIOVANNINI E, LOMBARDO M, SOLINAS P, GORINI M, MAGGIONI AP e o grupo de estudo MAVI. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI Study. *J Am Coll Cardiol*, v. 38, p. 1829–1835, 2001.
24. DEVEREUX RB, ROMAN MJ, GANAU A *et al.* Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension*, v. 23, p. 802–809, 1994.
25. LINZBACH AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol*, v. 5, p. 370–382, 1960.
26. LEVY D, SALOMON M, D'AGOSTINHO RB, BELANGER AJ, KANNEL W. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and



- their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 90, p. 1786–1793, 1994.
27. SYTKOWSKI PA, D'AGOSTINHO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long- treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950–1990. *Circulation*, v. 93, p. 697–703, 1996.
28. KRUMHOLZ HM, LARSON M, LEVY D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, v. 25, p. 879–884, 1995.
29. LESSA I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*, v. 8, p. 383–392, 2001.
30. RESIM – Registro Socesp do Infarto do Miocárdio. Dados preliminares, 2002. Francisco Kehr Saraiva, Chagas.
31. GOTTDIENER JS, REDA DJ, MASSIE BM, MATERSIN BJ, WILLIAMS DW, ANDERSON RJ. VA Cooperative study group on antihypertensive agents; effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. *Circulation*, v. 95, p. 2007–2014, 1997.
32. LIEBSON PR, GRANDITS GA, DIANZUMBA S, PRINEAS RJ, GRIMM RH, NEATON JD, STAMLER J, for the Treatment of Hypertension Study Research Group. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation*, v. 91, p. 698–706, 1995.
33. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, FAIRE U, FYHRQUIST F, IBSEN H, KRISTIANSSON K, LEDERBALLE-PEDERSEN O, LINDHOLM LH, NIEMINEN MS, OMVIK P, OPARIL S, WEDEL H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, v. 359, p. 995–1003, 2002.
34. DEVEREUX RB, DAHLOF B, LEVY D, PFEFFER MAG. Blood pressure variability, cardiovascular risk and hypertensive treatment. *J Hypertens*, suppl. 4, p. S27–S34, 1995.
35. CURRY CL, ROBINSON H, BROWN R, OLIVAN J, SAMI M, HONOS G, RUDDY TD, BALAZOVJECH I, TOUZEK F, GALINIER F, MARIANI M, CORDOUE A, BARRANDON S, BRAULT Y, GUEZ D. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Results with 6 month treatment with indapamide. *Am J Hypertens*, v. 9, p. 828–832, 1996.
36. PAPADEMETRIOU V, GOTTDIENER JS, NARAYAN P, CUSHMAN WG, ZACHARIAH PK, GOTTDIENER PS, CHASE GA. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*, v. 30, p. 1802–1808, 1997.
37. GOTTDIENER JS, REDA DJ, MASSIE BM, MATERSON BJ, WILLIAMS DW, ANDERSON RJ, for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation*, v. 95, p. 2007–2014, 1997.
38. DAHLOF B, PENNER K, HANSSON L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, v. 5, p. 95–110, 1992.
39. SCHMIDER RE, MARTUS P, KLINGBEIL A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*, v. 275, p. 1507–1513, 1996.
40. VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, CIUCCIA, GATTOBIGIO R, ZAMPI I, REBOLDI G, PORCELLATI C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*, v. 97, p. 48–54, 1998.
41. MATHEW J, SLEIGHT P, LONN E *et al*. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril. *Circulation*, v. 104, p. 1615–1621, 2001.
42. DAHLOF B, DEVEREUX RB, JULIUS S *et al*. Characteristics of 9.194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension. *Hypertension*, v. 32, p. 989–997, 1998.
43. SEVER OS, DAHLOF B, POULTER NR *et al*. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: ASCOT investigator. *J Hypertens*, v. 19, p. 1139–1147, 2001.
44. PARATI G, ULIAN L, SANTUCCIU C, OMBONI S, MANCIA G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and hypertensive treatment. *J Hypertens*, v. 13, suppl. 4, p. S27–S34, 1995.
45. PALATINI P, PENZO M, RACIOPPA A *et al*. Clinical relevance of nighttime blood pressure and daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*, v. 152, p. 1855–1860, 1992.
46. MANCIA G, ZANCHETTI A, AGABITI-ROSEI E *et al*. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 95, p. 1464–1470, 1997.
47. WEBER KT, BRILLA CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*, v. 83, p. 1849–1865, 1991.
48. SCHMIEDER RE, MARTUS P, KLINGBEIL A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*, v. 275, p. 1507–1513, 1996.
49. IWAI N, OHMACHI, NAKAMURA Y, KINOSHITA M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 90, p. 2622–2628, 1994.
50. HARRAP SB, DOMINIZACK AF, FRASER R *et al*. Plasma angiotensin II predisposition to hypertension, left ventricular size in health young adults. *Circulation*, v. 93, p. 1148–1154, 1996.
51. SOWERS JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertens*, v. 129, p. 691–699, 1997.
52. HUNTER JJ, CHIEN KR. Mechanisms of disease: signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Eng J Med*, v. 341, p. 1276–1283.
53. LEVY D, GARRISON RJ, SAVAGE DD, KANNEL WB, CASTELLI WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med*, v. 322, p. 1561–1566, 1990.
54. SIMONE G, DANIELS SR, DEVEREUX RB *et al*. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*, v. 20, p. 1251–1260, 1992.
55. KUCH B, HENSE HW, GNEITING B *et al*. Body composition and prevalence of ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 102, p. 405–410, 2000.
56. DANIELS SR, KIMBALL TR, MORRISON JA *et al*. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents: statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*, v. 92, p. 3249–3254, 1995.
57. HAMMOND IW, DEVEREUX RB, ALDERMAN H *et al*. Relation of blood pressure and body built to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol*, v. 12, p. 996–1004, 1988.
58. NELSON KM, WEINSIER RL, LONG CL *et al*. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *Am J Clin Nutr*, v. 56, p. 848–856, 1992.
59. MESSERLI FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet*, v. 1, p. 1165–1168, 1982.
60. SIMONE G, DEVEREUX RB, KIMBALL TR, MUREDDU GF, ROMAN MJ, CONTALDO F, DANIELS SR. Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension*, v. 31, p. 1077–1082, 1998.
61. SIMONE G, PASANINI F, CONTALDO F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, v. 38, p. 13–18, 1998.
62. YAMAZAKI T, KOMURO I, YAZAKI Y. Molecular mechanism of cardiac cellular hypertrophy by mechanical stress. *J Mol Cell Cardiol*, v. 27, p. 133–140, 1995.
63. HARSHFIELD GA, GRIM CE, HWANG C *et al*. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens*, v. 3, p. 538–543, 1990.
64. ARNETT D, DEVEUREUX RB, HONG Y *et al*. Strong heritability of left ventricular mass in hypertensive African Americans and relative wall thickness in hypertensive whites: the HyperGEN Echocardiography Study. *Circulation*, v. 98, suppl. 1, p. I-658, 1998.
65. TURNER ST, BOERWINKLE E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation*, v. 102, p. IV40–45, 2000.
66. INNES BA, MCLAUGHLIN MG, KAPUSCINSKI MK, JACOB HJ, HARRAP SB. Independent genetic susceptibility to cardiac hypertrophy in inherited hypertension. *Hypertension*, v. 31, p. 741–746, 1998.
67. TSUJITA Y, IWAI N, TAMAKI *et al*. Genetic mapping of quantitative trait loci influencing left ventricular mass in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 279, p. H2062–2067, 2000.
68. SCHUNKERT H, HENSE HW, HOLMER SR *et al*. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, v. 330, p. 1634–1638, 1994.
69. JENG JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, v. 12, p. 443–450, 1999.
70. SHLYAKHTO EV, SHWARTZ EI, NEFEDOVA YB, ZUKOVA AV, VINNIC TA, CONRADY AO. Lack of association of the renin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Press*, v. 10, p. 135–141, 2001.



MÓDULO TEMÁTICO

Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão

Autores:

Eulógio Emílio Martinez Filho*
Carlos Sebastian Balestrini

Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia
Intervencionista do Instituto do Coração da FMUSP

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um achado comum entre pacientes portadores de hipertensão arterial, podendo ser diagnosticada tanto pelo eletro quanto pelo ecocardiograma, principalmente no “modo M”, que por sinal é o método diagnóstico mais confiável, diante da baixa sensibilidade dos diferentes critérios diagnósticos eletrocardiográficos. Os critérios ecocardiográficos para diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda consistem em índice de massa ventricular $\geq 134 \text{ g/m}^2$ para homens e $\geq 110 \text{ g/m}^2$ para mulheres^{1,2}.

A incidência de HVE entre a população de pacientes portadores de hipertensão arterial é de aproximadamente 13%–20%. Recentemente observou-se que uma alteração geométrica específica do ventrículo esquerdo, representada por aumento relativo na espessura das paredes ou na relação entre espessura da parede e diâmetro da cavidade, sem aumento da massa ventricular (condição denominada remodelamento concêntrico) tem o mesmo efeito, em relação ao risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, que o aumento da massa ventricular. Ressalte-se que o aumento do risco para doença cardiovascular e para morte em pacientes portadores de HVE é independente do nível de hipertensão arterial^{3,4}.

A hipertrofia com frequência se manifesta inicialmente na forma de aumento isolado da espessura do septo interventricular (remodelamento assimétrico), observado em cerca de 22% dos pacientes hipertensos. As complicações cardiovasculares mais graves, no entanto, se associam ao padrão concêntrico da hipertrofia ventricular⁵.

O desenvolvimento de HVE é uma resposta relativamente precoce à elevação dos níveis pressóricos, como se pode concluir, por exemplo, pela observação de HVE em crianças e adolescentes com elevações discretas da pressão arterial. Pacientes que apresentam elevações exageradas da pressão arterial durante estresse mental ou físico têm maior chance de desenvolver HVE⁶.

Através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) evidenciaram-se dois fatores de risco para o desenvolvimento de HVE:

- hipertensão noturna, caracterizada pela ausência da redução normal dos níveis pressóricos durante o sono,
- aumento da carga diária de pressão arterial, representada pela porcentagem de medidas superiores a 140/90 durante a vigília e a 120/80 durante o sono.

Patogenia da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos

Níveis elevados de pressão arterial determinam aumento das forças que se opõem ao encurtamento das fibras miocárdicas, com incremento na produção local de angiotensina II pelos miócitos, o que parece contribuir fundamentalmente para o desenvolvimento da HVE. Através de análise de regressão estatística, observou-se no homem correlação significativa entre níveis plasmáticos de angiotensina II, de renina e de enzima conversora da angiotensina, com a massa ventricular esquerda. O maior nível de significância correspondeu aos valores da angiotensina plasmática. É importante ressaltar que essa correlação foi independente dos níveis da pressão sistólica e dos valores da superfície corporal^{7,8}.

O papel da angiotensina II na HVE é também evidenciado pela constatação de que a terapia anti-hipertensiva com inibidores da enzima conversora da angiotensina determina maiores níveis de regressão da hipertrofia, em comparação com outros agentes terapêuticos⁹.

Através de estudos experimentais, observou-se que a HVE determinada por elevações dos níveis pressóricos é também mediada pela endotelina. Os hormônios ou neurotransmissores implicados no desenvolvimento ou na exacerbação da HVE em pacientes hipertensos, incluídos a angiotensina e a endotelina, agem através de acoplamento a receptores específicos localizados na membrana celular e acoplados a uma família de proteínas intracelulares (proteínas G), que exercem o papel de transdutoras do sinal representado pela interação entre o receptor de membrana e o hormônio. Através desse mecanismo, a informação é fornecida

***Endereço para correspondência:**
Rua Comandante Ismael Guilherme, 358
04512-052 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3842-1844



ao núcleo, onde são elaborados os códigos para a síntese das proteínas. Estudos epidemiológicos demonstram que níveis semelhantes de pressão arterial podem desencadear graus acentuadamente diferentes de HVE na população de pacientes hipertensos, o que indica a influência de determinantes genéticos em seu desenvolvimento. Assim, o genótipo DD da enzima conversora da angiotensina e a hiperexpressão do gene responsável pela proteínoginase C têm sido associados à hipertrofia patológica. Além disso, há maior tendência de desenvolvimento de HVE em negros em comparação com brancos e em mulheres em comparação com homens, para graus semelhantes de hipertensão arterial^{5,7,10}.

Relevância clínica da HVE em pacientes hipertensos

O estudo de Framingham identificou a HVE diagnosticada pelo ECG como um fator de risco para a ocorrência de morte súbita, infarto agudo do miocárdio e desenvolvimento de insuficiência cardíaca, independentemente dos níveis de pressão arterial. Assim, pacientes com diagnóstico eletrocardiográfico de HVE apresentaram:

- 59% de mortalidade em seguimento de 12 anos;
- risco três vezes maior de desenvolvimento de doença coronária;
- risco de morte súbita seis vezes maior entre homens e três vezes maior entre mulheres;
- aumento de dez vezes na incidência de insuficiência cardíaca em doze anos de acompanhamento.

Em estudo que envolveu 253 pacientes hipertensos tratados durante dez anos, observou-se entre os que apresentavam HVE ao ecocardiograma, em comparação com os que apresentavam ecocardiograma normal, maior incidência de eventos cardíacos (26% vs. 12%) e de morte por causa cardiovascular (14% vs. 0,5%)¹¹.

A HVE é muito importante do ponto de vista clínico por se associar a aumentos na incidência de insuficiência cardíaca, arritmia ventricular, infarto do miocárdio e morte por causa cardiovascular¹².

Insuficiência cardíaca

Na hipertrofia secundária à hipertensão arterial observam-se com frequência graus variados de fibrose intersticial, o que contribui para um aumento na rigidez da câmara, com conseqüente disfunção diastólica traduzida por elevação das pressões de enchimento ventricular^{7,13}.

Além disso, a HVE secundária à hipertensão pode se associar a disfunção sistólica de causas multifatoriais, entre as quais se incluem a isquemia subendocárdica, alterações no mecanismo de encurtamento das fibras miocárdicas devidas a alterações geométricas da câmara ventricular e alterações importantes na homeostase do cálcio, com depressão na relação força-frequência. Além desses fatores, ocorrem alterações ultra-estruturais, que contribuem para a disfunção sistólica, representadas por mudanças na composição da unidade motora, com aumento relativo das cadeias pesadas da beta-miosina, densificação dos microtúbulos

no interior do miócito, com conseqüente aumento da viscosidade interna e dificuldade ao encurtamento dos sarcômeros, substituição de miofibrilas por material fibrótico e finalmente alterações do metabolismo energético com comprometimento do armazenamento de ATP⁷.

Arritmia cardíaca e morte súbita

Quando comparados a indivíduos normais, pacientes hipertensos com sinais eletrocardiográficos de HVE apresentam maior número de extra-sístoles ventriculares e de episódios de taquicardia ventricular sustentada^{14,15}.

A frequência e a complexidade das arritmias guardam relação com a gravidade da HVE, com o volume da cavidade e com a qualidade da contração ventricular. Assim, através de inferência estatística, conclui-se que, para cada milímetro de incremento na espessura parietal, existe aumento de três vezes na incidência de extra-sístoles ventriculares; para cada 50 g/m² de incremento na massa ventricular, um “odds ratio” de 1,45 (p = 0,008) para risco de morte súbita^{16,17}.

Existe também maior frequência de fibrilação atrial em portadores de doença cardiovascular hipertensiva, a qual apresenta como fatores preditores a idade dos pacientes, os níveis de pressão sistólica diurna e noturna aferidas por monitoração de 24 horas, o diâmetro do átrio esquerdo, a massa ventricular e a duração e dispersão da onda P do eletrocardiograma¹⁸.

Pouco se conhece a respeito dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas arritmias ventriculares da HVE, que muito provavelmente dependem de múltiplos fatores, a seguir:

- Isquemia miocárdica.
- Anormalidades eletrofisiológicas em virtude de padrões irregulares de hipertrofia, com áreas de fibrose que impedem a propagação homogênea do impulso elétrico. Além disso, detectaram-se alterações nas propriedades eletrofisiológicas da membrana do miocárdio hipertrofiado, tais como prolongamento do potencial de ação, redução da velocidade de condução e retardo na repolarização com conseqüente aumento na duração do intervalo QT do eletrocardiograma. Essas alterações podem desencadear mecanismos de reentrada ou serem acompanhadas da geração de pós-potenciais.
- Anormalidades estruturais das células hipertrofiadas, tais como dilatação do sistema tubular transversal envolvido na transmissão do potencial de ação da superfície celular ao sarcômero e aumento da região “gap” envolvida na comunicação elétrica entre células vizinhas.
- Flutuações importantes dos níveis pressóricos, não-raro observadas em hipertensos, podem desencadear arritmias por estimular canais de membrana ativados por estiramento da fibra miocárdica. Tais canais, quando estimulados, desencadeiam uma sequência de eventos iônicos intracelulares que afetam a estabilidade elétrica da célula.
- Incremento da atividade simpática.
- Alterações eletrolíticas^{16,19}.



Isquemia miocárdica

Vários fatores contribuem para que possa haver isquemia miocárdica em hipertensos portadores de HVE. Dentre tais fatores salientam-se os seguintes:

- Redução do fluxo sanguíneo subendocárdico secundário a aumento nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo⁵.
- Aumento do tônus vasomotor com incremento da resistência vascular e conseqüente diminuição do fluxo coronário²⁰.
- Aumento da demanda miocárdica de oxigênio secundário a aumento da tensão parietal².
- Acometimento de pequenos vasos, com diminuição da capacidade de vasodilatação e conseqüente redução da reserva coronária^{16,20}.
- Maior incidência de aterosclerose coronária. Estudo realizado no Instituto de Patologia das Forças Armadas Norte-Americanas demonstrou que a principal causa de morte súbita entre hipertensos era a doença coronária. No entanto, observou-se que as placas rotas responsáveis pelo evento fatal tinham pouco componente trombótico, em oposição ao observado em normotensos falecidos de morte súbita, nos quais a trombose localizada no local da ruptura era predominante. Assim, em pacientes falecidos de morte súbita, o trombo de formação recente foi encontrado em 36% dos hipertensos e em 76% dos que não tinham antecedente de hipertensão arterial ($p < 0,0002$). Além disso, curiosamente, os corações em que se observou ruptura de placa eram significativamente mais pesados e tinham maior espessura parietal do que os corações em que se observou apenas erosão das placas ateroscleróticas¹⁶.

Métodos diagnósticos

Eletrocardiograma

A hipertrofia ventricular esquerda se expressa ao eletrocardiograma através de cinco alterações principais:

- Aumento da voltagem do complexo QRS. O aumento da massa ventricular esquerda produz aumento na amplitude da voltagem gerada pelas fibras miocárdicas, que se expressa por incremento nas forças positivas (ondas R), em derivações precordiais esquerdas, e negativas (ondas Q e S) em precordiais direitas. Observa-se também aumento da amplitude das ondas R em derivações D1 e AVL.
- Aumento na duração do complexo QRS.
- Desvio do eixo elétrico para a esquerda.
- Alterações da repolarização ventricular. Graus severos de HVE, especialmente em casos de sobrecarga de pressão, associam-se com freqüência a depressões do segmento ST acompanhadas de inversões da onda T em derivações com ondas R altas. Tal padrão pode ser devido a alterações representadas por prolongamento da fase

inicial da repolarização e encurtamento do potencial de ação ou pode estar expressando o mecanismo da isquemia subendocárdica relativa. Em contraposição, na HVE devida a sobrecarga de volume observam-se com mais freqüência ondas T positivas de alta voltagem em derivações precordiais.

- Anormalidades na ativação do átrio esquerdo, com aumento na duração da onda P (≥ 120 ms) nas derivações dos membros e/ou ondas P bifásicas com componente negativo proeminente em derivação V1^{21,22}.

