

HIPERTENSÃO ARTERIAL, HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E RISCO CARDIOVASCULAR

Uma das mais importantes repercussões orgânicas da hipertensão arterial (HTA) é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) não só pela sua frequência como pelo seu significado. Na realidade, desde o estudo de Framingham^{1,2} que se sabe que a presença de HVE electrocardiográfica constitui um factor de risco muito importante e superior a angina de peito ou enfarte de miocárdio prévio. A morbidade e mortalidade cardiovascular é 5 a 7 vezes maior na presença de HVE, sendo a insuficiência cardíaca congestiva 5-15 vezes mais frequente³. Na HTA o risco cardiovascular é 3 vezes maior quando existe HVE por ECG².

Com a ecocardiografia (ECO) o diagnóstico de HVE tornou-se mais fácil rondando os 15-30% em grupos de hipertensos não seleccionados⁴. Vários estudos^{5,6}, incluindo o de Framingham⁷, demonstraram que a HVE diagnosticada por ECO constitui um factor ou marcador de risco cardiovascular importantíssimo superior mesmo à pressão arterial sistólica ou diastólica, à idade, à hipercolesterolemia ou ao tabagismo. Este risco mantém-se na presença ou ausência de doença coronária⁸. Também a incidência de arritmias, especialmente ventriculares, está aumentada nos hipertensos com HVE o que poderá explicar o aumento de morte súbita nestes doentes².

A HVE pode, contudo, não representar propriamente uma repercussão da HTA mas constituir antes um factor condicionante da subida tensional como alguns estudos sugerem ao verificarem que os indivíduos que inicialmente têm índices de massa do VE esquerdo mais elevados são os que mais tarde virão a desenvolver hipertensão arterial com maior frequência^{9,10}.

É complexa a patogenia da HVE. Embora os factores hemodinâmicos desempenhem papel de primordial importância, sendo o aumento do *stress* da parede do VE considerado o *primu movens* da hipertrofia cardíaca, está perfeitamente demonstrado o papel de factores não hemodinâmicos com os resultados de uma hiperactividade dos sistemas neuro-adrenérgico e renina-angiotensina-adosterona (SRAA)^{11,12}.

Ultimamente tem sido evidenciada a importância do sistema renina-angiotensina local com as suas acções autócrinas e parácrinas e estimulação dos receptores miocárdicos AT₁ da angiotensina II^{13,14}. A estimulação destes receptores, ou de mecano-receptores sensíveis à sobrecarga de pressão, activaria vias

de sinalização intracelulares complexas que conduziriam à formação de proteína cinase C que parece ser fundamental para a expressão aumentada dos chamados genes de *resposta imediata* como determinadas proto-oncogenes e genes das proteínas de *stress*^{14,15}. A proteína codificada pelo proto-oncogene *c-fos* seria essencial para o desenvolvimento das alterações quantitativas e qualitativas miocárdicas^{13,14}. Na realidade, a nível miocítico, por exemplo, teria uma influência crucial para a re-expressão do programa genético fetal com predomínio da isomiosina V₃ (menor velocidade de contracção) sobre a isomiosina V₁ (experiências em animais de laboratório), e expressão dos genes do factor natriurético auricular e da actina α esquelética a nível ventricular^{14,16}.

O aumento desproporcionado do tecido intersticial miocárdico é uma alteração característica da HVE da HTA em contraste com a HVE do atleta¹⁷. Julga-se que a fibrose reactiva da HTA está mais relacionada com as hormonas efectoras do SRAA do que com a sobrecarga de pressão sendo a acção da angiotensina II e da aldosterona sobre os fibroblastos quiescentes que condicionaria a síntese aumentada de colagénio¹⁷. Quando este ultrapassa uma determinada percentagem ($\pm 20\%$) a rigidez miocárdica eleva-se acentuadamente¹⁸. Para este aumento da concentração de colagénio contribui, também, a chamada fibrose reparativa ou substitutiva secundária à necrose miocítica mais frequente na região sub-endocárdica. Para esta isquemia contribui, de modo importante, não só as alterações de aterosclerose coronária mais frequentes na HTA mas também as alterações funcionais e estruturais dos vasos coronários intramiocárdicos que condicionam diminuição acentuada da reserva coronária¹⁹. Para o característico aumento da espessura da média e diminuição do lume dos vasos coronários e perturbação da vasomotricidade desempenha papel primordial a disfunção endotelial existente na HTA com quebra do equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas (NO, protaciclina, factor hiperpolarizante) e vasoconstrictoras e proliferativas (endotelina, prostaglandinas, angiotensina II) sintetizadas e libertadas pelo endotélio vascular²⁰.