Existem vários critérios para o diagnóstico eletrocardiográfico de HVE, dentre os quais encontra-se o índice de Sokolow-Lyon, através do qual se identifica a HVE por somatória de onda S em V1 e onda R em V5 ou V6 igual ou superior a 35 mm, além de onda R em AVL maior do que 11 mm. Baseado em correlações ecocardiográficas, o critério de Cornell procura identificar HVE definida por índice de massa ventricular superior a 132 g/mm² para homens e superior a 109 g/mm² para mulheres. Pelo critério de Cornell, a HVE é diagnosticada por somatória de amplitude de onda S em V3 e de ondas R em AVL superior a 28 mm para homens e superior a 20 mm para mulheres².

A sensibilidade dos diversos métodos eletrocardiográficos para o diagnóstico de HVE é de cerca de 30% a 60%, sendo comuns os resultados falso-negativos entre obesos, mulheres e portadores de doença obstrutiva pulmonar. A especificidade, no entanto, é de 80%–90%. A massa ventricular é maior entre os pacientes que apresentam alterações importantes da repolarização. A monitorização seriada do ECG pode ser útil no acompanhamento dos hipertensos, uma vez que mudanças nas voltagens dos complexos ou na intensidade das alterações da repolarização podem refletir variações da massa ventricular^{2,23}.

Raios X

A hipertrofia ventricular esquerda em geral determina aumento da silhueta cardíaca ao raio X. No entanto, aumentos da silhueta podem ser devidos a gordura pericárdica, problemas técnicos de projeção e inspiração inadequada, dentre outros fatores. Além disso, pode haver HVE sem aumento da área cardíaca ao raio X. No entanto, o estudo radiológico é importante também por fornecer informações relativas à circulação pulmonar, além de permitir a identificação de aumentos do átrio esquerdo e de anormalidades da aorta torácica².

Ecocardiografia

A ecocardiografia é o método de eleição para o diagnóstico de HVE em hipertensos. O método permite o cálculo da massa ventricular, a HVE caracteriza-se por índice de massa ≥ 134 g/m² para homens e ≥ 110 g/m² para mulheres. Além disso, aumentos relativos na espessura das paredes ventriculares ou na relação espessura/diâmetro da cavidade (“remodelamento concêntrico”), na ausência de aumento da massa de VE, se associam a aumento do risco para doenças cardiovasculares semelhante ao determinado pela HVE.

Curiosamente, o aumento no risco para doença cardiovascular ou morte associado à HVE independe dos níveis de pressão arterial. A detecção de alterações segmentares da contração ventricular é útil para a identificação de fenômenos isquêmicos associados, mesmo na ausência de história clínica de doença coronária. Além disso, a calcificação importante da valva aórtica é mais freqüentemente en-





contrada em pacientes hipertensos, constituindo indicador de risco para o desenvolvimento de doença coronária^{1,2}.

A análise das características do fluxo através da valva mitral fornece importantes informações a respeito da função diastólica do ventrículo esquerdo. Assim, em uma primeira etapa, o aumento da rigidez ventricular se manifesta por alterações do Doppler mitral caracterizadas por prolongamento do período de relaxamento isovolumétrico, prolongamento do tempo de desaceleração rápida, diminuição da onda E e aumento da amplitude da onda A. Na seqüência, numa fase de alterações diastólicas mais importantes, observa-se uma pseudonormalização do padrão de fluxo mitral, havendo no entanto elevação das pressões diastólicas de VE, sinais e sintomas de congestão venocapilar pulmonar e inversão no padrão de fluxo das veias pulmonares. Nos estágios mais graves observa-se padrão de fluxo caracterizado por diminuição do período de relaxamento isovolumétrico, diminuição do tempo de desaceleração ventricular e aumento da amplitude da onda E, com diminuição da onda A^{7,13}.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear é o método ideal para a avaliação da função e da anatomia cardíaca em pacientes hipertensos, por permitir a determinação do grau de espessamento parietal, a função ventricular, além das características da perfusão miocárdica em condições basais e sob a ação de agentes farmacológicos. Entretanto, o alto custo e a baixa disponibilidade do equipamento fazem com que o método seja muito pouco utilizado².

Tratamento da hipertensão arterial e regressão da hipertrofia ventricular esquerda

Em geral, o sucesso na redução dos níveis pressóricos, seja por métodos não-farmacológicos, seja por agentes anti-hipertensivos, se associa a algum grau de diminuição da massa ventricular esquerda. Há evidências de que a regressão da massa ventricular é mais freqüente com o uso de alguns anti-hipertensivos, como por exemplo os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os agentes simpatolíticos como a metildopa e os alfabloqueadores, e alguns dos agentes bloqueadores de cálcio, como o diltiazem, o verapamil e a amlodipina. A normalização dos níveis tensionais, além da regressão da hipertrofia, pode determinar atenuação de algumas das conseqüências da hipertensão arterial, notadamente a dilatação do átrio esquerdo, as arritmias ventriculares e a disfunção diastólica. É importante ressaltar que a redução dos níveis pressóricos através de vasodilatadores, como a hidralazina e o monóxido de níquel, e de bloqueadores de cálcio da famí-

lia dos diidropiridínicos não costuma ser acompanhada de redução da massa ventricular^{9,24}.

Há evidências de que os agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina são as drogas anti-hipertensivas mais eficazes em promover regressão da hipertrofia ventricular, seguidos em ordem decrescente pelos bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e betabloqueadores⁹.

No estudo de Framingham, a regressão dos sinais eletrocardiográficos de HVE se associou a redução do risco de morte súbita, de infarto agudo do miocárdio e de insuficiência cardíaca. Dentre 5.209 pacientes seguidos durante dez anos, a incidência de eventos cardiovasculares (morte de causa cardiovascular, infarto agudo, acidente vascular cerebral, aparecimento de angina ou necessidade de revascularização miocárdica) foi menor entre pacientes em que se observou regressão da hipertrofia em comparação com os que persistiram com HVE (3% vs. 25% respectivamente, $p < 0,01$). Além disso, dentre os pacientes com massa ventricular considerada normal no início do estudo, os que não desenvolveram HVE durante os dez anos de acompanhamento tiveram menos eventos cardiovasculares em comparação com os que vieram a apresentar sinais de aumento da massa ventricular (5,1% vs. 31,6% respectivamente, $p < 0,01$)^{7,11}.

A regressão da hipertrofia no tratamento da hipertensão arterial parece se associar a redução da incidência de arritmias ventriculares. Em modelos animais, a regressão da hipertrofia resultou em normalização da duração do potencial de ação e do período refratário, com redução da vulnerabilidade para a indução de taquicardia ventricular polimorfa e de fibrilação ventricular. A redução da incidência da ectopia ventricular associada à redução da massa ventricular não parece se dever a efeito antiarrítmico direto, sendo provavelmente conseqüente a melhora nas condições hemodinâmicas e/ou a influências de fenômenos neuro-humorais. Curiosamente, o efeito antiarrítmico parece ser independente do grau de hipertensão no início da terapêutica anti-hipertensiva e do grau de redução dos níveis pressóricos durante o tratamento^{12,16}.

A regressão da hipertrofia em geral não se acompanha de correção da disfunção diastólica, por sinal uma das anormalidades mais precocemente detectadas na história natural da hipertensão arterial. A persistência da disfunção diastólica a despeito da regressão da hipertrofia, observada em avaliações realizadas após períodos de seis a nove meses de tratamento, seria explicada pelo aumento na quantidade de colágeno do miocárdio. Tal hipótese é reforçada pela constatação de melhora da função diastólica em avaliações mais tardias, realizadas cerca de três anos após o início da terapêutica anti-hipertensiva⁷.

Em conclusão, a regressão da hipertrofia ventricular esquerda deve representar um dos mais importantes objetivos da terapêutica anti-hipertensiva.



Referências bibliográficas

1. ABERGEL E, TASE M. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol*, v. 75, p. 498, 1995.
2. BERKIN KE, BALL SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. *Heart*, v. 86, p. 467–475, 2001.
3. AURIGEMMA GP, LARAGH J. Myocardial function and geometry in hypertensive subjects with low levels of afterload. *AHJ*, v. 143, p. 546–551, 2002.
4. VERDECCHIA P, SCHILLACI G. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive subjects with normal left ventricular mass. *JACC*, v. 25, p. 871, 1995.
5. KAPLAN N. Systemic hypertension: mechanism and diagnosis. In: Braunwald (ed.). *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders, 1997, p. 807–838.
6. DANIELS SD, MEYER RA. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*, v. 82, p. 1243, 1990.
7. LORELL B, CARABELLO B. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*, v. 102, p. 470–479, 2000.
8. HARRAP SB, DOMINICZAK AF. Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation*, v. 93, p. 1148, 1996.
9. SCHMIEDER RE, MARTUS P. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*, v. 275, p. 1507, 1996.
10. GLASSER S. Hypertension, hypertrophy, hormones, and the heart. *AHJ*, v. 135, p. s16–s20, 1998.
11. KOREN M, DEVEREUX R. Role of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, v. 114, p. 345, 1991.
12. BROWN D, CROFT J. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *AHJ*, v. 140, p. 848–856, 2000.
13. COLUCCI W, BRAUNWALD E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald (ed.). *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders, p. 394–420.
14. GHALI JK, KADAKIA S. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *JACC*, v. 17, p. 1277, 1991.
15. SCHMIEDER RE, MESSERLI FH. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J*, v. 123, p. 89, 1992.
16. BURKE AP, VIRMANI R *et al*. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation*, v. 94, p. 3138–3145, 1996.
17. HAIDER AW, LARSON MG. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with an increased risk for sudden death. *JACC*, v. 32, p. 1454, 1998.
18. KANNEL WB, ABBOTT RD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med*, v. 306, p. 1018, 1982.
19. SIDERIS DA, KONTOYANNIS DA. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*, v. 8, p. 45, 1987.
20. VASSALLI G, HESS O *et al*. Reduced epicardial coronary vasodilator capacity in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 91, p. 2916–2923, 1995.
21. DEVEREUX RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation*, v. 81, p. 1144, 1990.
22. DE VRIES SO, HEESEN WF. Prediction of the left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, v. 77, p. 974, 1996.
23. MURPHY ML, THENABADU PN. Sensitivity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy according to type of cardiac disease. *Am J Cardiol*, v. 55, p. 545, 1985.
24. YUDKIN JS. Organ damage in hypertension: the kidney, heart and the vascular system (abstract). *Kidney Int*, v. 49, p. 923, 1996.
25. BELLA J, HOWARD B. Separate and joint effects of systemic hypertension and *Diabetes mellitus* on left ventricular structure and function in american indians. *AJC*, v. 87, p. 1260–1265, 2001.



CASO CLÍNICO

Discussão de caso

Comentários:

Magda Maya Atala

Fernanda M. Consolim-Colombo*

Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), FMUSP

Uma senhora de 63 anos é acompanhada no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração (InCor) desde fevereiro de 1994.

Soube ser hipertensa aos dezoito anos de idade quando, durante consulta médica do pré-natal, foi verificado nível elevado de pressão arterial. Iniciou tratamento medicamentoso de maneira irregular e várias vezes procurou serviços de emergência de diversos hospitais por crise hipertensiva. Havia um ano que fazia uso de nifedipina retard 40 mg/dia por via oral, e seis meses antes havia sido associado enalapril 20 mg/dia.

Trabalhava como doméstica e, nos últimos anos, referia dispnéia aos grandes esforços, sem outros sintomas. Não apresentava hábitos de tabagismo ou alcoolismo nem fazia uso contínuo de antiinflamatórios ou anticoncepcional hormonal. Havia ficado grávida por duas vezes e, apesar da hipertensão, não teve complicações durante os partos. Seus pais eram hipertensos e faleceram por complicações cardíacas aos 57 anos de idade. Uma irmã apresentava cardiopatia valvular e não era hipertensa e um irmão era hipertenso com cardiopatia.

O exame físico revelava estado geral satisfatório e obesidade; as mucosas eram coradas, hidratadas e a respiração estava normal. A pressão arterial era de 200/140 mmHg, o pulso era de 89 bpm e o IMC, de 40 kg/m². Apresentava turgência jugular a 45° e as bulhas eram rítmicas com sopro sistólico suave em foco mitral 1+/4+, sem presença de terceira bulha. Os pulsos eram presentes e simétricos. Os pulmões estavam limpos. As pernas apresentavam-se edemaciadas em 2+/4+. Demais parâmetros do exame físico mostravam-se dentro da normalidade. O eletrocardiograma (fev/94) revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 90 bpm, SÂQRS entre 0 e -30°, sobrecarga ventricular esquerda com índice de Sokolow-Lyon de 42 mm e alteração na repolarização ventricular ("strain") nas derivações precordiais (V5, V6, V7) e em de-

rivações periféricas D1 e AvL. A radiografia de tórax revelou discreto aumento da área cardíaca. A taxa de hemoglobina foi de 13g%; a de ácido úrico, 4,4 mg/dL; a de creatinina 1,0 mg/dL, a de glicose, 89 mg/dL; a de potássio, 4,8 mEq/L; a de sódio, 144 mEq/L; a de colesterol total foi de 270 mg/dL; triglicérides, de 170 mg/dL e o exame de urina tipo I revelou presença de proteína de 0,09 g/l, sem demais alterações. Foram feitos diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva classe funcional II NYHA, dislipidemia e obesidade mórbida. Foram solicitados, para o retorno, avaliação laboratorial para tireoidopatia, ecocardiograma e cintilografia renal com DTPA. Orientou-se para que aumentasse a dose do enalapril, por via oral, para 20 mg a cada 12 horas, e associasse furosemida 40 mg, por via oral, pela manhã e amlodipina 5 mg, por via oral, duas vezes ao dia. A paciente foi encaminhada para o ambulatório de nutrição para orientação de dieta e acompanhamento.

Em consulta de retorno (set/94) relatava ter ocorrido piora da dispnéia, agora para atividades habituais, e notava edema em membros inferiores. Havia procurado outro serviço médico, onde fora prescrita digoxina 0,25 mg uma vez ao dia, mantido o diurético e o inibidor da ECA (captopril 25 mg 2x/dia) e suspenso o bloqueador de cálcio. Porém, mesmo com a troca da medicação, não havia apresentado melhora. O exame físico revelou pressão arterial de 200/120 mmHg e pulso de 72 bpm. Os pulmões estavam limpos e o coração revelou bulhas rítmicas com sopro sistólico suave em foco mitral de 1+. O restante era semelhante ao observado na primeira consulta. Os exames realizados pouco antes do retorno demonstraram valores de T4 livre e TSH dentro da normalidade. O ecocardiograma revelou o seguinte: espessura do septo interventricular: 1,3 cm, e da parede posterior: 1,2 cm, ambos com movimenta-

*Endereço para correspondência:

Unidade de Hipertensão – InCor
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5084
E-mail: hipfernanda@incor.usp.br



ção normal; diâmetro da cavidade ventricular esquerda: 6,5 cm na diástole e 5,2 cm na sístole; fração de ejeção do VE de 48%; diâmetro de átrio esquerdo de 4,1 cm, e o de aorta, de 4,1 cm; discreto refluxo valvar mitral ao doppler; o ventrículo esquerdo apresentava movimento difusamente diminuído, com uma massa ventricular de 196 g/m² (hipertrofia concêntrica com desadaptação do VE). A cintilografia renal revelou função glomerular deprimida de grau moderado, e hipofluxo arterial renal bilateral mais intenso à esquerda.

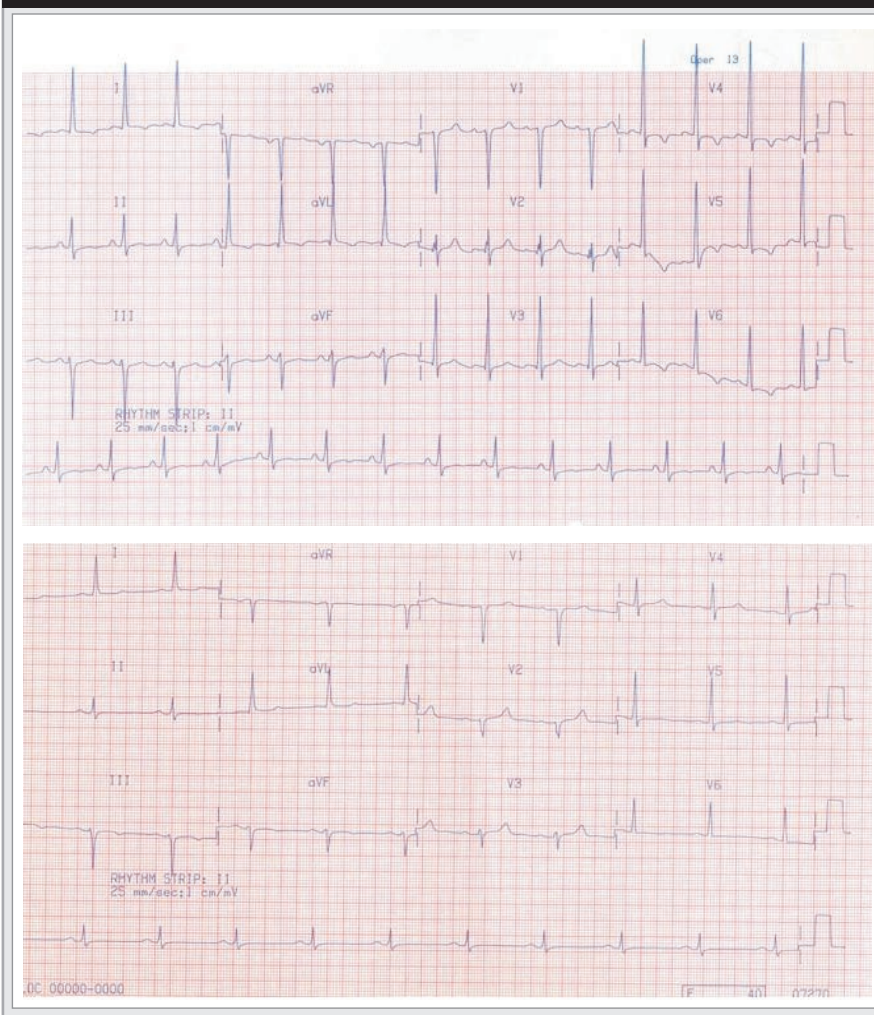
A paciente foi orientada a aumentar a dose do captopril para 50 mg duas vezes ao dia e retornar após a realização de arteriografia da aorta abdominal e artérias renais. Em nova consulta (maio/95), a paciente mantinha a queixa de dispnéia aos esforços habituais e ainda não conseguira emagrecer. O exame físico revelava pressão arterial de 190/110 mmHg e pulso de 76 bpm. Houve regressão do edema em membros inferiores. O restante mantinha-se inalterado. A arteriografia renal (nov/94) foi considerada normal. Reforçou-se a necessidade da perda de peso e associou-se, às medicações atuais, clonidina 0,2 mg por via oral, duas vezes/dia.

Em dois anos de acompanhamento clínico, a paciente foi relatando melhora da dispnéia, agora somente aos grandes esforços, melhor aderência à dieta (estava emagrecendo) e aos medicamentos. Embora os níveis de pressão arterial nas consultas tenham se mantido elevados (sistólica de 170/160 mmHg e diastólica de 120/100 mmHg), em dezembro de 1996 observamos que o ECG mantinha sinais de hipertrofia ventricular esquerda ainda com padrão “strain”, mas com índice de Sokolow de 35 mm. O colesterol total era de 185 mg/dL e a urina tipo I não apresentava proteinúria. Os demais exames laboratoriais estavam inalterados. Trocou-se a clonidina por metildopa 500 mg por via oral duas vezes ao dia.

Em consulta em julho de 1998 a paciente encontrava-se assintomática e tinha tido perda significativa de peso. Estava usando captopril 50 mg duas vezes ao dia, digoxina 1x/dia, metildopa 500 mg 2x/dia, furosemida 40 mg/dia e atensina 0,2 mg 2x/dia. O exame físico mostrou pressão arterial de 160/100 mmHg, FC = 72. O exame do coração revelou bulhas rítmicas mantendo sopro sistólico 1+ em foco mitral; os pulmões estavam limpos. Não havia edema em membros. A paciente foi orientada a suspender digoxina e furosemida e associou-se hidroclorotiazida 50 mg, por via oral, uma vez ao dia e espironolactona 25 mg/dia. Após um mês, retornou à consulta médica assintomática e

Figura 1

ECG DA PACIENTE DE DEZ/1998



o exame físico revelou PA = 120/80 mmHg, FC de 72 bpm, sem mais alterações. Nas consultas subsequentes, mantinha-se assintomática e o exame físico revelava pressão arterial de 150/90 mmHg e frequência cardíaca de 68 bpm. Desta vez não se auscultava mais sopro em foco mitral. Os exames laboratoriais mantinham-se dentro da normalidade; o ECG de dezembro de 1998 apresentava regressão da HVE, sem critérios de Sokolow-Lyon (soma de R V5 com S V1 foi de 23) e regressão quase completa do padrão “strain”, permanecendo somente discreta alteração da repolarização ventricular em V5 e V6. Prescreveu-se somente metildopa 500 mg 2x/dia e hidroclorotiazida 50 mg. Após um ano, mantinha-se assintomática, com pressão arterial de 140/90 mmHg, frequência cardíaca de 76 bpm e IMC de 31,3 kg/m². O exame do coração era normal e o restante do exame físico continuava

sem alterações. O ecocardiograma de junho de 1999 revelou septo de 1,4 cm e parede posterior de 1,2 cm de espessura; o diâmetro da cavidade ventricular esquerda na diástole era de 4,4 cm e na sístole, de 2,9 cm; a fração de ejeção era de 71%. A aorta apresentava 3,7 cm; o átrio esquerdo, 3,3 cm; o ventrículo direito apresentava diâmetro de 2 cm. A movimentação do ventrículo esquerdo era normal e sua massa era de 130 g/m². A hipertrofia miocárdica era discreta, do tipo concêntrica, com ventrículo esquerdo adaptado, e o doppler mostrou fluxo transvalvar mitral com padrão E menor que A.

Discussão

Este caso apresenta inúmeros pontos importantes com relação à discussão sobre a cardiopatia hipertensiva.





Observamos que, na primeira consulta do ambulatório, a paciente tinha como queixa principal ICC progressiva e apresentava HAS severa, com lesão de órgão-alvo (HVE com padrão de “strain”) associada a outros importantes fatores de risco para eventos cardiovasculares: presença de proteinúria, dislipidemia e obesidade. A prevalência de HVE na população geral tem relação direta com o aumento da idade e do peso corporal. Especificamente na população hipertensa, a HVE é proporcional aos níveis de pressão arterial e à duração do estado hipertensivo. No caso descrito, a paciente tinha 63 anos, história de HAS havia mais de 40 anos e obesidade mórbida. O ECG demonstrava alterações na amplitude do QRS e na morfologia no segmento ST – onda T, que indicam sobrecarga/hipertrofia do VE. O aumento da área cardíaca no raio X de tórax corroborava a hipótese de um importante envolvimento cardíaco nessa paciente. As alterações observadas no ECG e no raio X do tórax impõem à paciente um aumento de risco de 7–9 vezes de desenvolver eventos cardiovasculares, quando comparada com indivíduos sem HVE nos exames complementares. Os sintomas da paciente podem ser justificados por uma disfunção diastólica associada à presença de disfunção sistólica do VE. Nesse sentido, é imperativo, já na primeira abordagem, uma rigorosa intervenção terapêutica no sentido de controlar a PA e os outros fatores de risco

associados, especificamente a perda de peso. Deve-se ressaltar que a proteinúria é um marcador de risco de eventos cardiovasculares, pois está associada a lesões em outros órgãos-alvo e, especificamente, ao desenvolvimento de nefroesclerose.

O exame de ecocardiografia demonstrou a presença de hipertrofia do tipo concêntrica com VE desadaptado. A HAS é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de ICC. Os mecanismos associados à desadaptação do VE na HAS são múltiplos e relacionam-se a alterações na matriz intersticial e apoptose, tendo a isquemia miocárdica, o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona papel importante no desenvolvimento e progressão do remodelamento ventricular.

Além disso, as alterações hemodinâmicas associadas à obesidade, especialmente a hipervolemia, impõem ao ventrículo uma sobrecarga extra de volume, favorecendo o desenvolvimento da dilatação e disfunção do VE (desadaptação).

No acompanhamento da paciente, observamos que a melhora dos sintomas ocorreu de forma lenta, mas progressiva, nitidamente associada à aderência ao tratamento, à diminuição do peso e ao melhor controle pressórico (inibidores da ECA e diuréticos prescritos desde o início, além dos inibidores do sistema nervoso simpático de ação central acrescentados posteriormente). Um im-

portante aspecto do caso é a demonstração de regressão da HVE, tanto no ECG (melhora em dezembro de 96 e normalização em dezembro de 98) quanto no ecocardiograma (em dez/98: regressão da massa, com diminuição do diâmetro das cavidades e retorno à normalidade da fração de ejeção do VE). A regressão da HVE pode ser considerada um indicador de melhora no prognóstico, pois está associada a uma diminuição no risco de eventos cardiovasculares. Tem-se demonstrado que ocorre um paralelismo entre a regressão da HVE e a redução nas mudanças estruturais vasculares. Dessa forma, entende-se que a regressão da HVE reflete que, por um período, os fatores deletérios tiveram menor atuação sobre o coração e os vasos. A regressão da HVE deve ser considerada um importante alvo na terapêutica anti-hipertensiva. Vários estudos demonstraram que as drogas que foram administradas (inibidores de ECA, alfametildopa e hidroclorotiazida) são capazes de controlar a pressão arterial e diminuir a HVE. Deve-se ressaltar a diminuição no IMC de 40 kg/m² para 31 kg/m². Também importante é a demonstração de que a perda de peso associada pode contribuir de forma significativa tanto no controle dos níveis pressóricos quanto na melhora do risco cardiovascular global, por estar relacionada à melhora da dislipidemia e da resistência à insulina, e à diminuição na atividade simpática.

Referências bibliográficas

1. KANNEL WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *European Heart J*, v. 13, suppl. D, p. 82–88, 1992.
2. NADRUZ JR W, FRANCHINI K. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, v. 8, p. 414–424, 2001.
3. LORELL BH, CARABELLO BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*, v. 102, p. 470–479, 2000.
4. KUCH B, HENSE HW, GNEITING B *et al*. Body composition and prevalence of ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 102, p. 405–410, 2000.
5. MESSERLI FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet*, v. 1, p. 1165–1168, 1982.
6. VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, CIUCCI A, GATTOBIGIO R, ZAMPI I, REBOLDI G, PORCELLATI C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*, v. 97, p. 48–54, 1998.
7. JENNINGS G, WONG J. Regression of left ventricular hypertrophy: changing patterns with successive meta-analyses. *J Hypertens*, v. 16, suppl. 6, p. S29–S34, 1998.
8. SHERIDAN DJ. Left ventricular hypertrophy regression: the LIVE trial. *Cardiologia*, v. 44, suppl. 1, p. 541–543, 1999.



EPIDEMIOLOGIA

Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão

Aspectos epidemiológicos

Autores:

Ricardo Santos Holthausen

Miguel Gus

Flávio Danni Fuchs*

Unidade de Hipertensão Arterial, Serviços de Cardiologia e Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Resumo

A hipertrofia ventricular esquerda é uma consequência direta da hipertensão arterial, mas confere risco cardiovascular independentemente desta. Seu diagnóstico por eletrocardiograma já é suficiente para identificar indivíduos sob risco aumentado de apresentar um evento isquêmico cardíaco e até cerebral. O ecocardiograma aumenta acentuadamente o desempenho diagnóstico. A redução do grau de hipertrofia reduz o risco cardiovascular e pode ser obtida com o tratamento anti-hipertensivo. Talvez os betabloqueadores sejam menos eficazes em sua reversão, pelo menos nos idosos. Vantagens inequívocas de outros fármacos anti-hipertensivos ainda não foram demonstradas, destacando-se a necessidade de se reduzir eficazmente a pressão arterial com um ou mais fármacos anti-hipertensivos.

Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a anormalidade mais comum na cardiopatia hipertensiva^{1,2}. Evidências epidemiológicas demonstraram a associação independente entre HVE e aumento da mortalidade cardiovascular³, arritmias^{4,5,6}, morte súbita³, infarto do miocárdio⁷, insuficiência cardíaca⁷ e acidente vascular encefálico⁸. Além disso, há relação contínua entre a massa ventricular e o desenvolvimento de doença cardiovascular, não sendo possível estabelecer com precisão o limite entre a HVE compensatória e a patológica³.

*Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
90035-003 – Porto Alegre – RS
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Fisiopatologia

A principal causa de HVE é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), sendo a resposta do coração ao aumento da resistência vascular sistêmica e da pós-carga. Existem também determinantes neurogênicos, humorais, endócrinos e genéticos⁹. Alguns autores têm postulado que o sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel importante na hipertrofia miocárdica, sendo que a angiotensina II e a aldosterona poderiam causar fibrose miocárdica¹². Entretanto, evidências experimentais demonstram que a angiotensina II não é essencial para induzir hipertrofia¹³. A sobrecarga imposta ao coração tem como consequência o aumento da síntese proteica, do tamanho dos miócitos, do número de sarcômeros e mitocôndrias, da atividade dos fibroblastos e o aparecimento de fibrose intersticial e perivascular⁹.

Os mecanismos compensatórios são inicialmente benéficos, mas, com a manutenção da sobrecarga e o consequente aumento da massa ventricular, tornam-se deletérios, aumentando as necessidades metabólicas e de consumo de oxigênio, assim como a suscetibilidade miocárdica à isquemia^{10,11}.

Alterações na espessura da parede do VE levam à disfunção diastólica e ao crescimento atrial esquerdo, possibilitando o desenvolvimento de um quadro de disfunção diastólica e episódios de insuficiência cardíaca esquerda com função sistólica preservada.

Diferentes tipos de HVE têm sido descritos a partir da relação entre espessura da parede ventricular e crescimento da cavidade. Na chamada HVE concêntrica, ocorre um aumento da espessura da parede ventricular em relação à cavidade interna, geralmente devido à sobrecarga de pressão. Esse tipo é mais frequentemente associado à HAS, predominando em idosos. No tipo excêntrica, ocorre uma dilatação da cavidade, com uma diminuição na proporção entre a espessura da parede ventricular e a cavidade interna, e esse tipo é mais associado a sobrecarga de volume. Não têm sido demonstradas, com clareza, diferenças prognósticas entre os dois tipos descritos^{14,15}.

Idade, altura, pressão arterial sistólica e índice de massa corporal são considerados determinantes independentes da massa ventricular¹⁷. A pressão arterial aferida pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), mais do que a de consultório, tem sido identificada como um determinante para a HVE¹⁶. Fatores ambientais, como ingestão de álcool e sal^{18,19}, obesidade²⁰ e atividade física¹⁷, igualmente associam-se à HVE.

Prevalência e diagnóstico

A prevalência de HVE na população depende do método utilizado. No estudo de Framingham, detectou-se HVE pelo ecocardiograma em, respectivamente, 15,5% e 21% dos homens e mulheres acima dos 40 anos. Tais números foram de 0,4% e 0,6% quando o instrumento diagnóstico foi o eletrocardiograma (ECG)³. Também demonstrou-se nessa coorte que a HVE identificada pelo ECG tem maior incidência em homens e aumenta com a idade⁷.

Para o diagnóstico ecocardiográfico de HVE, vários limites superiores da normalidade têm sido sugeridos. Na coorte de



Framingham, esses valores, ajustados pela área de superfície corporal (m^2), foram de 131 g/m^2 para homens e de 100 g/m^2 para mulheres²¹. Quando utilizou-se a massa ventricular ajustada pela altura corporal, os limites superiores foram de 143 g/m^2 para os homens e de 102 g/m^2 para as mulheres. A ausência de indivíduos de raça negra nessa amostra limita a validade externa desses números.

Em um estudo norueguês²², a prevalência de HVE pelo ecocardiograma foi de 14,9% e 9,1% para homens e mulheres respectivamente. Os valores utilizados como limites superiores da normalidade foram 145 g/m^2 para homens e 125 g/m^2 para mulheres, o que correspondeu ao percentil 97,5 de uma população de 954 normotensos saudáveis.

No Brasil, encontraram-se menores valores de distribuição de massa ventricular. Schwartzman e cols. demonstraram, em um estudo de base populacional com 100 indivíduos saudáveis de Porto Alegre, que o percentil 95 para a massa do VE era de 117 g/m^2 para homens e de 91 g/m^2 para mulheres²³.

Diferentes critérios eletrocardiográficos têm sido utilizados para o diagnóstico da HVE^{25,26,27}, mas sua sensibilidade não ultrapassa 50%^{28,29}. A ausência de HVE ao ECG não exclui o seu diagnóstico, enquanto a sua presença é um forte preditor de eventos cardiovasculares³⁰, devido à sua especificidade situada entre 80% e 90%^{28,29}. A ressonância magnética é um método recente descrito para medir a massa ventricular, mas o custo, a disponibilidade e a inexistência de estudos longitudinais de porte impedem sua utilização rotineira na avaliação de HVE.

Prognóstico

Independentemente do critério utilizado, a presença de HVE continua sendo um preditor de morbidade e mortalidade em HAS²⁴. No acompanhamento de quatro anos da comunidade de Framingham, a presença de HVE, detectada pela ecocardiografia, associou-se à ocorrência de eventos cardiovasculares em homens e mulheres (12,1% *versus* 6,8% e 7,4% *versus* 4,2% respectivamente). Também associou-se com mortalidade total; com maior magnitude, neste caso, nos homens. Nesse estudo, também demonstrou-se que o risco é proporcional à massa do VE independentemente de outros fatores³.

A associação entre HVE e eventos arritmicos tem sido igualmente demonstrada. Estudos têm mostrado maior prevalência de extrasístoles ventriculares na monitorização eletrocardiográfica em pacientes com HVE^{5,6,31}. Além disso, a taquicardia ventricular também é mais freqüente em indivíduos que possuem HVE detectada pelo ecocardiograma²¹. Na coorte de Framingham, a morte súbita ocorreu, com maior freqüência, nos homens portadores de HVE (0,6% *versus* 2,7%)³. No mesmo estudo, a HVE detectada pelo ECG associou-se com risco aumentado de infarto do miocárdio na ordem de 2,6 a 5 vezes⁷.

Bikkina⁸ *et al.* demonstraram a relação entre massa ventricular esquerda e o risco de eventos cerebrovasculares. Em um acompanhamento de oito anos, a incidência ajustada pela idade em homens foi de 18,4% no quartil mais alto da massa do VE e de 5,2% no quartil mais baixo. Em mulheres, os valores correspondentes foram de 12,2% e 2,9% respectivamente. Estudos com hipertensos demonstraram, também, que a HVE é fator independente para a ocorrência de eventos cerebrovasculares³².

Regressão de hipertrofia

A coorte de Framingham mostrou que a regressão eletrocardiográfica da HVE é um marcador prognóstico favorável³³. Tal achado indica que a intervenção terapêutica específica sobre a HVE poderia exercer efeito benéfico no prognóstico dos pacientes portadores.

Duas metanálises mostraram o benefício das diferentes drogas anti-hipertensivas na redução da massa ventricular, apontando os inibidores da enzima de conversão da angiotensina como aquelas com maior potencial de regressão da HVE. Questiona-se, em ambas, a qualidade dos estudos incluídos^{34,35}.

A contraposição a essa idéia é apresentada pelo clássico estudo “THOMS – The Treatment of Mild Hypertension Study”. Novecentos e dois pacientes hipertensos leves submetidos a medidas não-medicamentosas foram acompanhados por quatro anos, comparando-se diferentes terapias anti-hipertensivas e placebo. Nos grupos de tratamento (acebutolol, amlodipina, clortalidona e enalapril), assim como no grupo placebo, houve regressão da massa ventricular. Não houve diferenças consistentes entre os grupos de comparação, sendo que somente os pacientes tratados com o diurético tiveram redução de massa ventricular superior ao grupo placebo³⁶.

No estudo LIFE, recentemente publicado, 9.193 pacientes hipertensos idosos (média de 67 anos) com sinais eletrocardiográficos de HVE foram randomizados para o uso de losartan ou atenolol. Houve uma taxa menor de eventos combinados (mortalidade cardiovascular, AVC ou IAM) em pacientes que usaram losartan. Esse benefício foi conseguido, principalmente, devido à redução na incidência de AVC (5,0% *versus* 6,7%, $p = 0,001$). Também demonstrou-se no mesmo estudo uma redução mais acentuada de HVE ao ECG com o losartan³⁷. Em um subestudo apresentado em 2002 no XIV Congresso Mundial de Cardiologia, 960 pacientes foram submetidos à ecocardiografia e o losartan foi mais eficiente em diminuir a massa do VE do que o atenolol. A escolha deste betabloqueador como droga de comparação nesse estudo, e de betabloqueadores em geral em outros estudos com idosos, tem sido criticada, pois provavelmente são menos eficazes nessa faixa etária^{38,39}.

Conclusão

As evidências demonstram com clareza a relação entre a presença de HVE e a morbi-mortalidade cardiovascular, mas persistem algumas dificuldades na sua valorização.

Em relação ao diagnóstico, o ECG – exame mais disponível na prática clínica –, apesar de sua alta especificidade, é pouco sensível. A ecocardiografia, que seria o padrão-ouro para o diagnóstico, tem acesso mais limitado em um contexto de atendimento a um grande número de pacientes, e ainda não existem dados definitivos sobre os limites da normalidade em diferentes populações.

Inexistem evidências definitivas em relação ao efeito de diferentes drogas anti-hipertensivas sobre a regressão da HVE. Neste momento, os dados da literatura não permitem que a escolha de uma droga possa ser baseada em sua atuação sobre a HVE. Há consenso, entretanto, de que o tratamento anti-hipertensivo deve se valer de quantas drogas forem necessárias para controlar efetivamente a pressão arterial e, por conseqüência, prevenir a incidência e promover a regressão da hipertrofia ventricular esquerda.