São estas alterações nos 3 compartimentos miocárdicos as responsáveis pelas alterações funcionais sistólicas e diastólicas do VE que mais ou menos precocemente se podem evidenciar na HTA. As alterações sistólicas são habitualmente tardias e acompanham-se de dilatação do VE e nas fases iniciais, muitas vezes, só se manifestam com o esforço. Pelo contrário, as alterações funcionais diastólicas são muito precoces podendo existir mesmo na ausência de HVE tendo sido, inclusivamente, detectadas em normotensos filhos de hipertensos²¹.

Dado o risco aumentado que a HVE traduz, tem sido uma preocupação constante dos últimos anos que a terapêutica anti-hipertensiva condicione regressão da HVE. Foi demonstrado que determinados medicamentos, mesmo administrados em doses sub-terapêuticas, levavam a regressão da hipertrofia cardíaca e que outros, mesmo normalizando a pressão arterial, não induziam regressão da HVE podendo mesmo agravá-la.

Variadíssimos estudos têm avaliado estas ações existindo 2 meta-análises recentes que evidenciam a superioridade dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina sobre os outros anti-hipertensivos^{22,23}. Contudo, estudo agora publicado (TOMHS²⁴) em hipertensos ligeiros, não encontrou diferenças significativas entre os vários grupos de fármacos tendo, inclusivamente, registado diminuição mais acentuada da massa do VE com a terapêutica diurética o que contraria a grande maioria das publicações sobre este assunto.

Embora persistam dúvidas quanto ao mecanismo íntimo que a condiciona, está perfeitamente demonstrada a possibilidade de se conseguir regressão da HVE com a terapêutica anti-hipertensiva^{25,26}. Mas será benéfica esta regressão? A morbidade e mortalidade cardiovasculares diminuirão com a regressão da HVE?

Embora esteja demonstrada melhoria ou não deterioração da função sistólica e diastólica ventricular, diminuição das arritmias e melhoria da reserva coronária é ainda escassa a evidência de benefício clínico inequívoco da regressão da HVE. Apenas em 1994 foi publicado um trabalho do grupo de Kannel em que, utilizando o ECG, se refere uma diminuição do risco cardiovascular no grupo de hipertensos em que se registou uma diminuição da HVE por critérios de voltagem²⁷. Aguardam-se, pois, estudos ecocardiográficos que demonstrem, igualmente, este benefício.

Numa época de grande progresso em genética e biologia molecular em que, inclusivamente, já se identificaram alterações genéticas associadas à hipertensão arterial essencial²⁸ e outras provavelmente relacionadas com a HVE²⁹, alterações estas que envolvem, em especial, o sistema renina-angiotensina, aguarda-se com expectativa não só a demonstração inequívoca do benefício da regressão da HVE mas, também, o esclarecimento sobre a vantagem de se utilizarem determinados fármacos anti-hipertensivos que interfiram de modo mais específico com o mecanismo íntimo de desenvolvimento da HVE ou ainda, num futuro mais longínquo, a possibilidade de se utilizarem técnicas de substituição, correcção ou amplificações de genes³⁰ na terapêutica não só da HTA mas também da própria cardiopatia hipertensiva, verdadeira encruzilhada da doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita.