Referências bibliográficas

1. KAPLAN NM. Primary hypertension: natural history and evaluation. In: Kaplan's clinical hypertension, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 136 p.
2. KANNEL WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*, v. 275, p. 1571–1576, 1996.
3. LEVY D, GARRISON RJ, SAVAGE DD *et al.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, v. 322, p. 1561–1566, 1990.
4. MESSERLI FH, GRODZICKI T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J*, v. 13, suppl. D, p. 66–69, 1992.
5. MCLENACHAN JM, HENDERSON E, MORRIS KI, DARGIE HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, v. 317, p. 787–792, 1987.
6. GHALI JK, KADAKIA S, COOPER RS, LIAO YL. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 17, p. 1277–1282, 1991.
7. KANNEL WB, DANNENBERGAL, LEVY D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, v. 60, p. 851–931, 1987.
8. BIKKINA M, LEVY D, EVANS JC *et al.* Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, v. 272, p. 33–36, 1994.
9. SCHOEN FJ. Cardiac hypertrophy. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. WB Saunders, p. 547–549, 1999.
10. ANTONY I, NITENBERG A, FOULT JM, APTECAR E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, v. 22, p. 514–520, 1993.
11. POLESE A, DE CESARE N, MONTORSI P *et al.* Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation*, v. 83, p. 845–853, 1991.
12. WEBER KT, SUN Y, GUARDA E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension*, v. 23, 6 Pt 2, p. 869–877, 1994.
13. HARADA K, KOMURO I, SHIOJIMA I *et al.* Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice. *Circulation*, v. 97, p. 1952–1959, 1998.
14. KRUMHOLZ HM, LARSON M, LEVY D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, v. 25, p. 879–884, 1995.
15. KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN, SAVAGE DD, LARAGH JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, v. 114, p. 345–352, 1991.
16. VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C *et al.* Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*, v. 97, p. 48–54, 1998.
17. SAVAGE DD, LEVY D, DANNENBERG AL, GARRISON RJ, CASTELLI WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol*, v. 65, p. 371–376, 1990.
18. MANOLIO TA, LEVY D, GARRISON RJ *et al.* Relation of alcohol intake to left ventricular mass: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, v. 17, p. 717–721, 1991.
19. SCHMIEDER RE, MESSERLI FH, GARAVAGLIA GE, NUNEZ BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation*, v. 78, p. 951–956, 1988.
20. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, MUREDDU GF *et al.* Influence of obesity on left ventricular midwall mechanics in arterial hypertension. *Hypertension*, v. 28, p. 276–283, 1996.
21. LEVY D, SAVAGE DD, GARRISON RJ *et al.* Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*, v. 59, p. 956–960, 1987.
22. SCHIRMER H, LUNDE P, RASMUSSEN K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population; The Tromso Study. *Eur Heart J*, v. 20, p. 429–438, 1999.
23. SCHVARTZMAN PR, FUCHS FD, MELLO AG *et al.* Valores normais de medidas ecocardiográficas. Um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol*, v. 75, p. 107–110, 2000.
24. LIAO Y, COOPER RS, DURAZO-ARVIZU R *et al.* Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*, v. 29, p. 641–647, 1997.
25. SOKOLOW M, LYON TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*, v. 37, p. 161–186, 1949.
26. ROMHILT DW, ESTES EH JR. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, v. 75, p. 752–758, 1968.
27. CASALE PN, DEVEREUX RB, KLIGFIELD P *et al.* Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol*, v. 6, p. 572–580, 1985.
28. CABEZAS M, CORNELLAS A, GOMEZ JR *et al.* Comparación de la sensibilidad y especificidad de los criterios electrocardiográficos para la hipertrofia ventricular izquierda según métodos de Romhilt-Estes, Sokolow-Lyon, Cornell y Rodríguez Padial. *Rev Esp Cardiol*, v. 50, p. 31–35, 1997.
29. GASPERIN GA, GERMINIANI H, FACIN CR *et al.* Análise dos critérios eletrocardiográficos para determinação de sobrecarga ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, p. 59–71, 2002.
30. KANNEL WB, COBB J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham Study. *Cardiology*, v. 81, p. 291–298, 1992.
31. MESSERLI FH, VENTURA HO, ELIZARDI DJ *et al.* Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med*, v. 77, p. 18–22, 1984.
32. VERDECCHIA P, PORCELLATI C, REBOLDI G *et al.* Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*, v. 104, p. 2039–2044, 2001.
33. LEVY D, SALOMON M, D'AGOSTINO RB *et al.* Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, v. 90, p. 1786–1793, 1994.
34. DAHLOF B, PENNERT K, HANSSON L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, v. 5, p. 95–110, 1992.
35. SCHMIEDER RE, MARTUS P, KLINGBEIL A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*, v. 275, p. 1507–1513, 1996.
36. NEATON JD, GRIMM RH, PRINEAS RJ *et al.* The Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*, v. 270, p. 713–724, 1992.
37. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSEN SE *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, v. 359, p. 995–1003, 2002.
38. FUCHS FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study (letter). *Lancet*, v. 359, p. 2203, 2002.
39. FUCHS FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials In Cardiovasc Med*, v. 2, p. 244–248, 2001.



FATORES DE RISCO

Prevenção das doenças cardiovasculares no século 21

Autor:

Armênio Costa Guimarães

Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFBA, Presidente da Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose

Resumo

Atualmente existe um melhor conhecimento a respeito da etiopatogenia e história natural da hipertensão arterial, da doença cerebrovascular e da cardiopatia coronária, sendo possível identificar seus fatores de risco e avaliar o risco cardiovascular, populacional e individual das suas manifestações clínicas. Porém, os resultados da aplicação desses conhecimentos ainda deixam muito a desejar.

Para melhor identificação e controle dos fatores de risco é fundamental o entendimento das suas várias categorias. Em primeiro lugar temos os fatores condicionantes, relacionados ao perfil genético e ao estilo de vida, condicionando variados graus de predisposição à aquisição das doenças cardiovasculares. Em segundo lugar os fatores causais, relacionados diretamente ao dano cardiovascular, e por último os fatores predisponentes, facilitadores do aparecimento dos fatores causais. As dislipidemias, a hipertensão arterial, a intolerância à glicose, o diabetes e o tabagismo despontam como os principais fatores causais; e sobrepeso e a obesidade, o sedentarismo e o excessivo estresse psicológico, como os principais fatores predisponentes.

Para a estratificação do risco cardiovascular adota-se o escore de Framingham, classificando os indivíduos nas categorias de baixo (< 10%), médio (10% a < 20%) e alto ($\geq$ 20%) risco da ocorrência de infarto agudo do miocárdio, fatal e não-fatal, morte súbita ou angina nos próximos dez anos. Dentre os indivíduos de alto risco estão aqueles com doença aterosclerótica, hipertensos com lesões de órgãos-alvo e diabéticos.

O controle dos fatores de risco ainda deixa a desejar. O uso de vastatinas e fibratos ainda é limitado e inadequado, mesmo em pacientes de alto risco. Apenas 10% ou menos de indivíduos com cardiopatia coronária, em tratamento preventivo, apresentam LDL-C abaixo de 100 mg/dL. Além disso, existe pouca ênfase na importância do controle dos níveis de triglicérides. Na hipertensão e no diabetes, o progresso na detecção e controle é também insatisfatório, diante da magnitude do problema. Em relação a fatores de risco como tabagismo, inatividade física e sobrepeso e obesidade, o progresso foi pouco ou quase nenhum.

Diante do cenário atual, o caminho a seguir é implementar estratégias e ações que aumentem a efetividade do controle dos fatores

de risco causais e predisponentes e intensificar o combate aos fatores predisponentes (prevenção primordial). Inúmeras evidências clínicas e epidemiológicas indicam que as ações preventivas devem ser iniciadas na infância e adolescência, quando já ocorre prevalência crescente de dislipidemias, hipertensão, diabetes, sobrepeso e obesidade.

O estilo de vida atual é o principal responsável por essa situação. As crianças e os adolescentes comem de modo inadequado, o uso excessivo da televisão estimula a inatividade física e eles estão expostos à sedução do tabagismo. A grande arma para esse combate deve ser a educação dirigida a crianças, adolescentes, aos respectivos pais ou responsáveis, professores e a todos aqueles com parcela de responsabilidade no problema, incluindo a mídia.

O alcance de tais objetivos necessita da ação harmônica e decidida de órgãos governamentais, universidades, sociedades científicas, mídia e organizações comunitárias de serviço. Contudo, é fundamental lembrar que a credibilidade de tal processo depende do compromisso dos profissionais de saúde com as mudanças propostas no estilo de vida.

Ao analisarmos as perspectivas da prevenção das doenças cardiovasculares (DCV) ao longo do século passado, é importante avaliarmos aonde chegamos. O primeiro aspecto se refere ao progresso do conhecimento científico a respeito da etiopatogenia e história natural das doenças crônico-degenerativas do coração e das artérias, o que inclui hipertensão arterial, doença cerebrovascular e cardiopatia coronária, principais responsáveis pela crescente epidemia mundial de DCV. O segundo ponto diz respeito à identificação dos *fatores de risco*, o que ensejou o progresso da cardiologia preventiva, permitindo evitar a doença ou torná-la menos agressiva ao organismo, como ocorre nos países com maiores recursos para aplicação em saúde pública. A partir do conhecimento obtido através de estudos populacionais, temos hoje condições de avaliar o risco cardiovascular, populacional e individual, respeitadas as diferenças étnico-sociais dos diversos povos. No Brasil, o mais recente consenso brasileiro de dislipidemia¹ recomenda, como base para essa avaliação, os dados do estudo de Framingham, nos Estados Unidos, aceitáveis na ausência de dados nacionais que permitam uma visão mais realista do problema entre nós. Como consequência desses avanços, tem sido possível o controle efetivo de alguns fatores de risco, com reflexos positivos na morbi-mortalidade das DCV. Ocorre, porém, que, além de fatores biológicos, a intervenção de fatores políticos e socioeconômicos não permite que a posição alcançada possa ser considerada satisfatória, principalmente em países com sérios problemas político-sociais, como o nosso.

Fatores de risco

Particularizando as etapas percorridas ao longo do século XX, são pertinentes alguns comentários a respeito dos fatores de risco, geralmente apresentados numa simples listagem, como se todos eles tivessem o mesmo significado e a mesma importância biológica. É fundamental esse entendimento, pois se reflete na maneira de abordá-los e controlá-los.

A tabela 1 mostra os *fatores condicionantes*, que são aqueles relacionados ao perfil genético e ao estilo de vida. Tais fatores concorrem para estabelecer condições de maior ou menor vulnerabilidade às doenças. No caso particular das DCV, a herança genética tem grande impor-

Endereço para correspondência:

Av. Garibaldi, 1555 – conj. 706 – 7º andar
40210-070 – Salvador – BA
Tel.: (71) 245-6612
Fax: (71) 245-6249
E-mail: armenio@svn.com.br



tância na suscetibilidade à ação dos fatores ambientais ou na geração de distúrbios metabólicos, cuja gravidade é suficiente para determinar, por si só, a doença. No primeiro caso estão famílias com estilo de vida semelhantes, mas com maior propensão a desenvolver hipertensão arterial e cardiopatia coronária. No segundo caso, por exemplo, estão os portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica (dislipidemia de causa essencialmente genética), com níveis de colesterol que podem atingir 1.000 mg/dL, e com alto risco de apresentar grave doença coronária, já no início da segunda década de vida. Porém, o grande fator de risco condicionante é o estilo de vida que favorece o sedentarismo, o tabagismo, o excessivo estresse psicológico e a elevada ingestão de calorias, principalmente através de gordura saturada, bebidas alcoólicas e refrigerantes.

Esses fatores condicionantes podem gerar dois outros tipos de *fatores de risco*: alguns estão relacionados diretamente ao dano cardiovascular e se encontram na origem das manifestações clínicas das doenças, por isso classificam-se como *causais*; outros são facilitadores do aparecimento dos primeiros, por isso chamados *predisponentes*. Apesar de uma série de fatores de risco potencialmente causais ainda necessitarem de melhor caracterização clínico-epidemiológica, como elevação do nível da lipoproteína(a) (Lp(a)), do fibrinogênio e da homocisteinemia, as dislipidemias, a hipertensão arterial, a intolerância à glicose, o diabetes e o tabagismo despontam como os principais fatores causais, com elevada prevalência e incidência, e cujo controle pode reduzir significativamente a morbi-mortalidade por DCV. Como fatores predisponentes se destacam sobrepeso e obesidade, com caráter epidêmico crescente, sedentarismo e excessivo estresse psicológico.

Estratificação do risco cardiovascular

A estratificação do risco cardiovascular constitui conquista clínica importante, permitindo racionalizar a abordagem preventiva, do ponto de vista médico e econômico. Com base em estudos clínicos, observacionais e prospectivos, é possível classificar indivíduos de acordo com a intensidade e número dos *fatores de risco causais* ou de acordo com a presença de doença cardiovascular manifesta. O escore de Framingham, adotado pelo consenso brasileiro¹, baseia-se em valores numéricos, positivos e negativos, a partir de zero, de acordo com o risco atribuível aos valores da idade, pressão arterial, colesterol total, HDL-C, tabagismo e diabetes. A cada escore obtido corresponde um percentual da probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular (infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal, morte súbita ou angina) nos próximos dez anos, com base em dados epidemiológicos. Assim, indivíduos de baixo risco teriam uma probabilidade menor que 10%; médio risco, entre 10% e 20% e alto risco, igual ou maior que 20%. Essa estratificação determina os valores do perfil lipídico a serem alcançados. Indivíduos de alto risco, por exemplo, devem manter o colesterol total abaixo de 200 mg/dL, LDL-C abaixo de 100 mg/dL e triglicérides abaixo de 200 mg/dL, sendo que, no caso de diabéticos, o limite para os triglicérides desce para 150 mg/dL. Dentre os indivíduos de alto risco estão aqueles com manifestações clínicas de doença aterosclerótica, hipertensos com lesões de órgãos-alvo e diabéticos.

O controle dos fatores de risco

Apesar desses avanços no conhecimento científico, da possibilidade de estratificar o risco cardiovascular e da disponibilidade de medicamentos bem tolerados e eficazes, o controle dos fatores de risco ainda deixa a desejar. No caso das dislipidemias, o uso de vastatinas e fibratos ainda é limitado e inadequado em relação aos objetivos propostos, mesmo em pacientes de alto risco. Apenas 10% ou menos de indivíduos com cardiopatia coronária, em tratamento preventivo, apresentavam LDL-C abaixo de 100 mg/dL, como

Tabela 1

CLASSIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

■ FATORES CONDICIONANTES

- Genéticos
- Ambientais (estilo de vida)

■ FATORES DE RISCO CAUSAIS

- Dislipidemias, hipertensão, tabagismo, intolerância à glicose e diabetes

■ FATORES DE RISCO PREDISPONENTES

- Sobrepeso e obesidade centrais, inatividade física e estresse psicológico

recomendado². Os fatores envolvidos nessa situação são vários, como a cautela dos médicos em relação ao uso de hipolipemiantes em doses adequadas e de modo contínuo, aspectos ambíguos e pouco claros das Diretrizes, principalmente em pacientes de médio e baixo risco, e a pouca ênfase na importância do controle dos níveis de triglicérides, a fim de reduzir o colesterol não-HDL (colesterol total – HDL-C), mais representativo da fração aterogênica do plasma do que apenas o valor do LDL-C³. Além disso, ocorre o despreparo para a implementação de medidas preventivas não-farmacológicas, fundamentais para o sucesso da prevenção. A recomendação da mudança de hábitos alimentares carece geralmente do conteúdo necessário para a orientação do paciente.

Na hipertensão e no diabetes, o progresso na detecção e controle é também insatisfatório diante da magnitude do problema. Nos Estados Unidos, o percentual de controle da hipertensão (PA < 140/90 mmHg) estava em 27,4% entre 1991–94, e no Canadá, em torno de 29%⁴. No Brasil, os dados existentes decorrem de estudos de segmentos populacionais selecionados. Com base nesses dados, o Ministério da Saúde estima que, de 43 milhões de adultos com pressão arterial >140 mmHg e/ou 95 mmHg, cerca de 15 milhões (35%) desconhecem a condição⁵. Esse percentual de hipertensão desconhecida se aproxima dos 30,7% em 4.613 voluntários em Salvador, Bahia⁶. Em relação ao tratamento, a estimativa é de que apenas 3 milhões (7%) estejam sendo tratados, o que é muito pouco, e que o percentual de controle se situe entre 25 a 30%⁵. Na população estudada em Salvador, 34,5% dos que referiram ser hipertensos apresentaram PA < 140/90 mmHg, indicando bom controle da hipertensão⁶. Vale salientar, porém, que esses dados certamente refletem um estrato social compatível com melhor assistência médica e poder aquisitivo para manter o uso regular da medicação anti-hipertensiva. Apesar disso, esses percentuais indicam a necessidade de métodos permanentes e eficazes de detecção e controle da hipertensão.

Em relação a fatores de risco como tabagismo, inatividade física e sobrepeso e obesidade, o progresso foi pouco ou quase nenhum. No caso particular do tabagismo, as campanhas governamentais ainda são tímidas e limitadas e as sociedades científicas diretamente relacionadas ao problema ainda abrem pouco espaço para o assunto nas suas atividades educacionais e primam pela ausência de programas comunitários. O mesmo pode ser dito em relação ao sedentarismo e sobrepeso e obesidade. O Brasil é um país sedentário, onde apenas cerca de 7,9% (10,8% de homens e 5,2% de mulheres) praticam exercício três ou mais vezes por semana⁷. A tabela 2 mostra as elevadas prevalências de sobrepeso e obesidade nos Estados Unidos, país que lidera tais índices, e a tendência das nossas taxas se igualarem, principalmente no que se refere ao sobrepeso⁸. Além disso, observa-se que, na amostra de Salvador, a prevalência revela maiores valores nos estratos sociais de menor renda.

Tabela 2

PREVALÊNCIA DE SOBREPESO E OBESIDADE NOS ESTADOS UNIDOS, BRASIL E CIDADE DE SALVADOR

PAÍSES	SEXO	IMC 25 a < 30	IMC ≥ 30
USA	H	39,9%	19,5%
	M	25,7%	25,0%
BRASIL	H	31,5%	7,0%
	M	26,6%	12,0%
SALVADOR (BAHIA)			
Classe social			
A	H	31,0%	13,0%
	M	29,1%	4,7%
B	H	38,6%	13,0%
	M	35,5%	19,1%
C	H	40,3%	9,7%
	M	32,6%	18,0%

H = homens, M = mulheres

Classes sociais: A = classe social média alta; B = média; C = média baixa

Para onde deveremos ir?

No quadro 1 estão as três recomendações que responderiam a essa pergunta. É evidente que, em face dos conhecimentos e armas terapêuticas disponíveis, devemos implementar estratégias e ações que aumentem a efetividade do controle dos fatores de risco *causais* e *predisponentes*. Contudo, devemos ir além, intensificando também o combate ao desenvolvimento dos *fatores predisponentes* (prevenção primordial), com reflexos positivos na prevalência e incidência dos fatores de risco causais. Essas propostas motivam necessariamente uma outra indagação: quando deveremos iniciar essas ações?

Quadro 1

PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES PARA ONDE IR?

- Aprimorar o tratamento da doença estabelecida
- Tratar os fatores de risco causais e predisponentes
- Prevenir os fatores de risco causais e predisponentes

A primeira resposta à pergunta reside nas evidências anatomo-patológicas de que a aterosclerose coronária é uma doença precoce, podendo ter o seu início na infância⁹. Sary, estudando coronárias de indivíduos entre 1 e 30 anos, mortos de causas não-cardíacas, encontrou infiltração da íntima arterial por macrófagos a partir do primeiro ano de idade e placas de ateroma maduras no fim da adolescência⁹. Placas maduras de ateroma foram também encontradas nas coronárias de soldados americanos, na faixa dos 18 anos de idade, mortos em combate na guerra da Coreia⁹. O quadro 2 resume as principais etapas evolutivas da aterosclerose.

A segunda resposta é dada pelas inúmeras evidências clínicas e epidemiológicas que mostram prevalência crescente de fatores de

Quadro 2

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

- **INFÂNCIA**
 - Lesões iniciais infiltrativas da íntima
- **ADOLESCÊNCIA**
 - Progressão para a *estria gordurosa*
- **VIDA ADULTA**
 - Progressão para a placa madura e complicada
 - Manifestações clínicas mais frequentes a partir dos 50 anos de idade

risco causais, como dislipidemia, hipertensão e diabetes, e de fatores de risco predisponentes, como sobrepeso e obesidade, na infância e adolescência, tendo o estilo de vida como principal responsável⁹. Apesar disso, a recomendação das sociedades cardiológicas ainda focaliza o problema apenas no adulto, dando a impressão de que os fatores de risco respeitam a infância e a adolescência.

Portanto, é imperioso que voltemos as nossas vistas para o problema da infância e adolescência, a fim de combatermos o mal nos seus primórdios, propiciando uma vida adulta com perspectivas de longevidade com qualidade.

Fatores de risco na infância e adolescência

A situação atual já é preocupante, como mostram os dados das tabelas 3 e 4. A prevalência de colesterol total ≥ 170 mg/dL (39,8%) e de colesterol total ≥ 200 mg/dL (9,1%)⁹ supera as correspondentes prevalências, em adultos, de colesterol total ≥ 200 mg/dL (32,4%) e de colesterol total ≥ 240 mg/dL (8,8%) respectivamente, no Estudo das Nove Capitais¹⁰ – tabela 3.

As prevalências de sobrepeso e obesidade são também elevadas, comparáveis às dos adultos (tabela 4), e certamente têm importante influência no aumento da prevalência e incidência de diabetes tipo 2 observado nessas faixas etárias⁹. Em 1994, 33% de novos casos de diabetes tipo 2 foram identificados em crianças e adolescentes entre 10 e 19 anos de idade¹¹ e, mais recentemente, pequenas amostras de crianças (n = 55) e adolescentes (n = 112) obesos (IMC = 31) revelaram resistência à insulina em 25% e 21% respectivamente¹². No caso da hipertensão arterial, os estudos mostram prevalências que variam de 2,7%, entre crianças de 6 a 12 anos, até 7,6%, entre 7 e 18 anos⁹.

Tabela 3

PREVALÊNCIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

COLESTEROL (mg/dL)	BRASIL	ESTADOS UNIDOS
≥ 170	39,8% (6–16 anos)	38% (3–5 anos)
≥ 170 – < 200	19,1% (Salvador/6–12 anos)	
≥ 200	9,1% (Salvador/6–12 anos)	

Tabela 4

PREVALÊNCIA DE SOBREPESO E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

	BRASIL	ESTADOS UNIDOS
Sobrepeso*	14,8% (Salvador/6–12 anos)	
> 85% < 95%	34,3% (Recife/6–11 anos) 20,0% (Recife/12–19 anos)	
Obesidade*	13,1% (Salvador/6–12 anos)	
≥ 95%	14,2% (Recife/6–11 anos) 4,2% (Recife/12–19 anos) 6,0% (Salvador/7–14 anos)	13% (6–11 anos) 14% (12–19 anos)

*Percentis do Índice de Massa Corporal

A importância desses achados é extrapolada para a vida adulta, em que tais cifras tendem a se perpetuar, como revelam estudos longitudinais. Assim, uma medida elevada da pressão arterial sistólica duplica o risco de elevação na vida adulta; crianças e adolescentes que se mantêm com PA no percentil ≥ 95 já podem mostrar alteração no índice de massa e na geometria do ventrículo esquerdo¹³. Nos Estudos Bogalusa e Muscatine, 50% das crianças com colesterol total acima do percentil 75 apresentaram valores elevados do LDL-C, 10 a 15 anos depois^{14,15}. Por outro lado, 30% dos obesos infantis permanecem obesos¹⁶, sendo que no Estudo Bogalusa tal índice atingiu 77%¹⁷.

Diante desse quadro, medidas devem ser planejadas e implementadas com o objetivo de modificá-lo, pelo menos a médio prazo, haja vista a complexidade de sua abordagem, desde que no âmbito da questão está o estilo de vida atual. As crianças, tanto no ambiente familiar quanto no escolar, carecem de orientação adequada para uma vida saudável. Comem de modo inadequado, usam excessiva-

mente a televisão, o que estimula a inatividade física, e estão expostas à sedução do tabagismo. A grande arma para esse combate deve ser a educação dirigida a crianças, adolescentes, aos respectivos pais ou responsáveis, professores e a todos aqueles com parcela de responsabilidade no problema, incluindo a mídia.

Considerações finais

As bases da cardiologia preventiva foram assentadas na segunda metade do século 20, com a identificação de fatores de risco maiores e o desenvolvimento de medicamentos eficazes e bem tolerados, que permitem modificar o perfil lipídico, controlar a hipertensão arterial e o diabetes melito tipo 2. Porém, os resultados preventivos ainda são insatisfatórios e encontram sua principal limitação nos obstáculos relativos à mudança do estilo de vida, tendo como principais metas o controle do peso corporal, a redução do estresse psicológico e a erradicação do tabagismo. Tarefa de tal porte e complexidade deve ter como estratégia básica os seguintes pontos:

- capacitação de professores para a educação escolar do primeiro e segundo graus e a formação de profissionais de saúde nas escolas de nível superior e médio;
- educação continuada de profissionais de saúde;
- programas específicos de educação comunitária, abrangendo segmentos profissionais responsáveis pela produção, comercialização e preparo de alimentos;
- programas de educação comunitária, em geral incluindo os vários estratos sociais.

O alcance desses objetivos necessita da ação harmônica e decidida de órgãos governamentais, universidades, sociedades científicas, mídia e organizações comunitárias. Contudo, é fundamental lembrar que a credibilidade de tal processo depende do compromisso dos profissionais de saúde com as mudanças propostas no estilo de vida.

Referências bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, v. 77, supl. III, p. 4–48, 2001.
2. LADEIAAMT. Prevenção secundária da doença aterosclerótica na Bahia: avaliação da atitude dos cardiologistas e do controle dos fatores de risco. Tese de Doutorado, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 1998, 128 p.
3. LADEIA AM, GUIMARÃES AC. Cardiologist's attitudes for coronary heart disease secondary prevention in Bahia, Brazil. *CVD Prevention*, v. 2, p. 273–280, 1999.
4. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 98-4080. November 1997.
5. Ministério da Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes mellitus. Brasília, 2000.
6. GUIMARÃES AC, PALMEIRA C, MAGALHÃES L, GUIMARÃES I, SILVA P. Cardiovascular risk factors in Salvador, Brazil (Abstract). The 5th International Conference on Preventive Cardiology, *Japanese J Cardiovasc Dis Prev*, v. 36, suppl., p. 52, 2001.
7. Ministry of Health. Coordination of Chronic-Degenerative Diseases. Pan-American Hypertension Initiative (PAHI)-Planning Meeting, Bethesda, Maryland, March 11–12, 1999.
8. GUIMARÃES AC. Sobrepeso e obesidade: fatores de risco cardiovascular. Aspectos clínicos e epidemiológicos. *Hipertensão*, v. 4, p. 94–97, 2001.
9. GUIMARÃES ICB. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em amostras selecionadas de escolares de Salvador, Bahia, p. 67, 2001. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.
10. GUIMARÃES AC, LIMA M, MOTA E *et al.* The cholesterol level of a selected Brazilian salaried population. Biological and socioeconomic influences. *CVD Prevention*, v. 1, p. 306–317, 1998.
11. DANIELS RD. Fatores de risco de doença cardiovascular e aterosclerose em crianças e adolescentes. *Cur Atheroscler Rep Brasil*, v. 1, p. 36–42, 2002.
12. SINHA R, FISCH G, TEAGUE B *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents, with marked obesity. *N Eng J Med*, v. 346, p. 802–810, 2002.
13. BRANDÃO AA, POZZAN R, ALBANESI FILHO FM, BRANDÃO AP. Role of anthropometrics indexes and blood pressure as determinants of left ventricular geometry in adolescents. The Rio de Janeiro Study. *Hypertension*, v. 26, p. 1190–1194, 1995.
14. BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W *et al.* Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med*, v. 338, p. 1650–1656, 1998.
15. LAUER RM, CLARK WR. Use of cholesterol measurement in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA*, v. 264, p. 3034–3038, 1990.
16. GIDDING SS, LEIBEL RL. Understanding obesity in youth. *Circulation*, v. 94, p. 3383–3387, 1996.
17. WHITAKER RC, WRIGHT JA, PEPE MS *et al.* Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med*, v. 337, p. 869–873, 1997.



AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Ausência de queda pressórica noturna como fator preditivo de lesão em órgão-alvo

Autor:

Wille Oigman

Professor Titular de Clínica Médica, UERJ

A MAPA constitui importante instrumento para o reconhecimento de determinadas situações em hipertensão, como as seguintes:

- exclusão da hipertensão do avental branco (evidência C);
- auxílio no diagnóstico de hipertensão limítrofe (evidência D);
- decisão de tratamento do paciente idoso (evidência A-C);
- identificação da hipertensão noturna (evidência C);
- verificação de pacientes com hipertensão “resistente” ao tratamento (evidência D);
- guia para determinar a eficácia do tratamento nas 24 horas (evidência B);
- diagnóstico e tratamento da hipertensão na gravidez (evidência C-D);
- diagnóstico de hipotensão (evidência B-C).

Está bem estabelecido que as pressões sistólica e diastólica seguem um ritmo circadiano em normotensos, enquanto nos hipertensos os valores da pressão arterial são proporcionalmente maiores no período diurno do que no noturno. Da mesma maneira é reconhecido que o risco cardiovascular está aumentado quanto maior a razão noite-dia da pressão sistólica, independentemente da sua média nas 24 horas (aumento de mais de 10% na razão noite-dia).

Hipertensão noturna: conceito “dipper” e não-“dipper”

A MAPA é o único método não-invasivo que permite a monitorização da pressão arterial durante o sono. A relevância da hipertensão noturna não está completamente elucidada. Mas há evidências de que pode fornecer importante informação; por exemplo, a de que a pressão noturna está independentemente associada à lesão em órgão-alvo, sendo mais significativa que o risco associado à pressão diurna. Tem sido também demonstrado que a ausência de queda da PA noturna está associada com o envolvimento de órgão-alvo, e pode ser indicio (embora não-específico), da presença de hi-

pertensão de etiologia secundária. Pacientes cuja pressão arterial cai normalmente à noite são denominados “dippers”, enquanto aqueles nos quais não se observa queda noturna são denominados não-“dippers”.

Kobrin *et al.* publicaram, em 1984, uma das primeiras evidências da correlação entre ausência de queda pressórica noturna e presença de lesão vascular arterial grave. Tais autores demonstram claramente que os pacientes que não têm expressiva queda noturna sofrem aumento na frequência de complicação cardiovascular, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença vascular arterial periférica.

A situação, contudo, não é simples de ser explicada. Ou se admite que a ausência na queda pressórica noturna propicia maior dano ao leito vascular arterial nas 24 horas ou a presença de doença vascular arterial determina comprometimento no relaxamento vascular e, como consequência, manutenção dos níveis pressóricos elevados durante as 24 horas e principalmente à noite, quando se deve observar queda tensional. Da mesma maneira, Shimada também demonstrou maior frequência de infartos cerebrais lacunares nos indivíduos hipertensos não-“dippers”.

Nos últimos anos, vários autores vêm reconhecendo a importância da avaliação da magnitude da queda pressórica noturna e suas repercussões sobre o sistema cardiovascular, não-exclusivamente em pacientes hipertensos.

Recentemente, Luber *et al.* publicaram um artigo muito interessante⁴. Avaliaram 75 pacientes diabéticos do tipo 1, com pelo menos cinco anos de diagnóstico, sem evidências clínicas de presença de complicações micro ou macrovasculares, além de serem normotensos. Todos apresentavam excreção normal de albumina na urina e comportamento padrão da pressão arterial pela monitorização ambulatorial das 24 horas (MAPA).

A MAPA foi realizada a cada dois anos e a excreção urinária de albumina a cada três meses.

Ao final, a pressão sistólica e diastólica medida no consultório não diferiu significativamente entre os dois grupos. Em contraste, a PAD, tanto durante o dia quanto à noite, e a PAS foram significativamente maiores no grupo que desenvolveu microalbuminúria. A frequência cardíaca foi significativamente maior no grupo com albuminúria no período diurno e no noturno.

No grupo com microalbuminúria, a pressão sistólica noturna aumentou de $109,9 \pm 11,3$ para $114,9 \pm 11,7$ na última avaliação ($p = 0,008$), enquanto no grupo normoalbuminúrico o aumento foi de $106 \pm 8,8$ para $106,4 \pm 14,8$ mmHg. A pressão diastólica noturna variou, no grupo albuminúrico, de $62,9 \pm 7,3$ para $66,4 \pm 7,8$ ($p = 0,06$ NS) e no grupo normoalbuminúrico de $59,5 \pm 5,7$ para $60,1 \pm 6,5$ mmHg. As pressões sistólica e diastólica diurnas praticamente mantiveram-se inalteradas durante o período de estudo.

A microalbuminúria desenvolveu-se em 7 dos 43 indivíduos com o padrão normal de pressão noturna na avaliação inicial e em somente 4 dos 43 que mantiveram o padrão normal até o final do estudo. Por outro lado, a microalbuminúria se desenvolveu em 7 dos 32 indivíduos que apresentavam padrão anormal da pressão noturna na avaliação inicial e em 10 de 32 que apresentaram padrão alterado na última avaliação.

Como marcador de progressão para microalbuminúria, o padrão normal de pressão arterial noturna teve um valor preditivo negativo de 84% e de 91%, respectivamente, na avaliação inicial e na final. Por outro lado, o

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Pedro Ernesto
Av. 28 de setembro, 77 – Sala 329
20550-030 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2587-6630
E-mail: oigman@rio.com.br

FIGURA 1

EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA POR PERÍODO DE TEMPO EM 75 INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 1

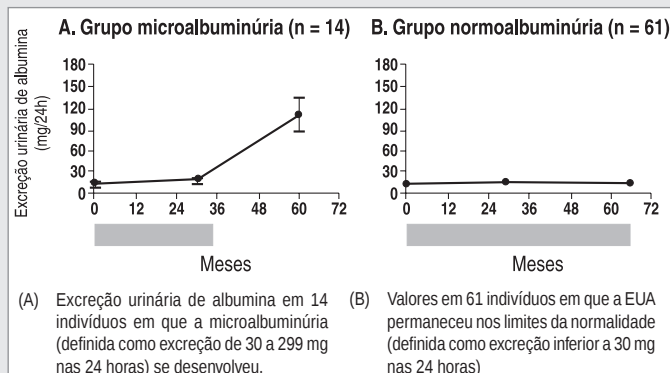


FIGURA 2

PRESSÃO SISTÓLICA DURANTE O PERÍODO NOTURNO

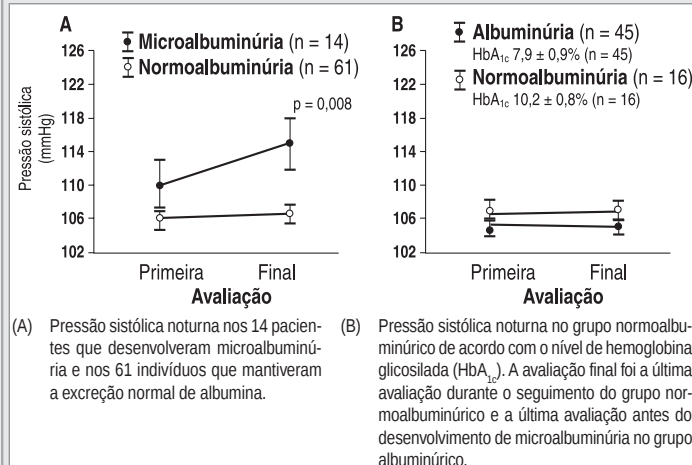
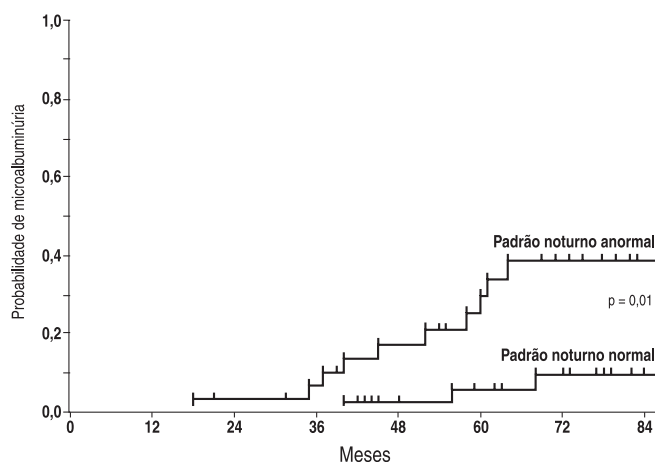


FIGURA 3

CURVA KAPLAN-MEIER MOSTRANDO A PROBABILIDADE DE MICROALBUMINÚRIA DE ACORDO COM OS PADRÕES DIURNO E NOTURNO DE PRESSÃO SISTÓLICA

A probabilidade de microalbuminúria diferiu significativamente entre os dois grupos ($p = 0,01$). O risco de microalbuminúria foi 70% menor nos indivíduos com padrão noturno de pressão normal.



valor positivo preditivo para microalbuminúria do padrão anormal da pressão arterial foi de 22% e 31%, respectivamente, no período inicial e na última avaliação durante o período de normoalbuminúria.

Esse estudo é uma das primeiras evidências de que um aumento na pressão arterial durante o sono, detectada pela MAPA, precede lesão em órgãos-alvos de indivíduos diabéticos do tipo 1, principalmente no rim e especificamente a microalbuminúria.

A avaliação metabólica revelou, durante o período de seguimento, que os níveis de hemoglobina glicosilada foram maiores nos indivíduos que desenvolveram microalbuminúria. A análise de regressão logística indicou que o valor da hemoglobina glicosilada esteve relacionado significativamente ao risco de microalbuminúria, confirmando observações anteriores de que o controle glicêmico pobre também é preditivo de microalbuminúria. Contudo, a microalbuminúria não se desenvolveu no subgrupo de indivíduos com controle metabólico pobre, que mantiveram a pressão arterial normal durante o período do estudo.

Os achados desse estudo trazem importantes informações na conduta terapêutica em face da prevenção da nefropatia diabética. Portanto, a identificação precoce da mudança de comportamento do padrão da pressão arterial no período noturno (ausência de queda noturna) poderá significar a introdução precoce de drogas com reconhecida proteção renal, principalmente os inibidores da enzima de conversão e os antagonistas de receptor da angiotensina II. Da mesma forma, a identificação de um padrão normal de pressão arterial noturna sugere uma intervenção terapêutica ótima no controle glicêmico.

Referências bibliográficas

- KOBRIN I, OIGMAN W, KUMAR A, VENTURA HO, MESSERLI FH, FROHLICH ED, DUNN FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc*, v. 32, p. 896, 1984.
- SHIMADA K, KAWANATO A, MATSUBAYISHI K, OZAWA T. Silent cerebrovascular disease in the elderly: correlation with ambulatory pressure. *Hypertension*, v. 16, p. 692-699, 1990.
- SOKOLOW M, WERDEGAR D, KAIN HK, HINMAN AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*, v. 34, p. 279-298, 1966.
- LUBER E, REDON J, KESANI A, PASCUAL JM, TASCON J, ALVAREZ V, BATLE D. Increase in nocturnal blood pressure and progression in microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, v. 347, p. 797-805, 2002.
- VERDECCHIA P, PORCCELATI S, SHILLACI G. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, v. 24, p. 793-801, 1994.
- PERLOFF D, SOKOLOW M, COWAN R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA*, v. 249, p. 2792-2798, 1983.
- REDON J, CAMPOS C, NARCISO ML. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension*, v. 31, p. 712-718, 1998.
- ZWEIKER R, EBER B, SHUMACHER M. Non dipping related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austr*, v. 21, p. 86-89, 1994.
- YAMAMOTOY, AKIGUCHI I, IOWA K. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke*, v. 29, p. 570-576, 1998.



TERAPÊUTICA

Tratamento anti-hipertensivo no paciente com hipertrofia de ventrículo esquerdo

Autor:

Osvaldo Kohlmann Jr.

Disciplina de Nefrologia, Hospital do Rim e Hipertensão, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Resumo

A hipertrofia de ventrículo esquerdo é uma das complicações cardíacas da hipertensão arterial e sua frequência é variável dependendo de fatores como a gravidade do estado hipertensivo, sexo, faixa etária, etnia, presença de obesidade e diabetes. A presença de HVE aumenta de forma significativa o risco de complicações cardiovasculares: 8 a 12 vezes em relação a indivíduos sem aumento da massa do ventrículo esquerdo. O tratamento anti-hipertensivo é imperioso para a redução desse risco. Todos os hipotensores, com exceção de vasodilatadores diretos, como a hidralazina, revertem a HVE. Entretanto, os agentes farmacológicos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da ECA e os antagonistas do receptor da angiotensina II, são mais eficazes em reverter a HVE tanto em intensidade quanto em qualidade, quando comparados com os demais hipotensores. Os menos efetivos são os diuréticos. O tratamento de pacientes hipertensos, inclusive com HVE, com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA e antagonistas dos canais de cálcio, se acompanha de redução semelhante do risco de eventos morbidos e de mortalidade cardiovascular. O recente estudo clínico LIFE demonstrou que o tratamento de pacientes hipertensos, diabéticos ou não, com HVE, com um antagonista de receptor da angiotensina II, como o losartan, se acompanha de maior benefício cardiovascular quando comparado a um regime terapêutico que tenha como base um betabloqueador, como o atenolol, e diminui significativamente o aparecimento de novos casos de diabetes melito.