BIBLIOGRAFIA

1. KANNEL WB, DANNENBERG AL, LEVY D: Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987; 60:851-931
2. KANNEL WB: Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (suppl D): 82-88
3. HO KKL, PINSKY JL, KANNEL WB, LEVY D: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 6A-13A
4. DEVEREUX RB, ROMAN MJ: Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics in Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 2nd ed. Raven Press Ltd, New York 1995; 409-432
5. CASALE PN, DEVEREUX RB, MILNER M et al: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-178
6. 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* 1991; 114: 345-352
7. LEVY D, GARRISON RJ, SAVAGE D, KANNEL WB, CASTELLI WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl Med* 1990; 322: 1561-1566
8. GHALI JK, LIAO Y, SIMMONS B, CASTANER A, CAO G, COOPER RS: The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:831-836

9. MAHONEY LT, SCHIEKEN RM, CLARKE WR, LAUER RM: Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. *The Muscatine study Hypertension* 1988; 12:206-213
10. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, ROMAN MJ, SCHLUSSEL Y, ALDERMAN MH, LARAGH JH: Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:202-209
11. BRAZ-NOGUEIRA J: Repercussão cardíaca da hipertensão arterial in Braz Nogueira J e Nogueira da Costa J (eds) *Hipertensão arterial - clínica, diagnóstico e terapêutica*. Permanyer Portugal (Lisboa, 1993, 85-107)
12. FROHLICH ED, APSTEIN C, CHOBANIAN AV et al: The heart in hypertension *N Engl J Med* 1992; 327:998-1008
13. YAMAZAKI T, SHIOJIMA I, KOMURO I, NAGAI R, YAZAKI Y: Involvement of the renin-angiotensin system in the development of left ventricular hypertrophy and dysfunction. *J Hypertens* 1994, 12 (suppl 9): S-23-S-27
14. GRIENDLING KK, ALEXANDER RW: Cellular mechanisms of angiotensin II action in Swales JD (ed) *Textbook of Hypertension* 1st ed Blackwell Scientific Publications. Oxford 1994, 244-253
15. EDWARDS DR: Cell signalling and the control of gene transcription *TIPS* 1994; 15:239-244
16. BRAUNWALD E: On future directions for cardiology *Circulation* 1988; 77: 13-31
17. WEBER KT, BRILLA CG, CAMPBELL SE, REDDY HK: Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 5): S87-S94
18. HESS OM, SCHNEIDER J, KOCH R, BAMERT C GRIMM J, KRAYENBUEHL HP: Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation* 1981; 63 :360-371
19. STRAUER BE: Development of cardiac failure by coronary mall vessell disease in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 1991 (Suppl.2); 9: S11-S21
20. TREASURE CB, KLEIN JL, VITA JA et al: Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessel. *Circulation* 1993; 87:86-93
21. GRAETTINGER WF, NEUTEL JM, SMITH DHG, WEBER MA: Left ventricular diastolic filling alterations in normotensive young adults with a family history of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68:51-56
22. DAHLOF B, PENNERT K, HANSSON L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110
23. CRUICKSHANK J, LEWIS J, MOORE V, DODD C: Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6:85-90
24. LIEBSON PR, GRANDITIS GA, DIANZUMBA S et al: For the Treatment of Hypertension Study Research Group. Comparasion 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* 1995; 91: 698-706
25. HABIB GB, MANN DL, ZOGHBI WA: Normalization of cardiac structure and function after regression of cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1994; 128: 333-343
26. BRAZ NOGUEIRA J: Regressão medicamentosa da cardiopatia hipertensiva. *Rev Interno* 1991; 3 (supl A): A 57-A68
27. LEVY D, SALOMON M, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB: Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-1793
28. CAULFIELD M, LAVENDER P, FARRALI M et al: Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1629-1633
29. SCHUNKERT H, HENSE H-W, HOLMER SR et al: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330:1634-1638
30. NABEL EG, NABEL GJ: Prospects for gene therapy in cardiovascular diseases, in Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. Raven Press Ltd, New York, 1995, 3137-3149

J. BRAZ NOGUEIRA