Introdução

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma das complicações cardíacas da hipertensão arterial.

Endereço para correspondência:

Rua Borges Lagoa, 960
04038-002 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 5087-8023 – Fax: (11) 5573-9652
E-mail: kohlmann@nefro.epm.br

Sua frequência é variável de acordo com a gravidade do estado hipertensivo, a etnia, o sexo, a idade, a presença de comorbidades associadas, como obesidade e diabetes melito, assim como é dependente da metodologia empregada para a sua detecção, isto é, o eletrocardiograma ou a ecocardiografia.

Assim, em hipertensos estágio I, os estudos que utilizaram como método diagnóstico de HVE as alterações eletrocardiográficas apontam para uma frequência relativamente baixa dessa complicação: entre 3% e 8%. Já com o emprego da ecocardiografia a literatura tem relatado uma prevalência de HVE da ordem de 12% a 20% entre os hipertensos estágio I. Naqueles com hipertensão arterial classificada como estágio II (moderada), a prevalência de HVE, avaliada pela ecocardiografia, pode chegar a quase 50%. A incidência dessa complicação aumenta ainda mais em hipertensões mais graves (estágio III), chegando a estar presente em 100% dos pacientes com hipertensão arterial maligna.

Nos indivíduos hipertensos estágio I, com idade inferior a 50 anos, a HVE tem sido descrita em 3% a 7%, ao passo que atinge 12% daqueles com idade superior a 50 anos, podendo chegar a mais de 40% naqueles com idade ao redor dos 80 anos.

Os indivíduos da raça negra com hipertensão estágio I apresentam prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo cerca do dobro daquela descrita para pacientes brancos com o mesmo nível pressórico.

A presença de diabetes melito aumenta significativamente o aparecimento da hipertrofia ventricular esquerda associada à hipertensão arterial. O risco de desenvolvimento de HVE entre os diabéticos é cerca de 1,7 a 2 vezes maior que os não-diabéticos para o mesmo nível pressórico. Esse fato possivelmente se deve a um efeito trófico da própria glicose, uma vez que nosso grupo demonstrou haver uma correlação entre o grau de redução da glicose plasmática e a intensidade da redução da massa de ventrículo esquerdo.

Pacientes hipertensos obesos também apresentam maior prevalência de HVE, havendo uma relação entre o índice de massa corporal e as taxas de prevalência da HVE. Assim, por exemplo, estudos realizados com 544 hipertensos e 106 normotensos no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo demonstram prevalência de HVE, entre os hipertensos, de 30,3% para aqueles com IMC < 27 kg/m², 43,3% para grupo de pacientes com sobrepeso, isto é, IMC entre 27 e 30 kg/m², e de 47,9% para os pacientes com obesidade (IMC > 30 kg/m²).

A hipertrofia do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial não deve ser entendida como um simples fenômeno adaptativo, mas sim como parte de um quadro sindrômico que resulta tanto dos efeitos da carga pressórica aumentada quanto de estímulos tróficos proporcionados por uma série de hormônios circulantes ou gerados no próprio músculo cardíaco.

O crescimento dos miócitos se faz por hipertrofia. Esse processo ocorre em função do aumento no número de miofibrilas em cada estrutura celular. Já os vasos coronarianos de resistência so-



frem o processo de remodelação, com espessamento da camada média, hiperplasia (proliferação) de fibroblastos e células endoteliais e rearranjo da musculatura lisa dos vasos. Essa situação gera uma desproporção entre a necessidade de oxigênio (maior número e diâmetro das miofibrilas) e a oferta (leito vascular coronariano remodelado), propiciando o aparecimento de isquemia miocárdica relativa que se intensifica em situações de maior demanda de oxigênio, como no exercício físico. Esse quadro é conhecido como angina microvascular e está presente no paciente hipertenso com HVE mesmo que não existam indícios de aterosclerose da circulação coronariana. Outra alteração descrita no coração é a presença de deposição de colágeno na região perivascular. Esse acúmulo ocorre na parede do ventrículo e no septo interventricular fazendo com que as fibras musculares não consigam se contrair adequadamente. Finalmente, essa deposição de colágeno leva à fibrose intersticial reativa. Em resumo, as alterações estruturais resultam numa menor capacidade de dilatação dos vasos, comprometendo a função cardíaca.

Nesse processo de hipertrofia da célula muscular cardíaca tem sido demonstrado um papel importante para as ações tróficas da angiotensina II sistêmica ou gerada localmente.

Na hipertensão arterial são descritas três formas principais de hipertrofia do músculo cardíaco: a forma concêntrica, em que ocorre um aumento da espessura da parede, aumento da massa ventricular e elevação da razão massa:volume; nessa situação, o estresse sistólico (pré-carga) mantém-se constante. A segunda forma de hipertrofia ventricular é denominada de hipertrofia assimétrica ou remodelamento concêntrico, isto é, existem áreas de hipertrofia localizada no septo, parede anterior e ápice do coração. Em tal situação, a não-redução da pressão arterial para níveis adequados pode evoluir para dilatação do ventrículo esquerdo, que constitui a terceira forma de hipertrofia, denominada hipertrofia excêntrica, e que representa a consequência mais tardia da hipertensão não-tratada. Assim, a hipertensão desencadeia um processo em que a hipertrofia ventricular é a alteração mais precoce, seguida por alterações funcionais, associadas ou não ao processo aterosclerótico, que modificam a dinâmica e a função do ventrículo esquerdo, resultando no desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, doença isquêmica coronariana (angina, infarto do miocárdio).

Ainda em relação à hipertrofia cardíaca, os dados do “Framingham Heart Study” demonstraram que a presença de hipertrofia ventricular é um forte preditor da morbi-mortalidade cardiovascular independente mesmo dos níveis pressóricos e de outros fatores de risco associados. Assim, pacientes hipertensos que apresentam hipertrofia ventricular esquerda têm uma chance quatro vezes maior de desenvolver infarto do miocárdio, 12 vezes maior para acidente vascular cerebral e três vezes para doença vascular periférica, quando comparados a hipertensos sem hipertrofia. Além disso, a hipertrofia ventricular esquerda pode levar a anormalidades eletrofisiológicas que propiciam o aparecimento de arritmias cardíacas.

Tratamento da hipertensão arterial e redução da massa do ventrículo esquerdo

Inúmeros estudos têm demonstrado que a redução da pressão arterial, seja através de mudança de estilo de vida e nos hábitos alimentares ou pelo uso de anti-hipertensivos, com exceção dos vasodilatadores diretos como a hidralazina, se acompanha de redução significativa da massa do ventrículo esquerdo e da prevalência de HVE na população hipertensa.

Tem sido também demonstrado que quanto maior a redução da pressão arterial, maior o grau de reversão e de prevenção do desenvolvimento de hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Entretanto, o grau de redução da massa de ventrículo esquerdo difere entre os anti-hipertensivos. Assim, para níveis semelhantes de redução da pressão arterial, os estudos têm demonstrado que drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I e, mais recentemente, os antagonistas do receptor AT₁ da angiotensina II, apresentam capacidade de redução da massa do ventrículo esquerdo maior que os demais agentes anti-hipertensivos disponíveis. Segue-se em ordem decrescente os simpatolíticos de ação central, os antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueadores e, por último, os diuréticos.

Mais ainda, especialmente com base em estudos experimentais tem-se demonstrado que os inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II revertem não só a hipertrofia da fibra muscular, mas também reduzem de forma importante o tecido fibrótico intersticial e perivascular, diminuindo a rigidez e melhorando a capacidade de relaxamento do ventrículo esquerdo, o que proporciona, portanto, significativa melhora tanto da função sistólica quanto diastólica do ventrículo esquerdo. Contrariamente, pelo menos no plano experimental, os diuréticos influenciam pouco o conteúdo de colágeno cardíaco e, portanto, têm impacto bem menor na melhora das propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo.

Assim, não só a intensidade, mas também a qualidade de reversão da hipertrofia ventricular esquerda é variável entre os anti-hipertensivos. As drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina parecem ser as mais adequadas para proporcionar um retorno da estrutura cardíaca e, desse modo, de sua função em direção aos padrões de normalidade. Essas observações apontam para a importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona na fisiopatogenia da hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Nos últimos anos, diversos pesquisadores têm demonstrado a importância de outro componente do SRAA, a aldosterona, na fisiopatogenia das alterações cardíacas, em especial, na hipertrofia de ventrículo esquerdo. Esse hormônio, além de suas conhecidas ações sobre a reabsorção de sódio pelo túbulo renal, apresenta importante capacidade de estimular o crescimento celular e o depósito de colágeno. Desse modo, tem sido apontada uma participação significativa da aldosterona no desenvolvimento do tecido fibrótico intersticial e perivascular que se associa à hipertrofia do ventrículo esquerdo; e o bloqueio de seu receptor com a espironolactona e mais recentemente com o eplerenone, um bloqueador do receptor da aldosterona mais específico, especialmente em nível experimental, se acompanha de redução da HVE e do conteúdo de colágeno no interstício do miocárdio. Ensaios clínicos com esse novo bloqueador do receptor da aldosterona encontram-se em andamento para avaliar os potenciais efeitos benéficos do bloqueio da ação desse hormônio.

Benefícios cardiovasculares da redução da massa do ventrículo esquerdo

O “Framingham Heart Study” tem demonstrado que, acompanhando uma redução da voltagem no eletrocardiograma, decorrente da redução da massa do ventrículo esquerdo, ocorre uma significativa redução do risco de complicações cardiovasculares. Contrariamente, aumento da massa do ventrículo esquerdo se acompanha de aumento do risco cardiovascular. Outros estudos usando a ecocardiografia também têm demonstrado resultados semelhantes, ou seja, diminuição da incidência de complicações cardiovasculares em associação com a reversão da HVE em pacientes hipertensos tratados.

Desse modo, redução da pressão arterial para proporcionar reversão mesmo que parcial ou prevenção do aparecimento da hipertrofia ventricular esquerda é altamente benéfica para o paciente hipertenso.





Assim, o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial, associado a hábitos alimentares saudáveis e mudanças no estilo de vida, é obrigatório para o paciente hipertenso com hipertrofia de ventrículo esquerdo, conforme preconizam as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, bem como os guias americano e da OMS para o tratamento do hipertenso.

O tratamento da hipertensão arterial na presença ou ausência de HVE deve proporcionar, além do controle pressórico, redução significativa do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Essa capacidade tem sido demonstrada nas últimas décadas de forma semelhante para as diferentes classes terapêuticas, como diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão. Os resultados dos diferentes estudos de desfecho clínico significativo mostraram que essas quatro classes são igualmente capazes de reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso.

Recentemente, um grande estudo de desfecho clínico, o estudo LIFE, realizado com pacientes hipertensos idosos com hipertrofia de ventrículo esquerdo diagnosticada por eletrocardiograma, demonstrou haver diferença no grau de benefício cardiovascular quando a hipertensão arterial era controlada por um regime terapêutico com base em um antagonista dos receptores AT_1 da angiotensina II, o losartan, em comparação a um regime medicamentoso tendo como base um betabloqueador, atenolol.

Cerca de 9.200 pacientes foram tratados, sendo metade com o esquema terapêutico com base em losartan e a outra metade com terapia baseada em atenolol, por um período de quatro anos. A pressão arterial foi igualmente controlada em ambos os grupos, mantendo-se em níveis de 144/81 mmHg e 145/81 mmHg, respectivamente, para os grupos losartan e atenolol.

Como era esperado, os pacientes tratados com o antagonista da angiotensina II apresentaram, aproximadamente, o dobro da redução da massa de ventrículo esquerdo para um mesmo nível de redução da pressão arterial.

O mais importante, porém, é que esse estudo demonstrou pela primeira vez haver diferença no benefício cardiovascular entre os dois regimes terapêuticos. Assim, a redução do risco relativo do des-

fecho primário que era composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, foi cerca de 13% maior no grupo tratado com losartan, sendo que grande parte deste benefício decorreu de redução de cerca de mais 25% no risco de aparecimento do acidente vascular cerebral em relação ao grupo tratado com o regime terapêutico baseado em atenolol. A mortalidade cardiovascular foi cerca de 11,4% menor no grupo losartan em relação ao atenolol, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. Esses benefícios foram ainda maiores quando se avaliou o subgrupo de pacientes diabéticos, onde foi constatado um maior benefício do regime terapêutico com base em losartan, em comparação com o atenolol, da ordem de 25% na mortalidade cardiovascular e 39% na mortalidade geral.

Outro dado de grande importância clínica observado no estudo LIFE foi a redução de cerca de 25% no aparecimento de novos casos de diabetes, ou seja, o tratamento com atenolol, embora tenha proporcionado benefícios significativos no período estudado, se acompanhou do aparecimento de novos casos de diabetes em 25% dos pacientes a mais que no grupo tratado com losartan.

Se levarmos em conta que o aparecimento de diabetes melito aumenta de forma dramática o risco cardiovascular de um indivíduo especialmente se for hipertenso, é possível especular que se o seguimento desse estudo fosse maior (por exemplo: de 8 a 10 anos), o benefício do tratamento com um regime tendo como base o losartan seria ainda maior, pois o maior número de diabéticos no grupo tratado com atenolol acabaria por diminuir pelo menos em parte, o benefício acarretado por essa droga.

Em resumo, a presença de hipertrofia ventricular esquerda aumenta de forma significativa o risco cardiovascular do paciente hipertenso, e o tratamento anti-hipertensivo é imperioso para a redução desse risco. Os agentes farmacológicos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona são mais eficazes em reverter a HVE, tanto em intensidade quanto em qualidade. O tratamento de pacientes hipertensos, diabéticos ou não, com HVE, com um antagonista de receptor da angiotensina II, como o losartan, se acompanha de maior benefício cardiovascular quando comparado a um regime terapêutico que tenha como base um betabloqueador como o atenolol.

Referências bibliográficas

1. KANNEL WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham Heart Study. *J Hypertens*, v. 9, suppl. 2, p. S3–S9, 1991.
2. KANNEL WB. Results of treatment in malignant hypertension. A 7-year experience in 94 cases. In: Kaplan NM, Staimler J. Prevention of coronary heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 1983.
3. ROSA EC, MOYSÉS VA, SESSO RC, PLAVNIK FL, RIBEIRO FF, KOHLMANN NEB, RIBEIRO AB, ZANELLA MT, KOHLMANN O JR. Avaliação da hipertrofia ventricular esquerda em obesos hipertensos. Impacto dos critérios de indexação da massa ventricular. *Arq Bras Cardiol*, v. 78, p. 341–346, 2002.
4. MCLENACHAN JM, HENDERSON E, MORRIS KI *et al.* Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, v. 317, p. 787–792, 1987.
5. KANNEL WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*, v. 273, p. 1571–1576, 1996.
6. PADWAL R, STRAUS SE, MCALISTER FA. Cardiovascular risk factors and their impact on decision to treat hypertension: an evidence-based review. *BMJ*, v. 322, p. 977–980, 2001.
7. PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 277, p. 739–745, 1997.
8. BLOOD PRESSURE LOWERING TRIALIST'S COLLABORATION. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, v. 356, p. 1955–1964, 2000.
9. 1999 WORLD HEALTH ORGANIZATION – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypert*, v. 17, p. 151–183, 1999.
10. DAHLOF B, PENNERT K, HANSSON. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, v. 5, p. 95–110, 1992.
11. HABIB GB, MANN DL, ZOGHBI WA. Normalization of cardiac structure and function after regression of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, v. 128, p. 333–343, 1994.
12. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, p. 1–40, 2002.
13. DAHLOF B, DEVEREUX R, KJELDSEN S *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, v. 359, p. 995–1003, 2002.
14. LINDHOLM LH, IBSEN H, DAHLOF B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, v. 359, p. 1004–1010, 2002.



BIOLOGIA MOLECULAR

Mecanismos moleculares na hipertrofia cardíaca

Estímulos hipertróficos

Autor:

Kleber G. Franchini

Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

Resumo

A hipertrofia cardíaca é um processo adaptativo do miocárdio a sobrecargas hemodinâmicas crônicas e tem como substrato fundamental a hipertrofia dos cardiomiócitos. O crescimento hipertrófico dos cardiomiócitos decorre de aumento quantitativo das proteínas estruturais e contráteis, mas durante o estabelecimento da hipertrofia são também reexpressos genes característicos da vida fetal, como algumas isoformas de proteínas contráteis, o fator natriurético atrial e a enzima conversora da angiotensina I, o que confere características fenotípicas de imaturidade à célula hipertrófica. Estímulos de natureza mecânica, neuro-humoral, parácrina e autócrina podem contribuir para o estabelecimento das modificações fenotípicas observadas no miocárdio hipertrófico. Nos últimos anos, assistimos grande avanço no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na ativação de vias de sinalização intracelular responsáveis pela hipertrofia, bem como aquelas envolvidas na degeneração estrutural e funcional dos cardiomiócitos na fase de descompensação. Uma das principais conclusões a que se pode chegar a partir da análise desse conhecimento é que existem múltiplos estímulos capazes de ativar vias de crescimento em cardiomiócitos e produzir hipertrofia em modelos in vitro e in vivo, sendo inevitável a idéia de que esses mecanismos são redundantes. Nesta revisão são avaliados alguns dos mecanismos moleculares dos estímulos hipertróficos conhecidos.

Endereço para correspondência:

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas
Cidade Universitária “Zefferino Vaz”
13081-970 – Campinas – SP
Tel.: (19) 3788-8951 / Fax: (19) 3788-8950
E-mail: franchin@obelix.unicamp.br

Introdução

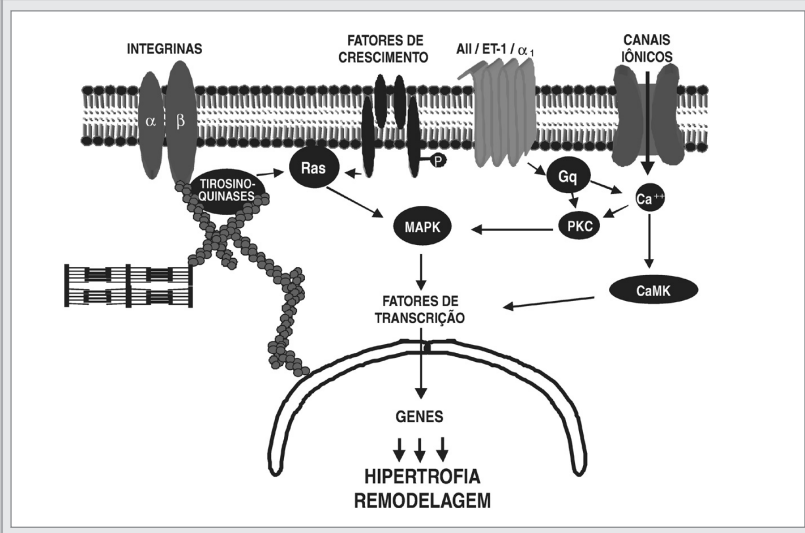
A hipertrofia do miocárdio ocorre em quase todas as doenças que acometem o coração e é considerada um fenômeno adaptativo a sobrecargas hemodinâmicas. Definida nesse contexto, a hipertrofia miocárdica tem como substrato histológico o aumento das dimensões dos miócitos cardíacos decorrente do aumento da quantidade de elementos ultra-estruturais normais das células, que resulta da ativação da síntese protéica. Deve-se salientar que tal definição de hipertrofia não abrange todos os seus aspectos fenotípicos, já que diferentes condições fisiopatológicas (i.e., tipo, duração e intensidade da sobrecarga hemodinâmica, presença ou não de insuficiência cardíaca, ativação de mecanismos neuro-humorais e fatores genéticos) acompanham-se de hipertrofias com peculiaridades geométricas das câmaras (p. ex.: hipertrofia concêntrica e excêntrica), do miocárdio (fibrose perivascular e intersticial), celulares (necrose, apoptose, degeneração), ultra-estruturais e bioquímicas que afetam os diferentes tipos celulares do miocárdio. Esses elementos fenotípicos substanciam o maior risco de insuficiência cardíaca, arritmias graves e morte súbita evidenciados por estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais em portadores de hipertrofia cardíaca¹.

De maneira ampla, a análise dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento do fenótipo hipertrófico deveria levar em consideração todos os tipos celulares (p. ex.: miócitos cardíacos, miócitos do sistema de condução, fibroblastos, células inflamatórias, células musculares lisas e células endoteliais), os aspectos fenotípicos da hipertrofia cardíaca e a concomitância de insuficiência cardíaca. A presente revisão restringirá essa análise a mecanismos que ativam vias de sinalização celular identificados em miócitos cardíacos. Dentre os desafios para o melhor entendimento da fisiopatogenia da hipertrofia miocárdica estão a distinção entre eventos bioquímicos primários e secundários, identificação de moléculas e vias de sinalização críticas para o estabelecimento dos vários fenótipos associados à hipertrofia e seu estado funcional.

Crescimento celular em miócitos cardíacos adultos

Os miócitos cardíacos são células diferenciadas com capacidade extremamente reduzida de se dividirem. Essa característica impõe restrições ao crescimento regenerativo em situações de demanda aumentada e/ou perda celular ampla. Alternativamente, os cardiomiócitos de adultos apresentam crescimento vicariante, representado pelo aumento global de suas dimensões e estruturas. No entanto, a própria natureza desse processo limita sua extensão, e a persistência dos estímulos termina por ser deletéria aos cardiomiócitos, levando à sua disfunção e perda progressivas.

Figura 1



Nosso entendimento atual de mecanismos de sinalização envolvidos no crescimento hipertrófico, na falência e na morte dos cardiomiócitos baseia-se no conceito de que estímulos extracelulares de natureza bioquímica, mecânica ou iônica ativam elementos receptores específicos, associados ao sarcolema (figura 1), que traduzem e amplificam os sinais através da ativação de mecanismos sarcoplasmáticos bioquímicos múltiplos que envolvem a comunicação entre segundos mensageiros/proteínas, íons/proteínas e proteínas/proteínas. Tais mecanismos são ubíquos, comportam-se como elementos modulares de constituição variável e funcionam como intermediários na comunicação entre o estímulo extracelular e fatores de transcrição específicos. No entanto, apresentam baixa especificidade a sinais específicos iniciados na membrana celular, ficando a especificidade reservada aos fatores de transcrição que interagem com sítios específicos das seqüências promotoras dos genes regulados.

Estímulo mecânico

O estímulo mecânico tem papel central no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca e na deterioração estrutural e funcional progressiva que caracteriza o estágio de descompensação^{2,3}. No entanto, a maneira como os estímulos mecânicos são traduzidos em sinais bioquímicos é ainda desconhecida. Identificam-se pelo menos três correntes de pensamento sobre a transdução mecano-bioquímica em miócitos cardíacos⁴, todas com evidências experimentais relativamente consistentes sobre sua existência, mas nenhuma com pro-

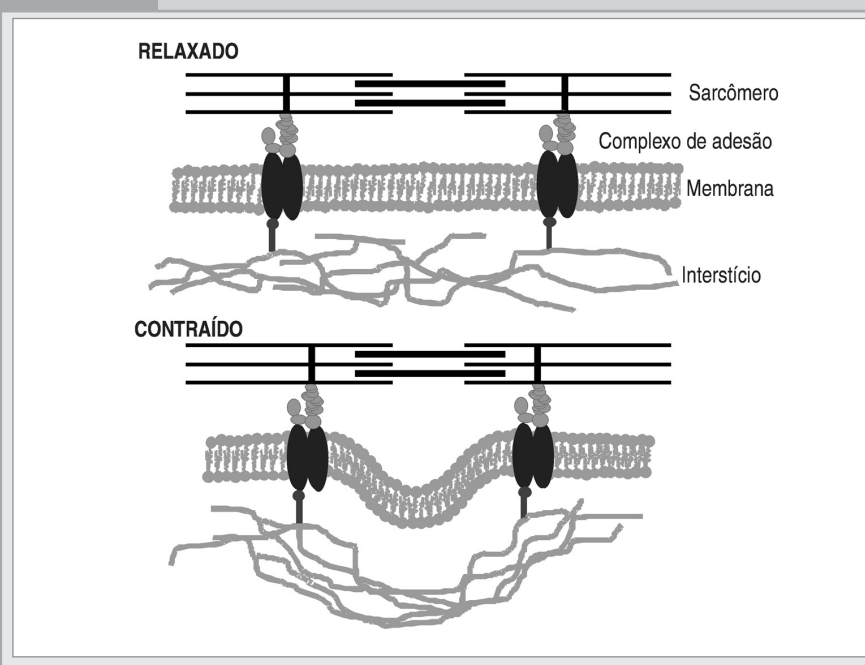
vas inquestionáveis sobre sua participação no desenvolvimento de hipertrofia e deterioração funcional em organismos intactos. As principais hipóteses referem-se a:

- canais iônicos sensíveis a estiramento;
- integrina/citoesqueleto;
- liberação local de fatores de crescimento com atuação autócrina e parácrina.

Canais sensíveis a estiramento. Apesar de os cardiomiócitos possuírem canais sensíveis ao estiramento e sua ativação poder mediar fenômenos de membrana com conseqüências mecânicas e elétricas para os miócitos, não existem demonstrações definitivas de que os mesmos sejam mediadores de ativação de mecanismos de sinalização celular envolvidos no crescimento hipertrófico de cardiomiócitos⁵.

Integrinas/citoesqueleto. Os cardiomiócitos possuem estruturas conhecidas como costâmeros que encontram-se situadas na região do sarcolema próxima às linhas Z. Seu arranjo estrutural, sua localização e sua composição bioquímica sugerem que essas estruturas ancoram-se na matriz extracelular e são responsáveis pela ancoragem lateral do sarcômero ao sarcolema. Esses sítios podem ser responsáveis pela transdução de forças e iniciar a ativação de mecanismos intracelulares responsáveis pelo crescimento celular⁶, como indicado no esquema da figura 2. O acoplamento entre a matriz extracelular e o complexo de pro-

Figura 2





teínas que forma a linha Z se dá através de proteínas transmembrana conhecidas como integrinas⁷, que não possuem atividade enzimática definida mas atuam como receptores celulares de proteínas da matriz extracelular (p. ex.: colágeno e laminina). Na face intracelular da membrana, as integrinas conectam-se a filamentos de desmina, que compõem a linha Z, através de proteínas intermediárias como a vinculina, talina e α -actinina, que formam uma malha de proteínas filamentosas. Nessa malha posicionam-se proteínas sinalizadoras, como as tirosino-quinases Src e Fak, além de outras responsáveis pelo início do processo de sinalização ativado pelas integrinas⁸. O mecanismo preciso pelo qual se dá o vínculo entre o estímulo mecânico e a ativação dessas vias de sinalização não está ainda esclarecido, mas sabe-se que, após o estímulo mecânico, essas moléculas são ativadas e ativam mecanismos que controlam o crescimento celular⁹⁻¹¹. A importância relativa desse sistema para a hipertrofia, bem como a deterioração funcional e degeneração dos cardiomiócitos em corações submetidos a sobrecargas mecânicas não estão ainda totalmente esclarecidas.

Em estudos mais recentes, a utilização de estratégias de inibição ou ativação constitutiva de sinais mediados por integrinas em miócitos cardíacos permitiu melhor avaliação sobre a importância desse receptor na hipertrofia cardíaca. A hiperexpressão de integrinas específicas de músculo induz hipertrofia em cardiomiócitos obtidos de ratos neonatos, enquanto a inibição do sinal através da hiperexpressão de peptídeo correspondente ao sítio citoplasmático do receptor (dominante negativo) atenua ou abole o crescimento hipertrófico induzido por fenilefrina^{12,13}. Por outro lado, a ruptura da função das integrinas em miócitos cardíacos em corações intactos através da hiperexpressão transgênica de dominante negativo $\text{Tac}\beta_1$ ¹⁴ resultou em fibrose miocárdica extensa e alta letalidade perinatal. Curiosamente, camundongos que sobreviveram por apresentarem menor expressão do dominante negativo apresentaram contratilidade e relaxamento ventriculares reduzidos após a constrição da aorta, indicando a importância desse receptor para o estabelecimento da hipertrofia compensatória.

Liberação local de fatores de crescimento e citocinas. O estímulo mecânico provoca a liberação local de fatores de crescimento e citocinas (i.e., FGF, TGF- β , IGF, cardiotrofina-1, TNF α) pelas células miocárdicas^{4,15}. A ação parácrina ou autócrina destes fatores pode contribuir ou mesmo determinar o crescimento hipertrófico dos cardiomiócitos. Dados experimentais consistentes apoiam essa hipótese bem como a idéia de que a secreção local de fatores de crescimento e de citocinas, principalmente, são importantes mediadores da deterioração estrutural e funcional responsável pela descompensação da hipertrofia e por desenvolvimento de insuficiência cardíaca³. Da mesma forma, o estiramento provoca a liberação de angiotensina II (AII)⁴. A ação autócrina e parácrina da AII, por sua vez, provoca crescimento hipertrófico de cardiomiócitos. Descrição mais detalhada sobre o efeito hipertrófico da AII será feita em tópico separado.

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator transformador de crescimento (TGF- β) e o fator de crescimento com efeito semelhante à insulina (IGF) são peptídeos que podem induzir a expressão de programa gênico fetal e outros marcadores de crescimento hipertrófico em cardiomiócitos em cultura^{4,16}. Esses três fatores ligam-se a receptores específicos de membrana com atividade de tirosino-quinase (FGF, IGF) ou serina quinase (TGF- β), dando início a cascatas de eventos responsáveis por múltiplos efeitos, inclusive o crescimento hipertrófico.

A infusão *in vivo* de FGF-2 estimula a hipertrofia cardíaca em ratos adultos após o infarto do miocárdio¹⁷. Sua importância na hi-

pertrofia cardíaca foi reforçada por resultados de estudos realizado em camundongos “knockout” para o FGF-2 (FGF-/-) e submetidos a sobrecarga pressora por bandagem da aorta¹⁸. Os camundongos FGF-/- demonstraram atenuação significativa da resposta hipertrófica à sobrecarga pressora, indicando que essa via de sinalização participa como regulador no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca por sobrecarga mecânica.

Sabe-se menos sobre o papel do TGF- β na resposta hipertrófica do miocárdio. Apesar de se detectar aumento de mRNA do TGF- β em miocárdio em resposta a sobrecarga pressora, seu papel na hipertrofia não está definido¹⁹. Por outro lado, a hiperexpressão de TGF- β em cardiomiócitos em cultura induz à hipertrofia²⁰. Além disso, as evidências experimentais disponíveis indicam que a indução de hipertrofia de cardiomiócitos pela AII requer a liberação de TGF- β ²¹. Consistente com a hipótese de que AII e TGF- β estão funcionalmente associados, o bloqueio da AII reverte a fibrose miocárdica e a expressão de TGF- β ²², enquanto o bloqueio de TGF- β com anticorpos inibe a hipertrofia de cardiomiócitos induzida por AII²³. Em estudo recente²⁴ demonstrou-se que camundongos “knockout” TGF- β_1 -/- não apresentam hipertrofia cardíaca quando tratados com AII, o que confirma a importância da mediação pelo TGF- β_1 para o efeito hipertrófico da AII.

Outro fator local cujas evidências apontam para sua participação no desenvolvimento de hipertrofia por sobrecarga pressora é o IGF. Animais transgênicos que hiperexpressam IGF-1 no miocárdio apresentam aumento no número de miócitos sem que tenha sido detectada hipertrofia de miócitos individuais^{25,26}. No entanto, em estudos mais recentes demonstrou-se que a hiperexpressão de IGF-1 em corações de camundongos transgênicos pode induzir o fenótipo de hipertrofia e nesse caso os animais apresentaram também redução da performance sistólica²⁷. São também controversos os resultados referentes à deficiência de IGF-1. Em humanos, a redução do hormônio do crescimento e de IGF-1 está associada com atrofia cardíaca e redução da função^{28,29}. Em contraste, camundongos deficientes em IGF-1 manifestaram aumento da pressão arterial e aumento na contratilidade³⁰.

Evidências experimentais indicam que elementos da família da interleucina 6 (IL-6) também podem estar envolvidos no desenvolvimento da hipertrofia causada por sobrecarga mecânica. A cardiotrofina-1 é um importante membro da família das IL-6 que interage com receptores de membrana gp-130 e com os receptores LIFR³¹. A atividade do receptor gp-130 e a concentração de cardiotrofina estão aumentadas em cardiomiócitos em cultura em resposta a estiramento ou em resposta a sobrecarga pressora *in vivo*^{32,33}. A cardiotrofina é um potente indutor de hipertrofia em cardiomiócitos em cultura e a ativação contínua de gp-130 em camundongos resulta em hipertrofia cardíaca³⁴. Por outro lado, a deleção de gp-130 em camundongos resulta em letalidade embrionária associada com hipoplasia de ventrículo esquerdo³⁵. Estudo recente³⁶ demonstrou que deleção específica de gp-130 em corações produz camundongos viáveis que, no entanto, apresentam insuficiência cardíaca quando submetidos a bandagem da aorta.

Angiotensina II

A AII é melhor conhecida por seu papel vasoconstritor; no entanto também é produzida localmente no coração, liberada por estímulo mecânico e pode induzir hipertrofia em cardiomiócitos em cultura^{4,37,38}. A AII pode causar hipertrofia dos cardiomiócitos via receptor AT₁³⁷ e através da liberação de fatores de crescimento dos fibroblastos, como TGF- β e endotelina^{24,37}.

Apesar de tais evidências indicarem a participação da AII na hipertrofia miocárdica, a demonstração de sua participação no pro-



cesso de hipertrofia em modelos *in vivo* tem sido mais complicada. Estudos realizados em animais transgênicos e “knockout” são conflitantes. Em camundongos transgênicos com hiperexpressão de receptor AT_1 humano direcionado pelo promotor da α -MHC de camundongo observaram-se alterações morfológicas nos miócitos e nas demais células do miocárdio que mimetizam aquelas observadas durante o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca em humanos e animais de experimentação³⁸. Esses animais apresentaram remodelamento significativo, aumento na expressão do ANF e deposição de colágeno intersticial, desenvolvendo insuficiência cardíaca precocemente. No entanto, animais com deleção de receptores AT_1 não apresentaram atenuação da hipertrofia induzida por sobrecarga pressora³⁹, o que pode indicar que a participação da AII na hipertrofia cardíaca se restringe a algumas condições específicas de excesso de AII associado a desregulação dos mecanismos de controle dos receptores de AII. Nesse contexto, estudos mais recentes⁴⁰ demonstraram que camundongos com deleção do receptor AT_2 apresentam atenuação da hipertrofia induzida por sobrecarga pressora, sugerindo que a deficiência de receptores AT_1 pode ser compensada pelos AT_2 , ou ainda que este subtipo AT_2 tem papel predominante nos efeitos tróficos da AII em miócitos cardíacos.

Catecolaminas/simpático

É antiga a noção de que a ativação do sistema nervoso simpático contribui para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, bem como para a deterioração funcional e estrutural na hipertrofia descompensada. O que se conhece sobre os efeitos do sistema nervoso simpático sobre o coração restringe-se quase exclusivamente à ação das catecolaminas sobre seus receptores, sendo pouco conhecidos os efeitos de co-transmissores, como o ATP e NPY. Os efeitos das catecolaminas sobre os cardiomiócitos são mediados por receptores β e α . Tanto os receptores β -adrenérgicos (β -AR) como os α -adrenérgicos (α -AR) pertencem à superfamília dos receptores acoplados às proteínas G (“GPCR – G Protein Coupled Receptors”), que caracterizam-se por apresentarem estrutura de sete alças na membrana celular e acoplam-se com proteínas G^{41} . São três os subtipos de receptores β -AR, sendo que os subtipos β_1 e β_2 são expressos nos cardiomiócitos e acoplam-se a proteínas G_s em um complexo que ativa a adenilato-ciclase, que por sua vez ativa vários mecanismos responsáveis pelos efeitos funcionais da estimulação dos β -AR no coração. A estimulação crônica de β -AR afeta múltiplas funções celulares, incluindo-se a transcrição gênica, o crescimento celular e a morte celular. A influência da estimulação crônica dos receptores β -AR sobre a estrutura e função cardíacas remonta a estudos que utilizaram a administração crônica de isoproterenol⁴². Nesse modelo, é bem conhecida a capacidade dessa droga de induzir aumento da massa cardíaca, dos cardiomiócitos, da fibrose miocárdica e da disfunção progressiva que culmina com insuficiência cardíaca. Em anos recentes, a utilização de modelos de animais geneticamente modificados permitiu elucidar a participação relativa dos subtipos β -AR no desenvolvimento das alterações fenotípicas. A hiperexpressão miocárdica de receptores β_1 -AR em miócitos cardíacos direcionada pelo promotor da α -MHC produziu hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose progressiva, culminando com desenvolvimento de insuficiência cardíaca⁴³. É interessante notar que o aumento de cerca de 5 a 15 vezes na quantidade de receptores não ativa espontaneamente a adenilato-ciclase, mas sensibiliza as respostas às catecolaminas endógenas, sendo a causa provável do desenvolvimento das alterações fenotípicas observadas nesse modelo. Por outro lado, a hiperexpressão de β_2 -AR, com aumentos de cerca de 200 vezes na expressão dos receptores, produz ativação basal da adenilato-ciclase acompanhada

de aumento na produção basal de cAMP e na contratilidade⁴⁴. Contudo, nenhuma alteração fenotípica foi observada nos corações desses animais. A causa da discrepância entre os efeitos da hiperexpressão dos β_1 -AR e β_2 -AR sobre o fenótipo cardíaco não está esclarecida mas pode ser devida à mobilização de adenilato-ciclases localizadas em compartimentos celulares diferentes ou à ativação de mecanismos contra-reguladores diferentes. De acordo com tal idéia, estudos mais recentes demonstraram que a ativação de β_1 -AR induz a apoptose, enquanto a ativação de β_2 -AR induz a sobrevivência celular⁴⁵. Por outro lado, estudos realizados em camundongos com deleção de β_1 , β_2 e β_1/β_2 -AR⁴⁶⁻⁴⁸ não demonstraram qualquer alteração estrutural ou funcional basal nos corações, o que indica que a atividade basal dos β -AR não é necessária para a manutenção do eutrofismo.

Outros elementos das vias de sinalização ativadas pelas catecolaminas no miocárdio foram explorados em modelos de animais geneticamente modificados. As consequências funcionais e patológicas da hiperexpressão cardíaca de $G_{\alpha s}$ foram exploradas em estudos que utilizaram camundongos transgênicos com aumento de expressão de cerca de três vezes⁴⁹. Nesses animais observou-se aumento da proporção de β -AR acoplados às $G_{\alpha s}$, aumento da contratilidade estimulada pelo isoproterenol, mas não da contratilidade basal. Contudo, a hiperexpressão de G_s também aumentou o conteúdo de colágeno, fibrose miocárdica, atrofia e hipertrofia dos cardiomiócitos. Esse fenótipo é semelhante àquele provocado pela administração exógena de catecolaminas.

A hiperexpressão de adenilato-ciclase resulta em aumento dos níveis de cAMP, em resposta ao estímulo adrenérgico, melhora da função cardíaca, mas não provoca fibrose miocárdica⁵⁰. No entanto, a hiperexpressão da subunidade catalítica em camundongos resultou em atividade de quinase constitutivamente ativa⁵¹. Da mesma forma que camundongos com hiperexpressão de β_1 -AR e $G_{\alpha s}$, esses animais mostraram hipertrofia dos cardiomiócitos, fibrose e declínio progressivo da função resultando em falência cardíaca e elevada mortalidade.

De maneira geral, modificações do eixo β -AR/AC/PKA produzem animais com características fenotípicas concordantes com a idéia de que a ativação dessa via pode ser deletéria se prolongada, enquanto sua hipofunção pode ser protetora. Os resultados também são concordantes com dados clínicos que indicam melhora em pacientes tratados com bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos.

Os cardiomiócitos expressam receptores α_1 -adrenérgicos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1C}). Agudamente, a ativação dos α_1 -AR provoca aumento da contratilidade mediada pela ativação da proteína G_q . As evidências disponíveis indicam que, quando expostos cronicamente a agonistas, os α_1 -AR produzem hipertrofia⁵². A hiperexpressão cardíaca de receptores α_{1A} e α_{1B} em camundongos, no entanto, não produz alterações significativas na estrutura miocárdica ou qualquer grau de hipertrofia, o que questiona a capacidade de a atividade basal aumentada desses receptores ser suficiente para induzir hipertrofia cardíaca^{53,54}.

Apesar de as alterações da expressão de receptores α_1 -AR não produzirem grandes modificações na estrutura e função cardíacas basais, estudos que avaliaram a participação da proteína G_q através de manipulação de sua expressão demonstraram que a hiperexpressão de $G_{\alpha q}$ no miocárdio resulta em marcada indução de genes marcadores de hipertrofia, assim como redução da contratilidade e falência cardíaca⁵⁵. Deve-se salientar, no entanto, que vários receptores de diferentes sistemas, como AII, endotelina e sistema adrenérgico, estão acoplados às proteínas G_q , de forma que esse modelo pode não se referir especificamente às vias de sinalização intracelular ativadas por receptores α_1 -AR.

Conclusão

Nesta revisão discutimos evidências experimentais sobre a existência e a importância de mecanismos ativadores de moléculas sinalizadoras intra-celulares envolvidas na determinação do crescimento hipertrófico em cardiomiócitos. Constata-se a multiplicidade de estímulos com potencial para ativar e determinar o crescimento hipertrófico em cardiomiócitos, o que dá suporte a um modelo re-

dundante e complexo. Os desafios que se impõem ao melhor entendimento desse paradigma estendem-se ao estabelecimento da importância relativa de cada um dos estímulos nas várias situações fisiológicas e fisiopatológicas, visando, principalmente, às possibilidades de intervenções terapêuticas futuras tanto na hipertrofia como na insuficiência cardíaca.

Referências bibliográficas

1. WEBER KT, BRILLA CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*, v. 83, p. 1849–1865, 1991.
2. RUWHOF C, VAN DER LAARSSE A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res*, v. 47, p. 23–37, 2000.
3. MANN DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation*, v. 100, p. 999–1008, 1999.
4. IZUMO S, SADOSHIMA J. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol*, v. 59, p. 551–571, 1997.
5. COOPER G. Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Ann Rev Physiol*, v. 49, p. 501–518, 1987.
6. DANOWSKI BA, IMANAKA-YOSHIDA K, SANGER JM, SANGER JW. Costameres are sites of force transmission to the substratum in adult rat cardiomyocytes. *J Cell Biol*, v. 118, p. 1411–1420, 1992.
7. PARDO JV, SICILIANO JD, CRAIG SW. Vinculin is a component of an extensive network of myofibril-sarcolemma attachment regions in cardiac muscle fibers. *J Cell Biol*, v. 97, p. 1081–1088, 1983.
8. BURRIDGE K, CHRZANOWSKA-WODNICKA M. Focal adhesions, contractility, and signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol*, v. 12, p. 463–519, 1996.
9. KUPPUSWAMY D, KERR C, NARISHIGE T, KASIVS, MENICK DR, COOPER G. Association of tyrosine-phosphorylated c-Src with the cytoskeleton of hypertrophying myocardium. *J Biol Chem*, v. 272, p. 4500–4508, 1997.
10. FRANCHINI KG, TORSONI AS, SOARES PHA, SAAD MJA. Early activation of the multicomponent signaling complex associated with focal adhesion kinase induced by pressure overload in the rat heart. *Circ Res*, v. 87, p. 558–565, 2000.
11. TORSONI AS, BÖER-LIMA PA, FRANCHINI KG. Pulsatile stretch rapidly activates focal adhesion kinase (Fak) in cultured cardiac myocytes. *Faseb J*, v. 15, p. A905–A905, 2001.
12. PHAM CG, HARPFAE, KELLER RS, VU HT, SHAI SY, LOFTUS JC, ROSS RS. Striated muscle-specific β_{1D} -integrin and FAK are involved in cardiac myocyte hypertrophic response pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 279, p. H2916–H2926, 2000.
13. ROSS RS, PHAM C, SHAI SY, GOLDBERGER JI, FENCZIK C, GLEMBOTSKI CC, GINSBERG MH, LOFTUS JC. β_1 -integrins participate in the hypertrophic response of rat ventricular myocytes. *Circ Res*, v. 82, p. 1160–1172, 1998.
14. CHEN YP, O'TOOLE TE, SHIPLEY T, FORSYTH J, LAFLAMME SE, YAMADA KM, SHATTIL SJ, GINSBERG MH. “Inside-out” signal transduction inhibited by isolated integrin cytoplasmic domains. *J Biol Chem*, v. 269, p. 18307–18310, 1994.
15. KAYE D, PIMENTAL D, PRASAD S, MAKI T, BERGER HJ, MCNEIL PL, SMITH TW, KELLY RA. Role of transiently altered sarcolemmal membrane permeability and basic fibroblast growth factor release in the hypertrophic response of adult rat ventricular myocytes to increased mechanical activity *in vitro*. *J Clin Invest*, v. 97, p. 281–291, 1996.
16. PARKER TG, PACKER SE, SCHNEIDER MD. Peptide growth factors can provoke “fetal” contractile protein gene expression in rat cardiac myocytes. *J Clin Invest*, v. 85, p. 507–514, 1990.
17. SCHEINOWITZ M, KOTLYAR A, ZIMAND S, OHAD D, LEIBOVITZ I *et al*. Basic fibroblast growth factor induces myocardial hypertrophy following acute infarction in rats. *Exp Physiol*, v. 83, p. 585–593, 1998.
18. SCHULTZ JE, WITT SA, NIEMAN ML, REISER PJ, ENGLE SJ *et al*. Fibroblast growth factor-2 mediates pressure-induced hypertrophic response. *J Clin Invest*, v. 104, p. 709–719, 1999.
19. TAKAHASHI N, CALDERONE A, IZZO NJ JR, MAKI TM, MARSH JD, COLUCCI WS. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor-beta 1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest*, v. 94, p. 1470–1476, 1994.
20. VILLARREAL FJ, LEE AA, DILLMANN WH, GIORDANO FJ. Adenovirus-mediated overexpression of human transforming growth factor-beta 1 in rat cardiac fibroblasts, myocytes and smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol*, v. 28, p. 735–742, 1996.
21. GRAY MO, LONG CS, KALINYAK JE, LI HT, KARLINER JS. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res*, v. 40, p. 352–363, 1998.
22. KUPFAHL C, PINK D, FRIEDRICH K, ZURBRUGG HR, NEUSS M, WARNECKE C, FIELITZ J, GRAF K, FLECK E, REGITZ-ZAGROSEK V. Angiotensin II directly increases transforming growth factor beta1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart. *Cardiovasc Res*, v. 46, p. 463–475, 2000.
23. TAKAHASHI N, CALDERONE A, IZZO NJ JR, MAKI TM, MARSH JD, COLUCCI WS. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor-beta 1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest*, v. 94, p. 1470–1476, 1994.
24. SCHULTZ JE, WITT SA, GLASCOCK BJ, NIEMAN ML, REISER PJ, NIX SL, KIMBALL TR, DOETSCHMAN T. TGF- β_1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest*, v. 109, p. 787–796, 2002.
25. REISS K, CHENG W, FERBER A, KAJSTURA J, LI P *et al*. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in the heart is coupled with myocyte proliferation in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci*, v. 93, p. 8630–8635, 1996.
26. REDAELLI G, MALHOTRA A, LI B, LI P, SONNENBLICK EH *et al*. Effects of constitutive overexpression of insulin-like growth factor-1 on the mechanical characteristics and molecular properties of ventricular myocytes. *Circ Res*, v. 82, p. 594–603, 1998.
27. DELAUGHTER MC, TAFFET GE, FIOROTTO ML, ENTMAN ML, SCHWARTZ RJ. Local insulin-like growth factor-1 expression induces physiologic, then pathologic, cardiac hypertrophy in transgenic mice. *Faseb J*, v. 13, p. 1923–1929, 1999.
28. MEROLA B, CITTADINI A, COLAO A, LONGOBARDI S, FAZIO S *et al*. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 77, p. 1658–1661, 1993.
29. AMATO G, CARELLA C, FAZIO S, LA MONTAGNA G, CITTADINI A *et al*. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 77, p. 1671–1676, 1993.



30. LEMBO G, ROCKMAN HA, HUNTER JJ, STEINMETZ H, KOCH WJ *et al.* Elevated blood pressure and enhanced myocardial contractility in mice with severe IGF-1 deficiency. *J Clin Invest*, v. 98, p. 2648–2655, 1996.
31. WOLLERT KC, TAGA T, SAITO M, NARAZAKI M, KISHIMOTO T *et al.* Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy: assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/ leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem*, v. 271, p. 9535–9545, 1996.
32. PAN J, FUKUDA K, KODAMA H, MAKINO S, TAKAHASHI T *et al.* Role of angiotensin II in activation of the JAK/STAT pathway induced by acute pressure over-load in the rat heart. *Circ Res*, v. 81, p. 611–617, 1997.
33. NYUI N, TAMURA K, MIZUNO K, ISHIGAMI T, KIHARA M *et al.* Gp130 is involved in stretch-induced MAP kinase activation in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 245, p. 928–932, 1998.
34. HIROTA H, YOSHIDA K, KISHIMOTO T, TAGA T. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6 related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci*, v. 92, p. 4862–4866, 1995.
35. YOSHIDA K, TAGA T, SAITO M, SUEMATSU S, KUMANOGOH A *et al.* Targeted disruption of gp130, a common signal transducer for the interleukin 6 family of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders. *Proc Natl Acad Sci*, v. 93, p. 407–411, 1996.
36. HIROTA H, CHEN J, BETZ UA, RAJEWSKY K, GUY *et al.* Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell*, v. 97, p. 189–198, 1999.
37. NAGATA K, SOMURA F, OBATA K, ODASHIMA M, IZAWA H, ICHIHARA S, NAGASAKI T, IWASE M, YAMADA Y, NAKASHIMA N, YOKOTA M. AT₁ receptor blockade reduces cardiac calcineurin activity in hypertensive rats. *Hypertension*, v. 40, p. 168–174, 2002.
38. PARADIS P, DALI-YOUCHEF N, PARADIS FW, THIBAUT G, NEMER M. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Natl Acad Sci*, v. 97, p. 931–936, 2000.
39. HARADA K, KOMURO I, SHIOJIMA I, HAYASHI D, KUDOH S, MIZUNO T, KIJIMA K, MATSUBARA H, SUGAYA T, MURAKAMI K, YAZAKI Y. Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice. *Circulation*, v. 97, p. 1952–1959, 1998.
40. SENBONMATSU T, ICHIHARA S, PRICE E, GAFFNEY FA, INAGAMI T. Evidence for angiotensin II type 2 receptor-mediated cardiac myocyte enlargement during *in vivo* pressure overload. *J Clin Invest*, v. 106, p. R25–R29, 2000.
41. SABRIA, PAK E, ALCOTT SA, WILSON BA, STEINBERG SF. Coupling function of endogenous {alpha}1- and {beta}-adrenergic receptors in mouse cardiomyocytes. *Circ Res*, v. 86, p. 1047–1053, 2000.
42. XIAO RP, AVDONIN P, ZHOU YY, CHENG H, AKHTER SA, ESCHENHAGEN T, LEFKOWITZ RJ, KOCH WJ, LAKATTA EG. Coupling of b2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res*, v. 84, p. 43–52, 1999.
43. ENGELHARDT S, HEIN L, WIESMANN F, LOHSE MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in b1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci*, v. 96, p. 7059–7064, 1999.
44. MILANO CA, ALLEN LF, ROCKMAN HA, DOLBER PC, MCMINN TR, CHIEN KR, JOHNSON TD, BOND RA, LEFKOWITZ RJ. Enhanced myocardial receptor function in transgenic mice overexpressing the b2-adrenergic receptor. *Science*, v. 264, p. 582–586, 1994.
45. ZHU W-Z, ZHENG M, KOCH WJ, LEFKOWITZ RJ, KOBILKA BK, XIAO R-P. Dual modulation of cell survival and cell death by beta 2-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci*, v. 98, p. 1607–1612, 2001.
46. ROHRER DK, DESAI KH, JASPER JR, STEVENS ME, REGULA JR DP, BARSH GS, BERNSTEIN D, KOBILKA BK. Targeted disruption of the mouse b1-adrenergic receptor gene: developmental and cardiovascular effects. *Proc Natl Acad Sci*, v. 93, p. 7375–7380, 1996.
47. CHRUSCINSKI AJ, ROHRER DK, SCHAUBLE E, DESAI KH, BERNSTEIN D, KOBILKA BK. Targeted disruption of the b2-adrenergic receptor gene. *J Biol Chem*, v. 274, p. 16694–16700, 1999.
48. ROHRER DK, CHRUSCINSKI A, SCHAUBLE E, BERNSTEIN D, KOBILKA BK. Cardiovascular and metabolic alterations in mice lacking both b1- and b2-adrenergic receptors. *J Biol Chem*, v. 274, p. 16701–16708, 1999.
49. GAUDIN C, ISHIKAWA Y, WIGHT DC, MAHDAVI V, NADALGINARD B *et al.* Overexpression of Gs alpha protein in the hearts of transgenic mice. *J Clin Invest*, v. 95, p. 1676–1683, 1995.
50. GAO MH, LAI NC, ROTH DM *et al.* Adenylylcyclase increases responsiveness to catecholamine stimulation in transgenic mice. *Circulation*, v. 99, p. 1618–1622, 1999.
51. LIPSKAIA L, DEFER N, ESPOSITO G, HAJAR I, GAREL MC, ROCKMAN HA, HANOUNE J. Enhanced cardiac function in transgenic mice expressing a Ca(2+)-stimulated adenylylcyclase. *Circ Res*, v. 86, p. 795–801, 2000.
52. SIMPSON P, MCGRATH A. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha1 adrenergic response. *J Clin Invest*, v. 72, p. 732–738, 1983.
53. MILANO CA, DOLBER PC, ROCKMAN HA, BOND RA, VENABLE ME, ALLEN LF, LEFKOWITZ RJ. Myocardial expression of a constitutively active a 1B-adrenergic receptor in transgenic mice induces cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci*, v. 91, p. 10109–10113, 1994.
54. LIN F, OWENS WA, CHEN S, STEVENS ME, KESTEVEN S, ARTHUR JF, WOODCOCK EA, FENELEY MP, GRAHAM RM. Targeted {alpha}1A-adrenergic receptor overexpression induces enhanced cardiac contractility but not hypertrophy. *Circ Res*, v. 89, p. 343–350, 2001.
55. SAKATA Y, HOIT BD, LIGGETT SB, WALSH RA, DORN GW II. Decomensation of pressure overload hypertrophy in Gaq overexpressing mice. *Circulation*, v. 97, p. 1488–1495, 1998.



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
HIPERTENSÃO

*Sua saúde é muito importante para nós. Pensando nisso, a **Sociedade Brasileira de Hipertensão**, em parceria com a **OMRON**, líder mundial em aparelhos de pressão, oferece a oportunidade de você adquirir aparelhos de medição de pressão arterial em condições especiais. Nessa parceria, você já ganha de imediato um desconto em relação ao preço de mercado, pois é nosso objetivo, facilitar ainda mais o controle da Pressão Arterial do seu paciente.*

OMRON®

Líder Mundial em Aparelhos de Pressão Arterial



HEM - 705CP
R\$ 710,00.

***Na compra do aparelho HEM 705CP, você ganha 30% desconto.**

R\$ 495,00.

*** Preço médio de mercado.**



HEM - 907
R\$ 2.850,00.

***Na compra do aparelho HEM 907, você ganha 30% desconto.**

R\$ 1.995,00.

*** Preço médio de mercado.**

***Mais 1 anuidade inteiramente grátis da Sociedade Brasileira de Hipertensão.**

pf
farma
perox

Distribuidor no Brasil
Ligue 0800 704 5054





AGENDA

2002

■ **21 a 23/11**

VII CONGRESSO PARAIBANO DE CARDIOLOGIA

João Pessoa, PB
Tel.: (83) 9977-6662

■ **22 e 23/11**

II CONGRESSO DE CARDIOLOGIA DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM

Cachoeiro de Itapemirim, ES
Tel.: (28) 3526-6166

■ **28 a 30/11**

I CONGRESSO BRASILEIRO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Rio de Janeiro, RJ
Tel.: (21) 2537-8488

■ **4 a 7/12**

XIX CONGRESSO BRASILEIRO DO DEPARTAMENTO DE ARRITMIAS E ELETROFISIOLOGIA CLÍNICA – SBC

São José do Rio Preto, SP
Tel.: (17) 224-0507

27 a 30/04

15TH SCIENTIFIC MEETING OF THE INTER-AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION

San Antonio, Texas, EUA
E-mail: scientificconferences@heart.org

12 a 14/06

10º CONGRESSO DO DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Santos, SP
E-mail: sbc-da@cardiol.br

31/07 a 2/08

XII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO

Natal, RN
E-mail: conplave@digi.com.br

2004

■ **15 a 19/02**

20th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION

São Paulo – SP

PRÊMIO EDUARDO MOACYR KRIEGER DE QUALIDADE CIENTÍFICA

PREMIADOS

1º LUGAR

DR. ROBSON SANTOS

A ANGIOTENSINA-(1-7) É UM LIGAMENTO ENDÓGENO PARA O RECEPTOR ACOPLADO À PROTEÍNA-G, "MAS"

Autores: Santos RAS, Silva ACS, Silva DMR, Maric C, Machado RP, Speth R, de Buhr I, Pinheiro SVB, Lopes MT, Mendes EP, Bader M, Lemos VS, Schultheiss HP, Campagnole-Santos MJ, Walther T

2º LUGAR

DRA. LEILA B. MOREIRA

INCIDÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL EM UMA COORTE DE ADULTOS DA REGIÃO URBANA DE PORTO ALEGRE, RS

Autores: Moreira LB, Fernandes BS, Moraes RS, Gus M, Rosito GA, Fuchs SC, Fuchs FD

3º LUGAR

DR. PAULO CÉSAR JARDIM

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE ALGUNS FATORES DE RISCO NA POPULAÇÃO ADULTA DE UMA CAPITAL BRASILEIRA

Autores: Jardim PC, Peixoto MR, Monego E, Miranda A, Costa C, Moreira H, Couto P, Souza W, Scala L, Araujo J

4º LUGAR

DRA. KÁTIA DE ANGELIS

AJUSTES HEMODINÂMICOS NA HIPERTENSÃO INDUZIDA PELO BLOQUEIO DO ÓXIDO NÍTRICO DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

Autores: De Angelis K, Ogawa T, Farah V, Irigoyen MC

5º LUGAR

DR. ROBERTO POZZAN

HIPERINSULINEMIA E AGREGAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Autores: Pozzan R, Brandão AA, Magalhães MEC, Brandão AP