

1) Título Original: *Implications of persistent prehypertension for ageing-related changes in left ventricular geometry and function: THE MONICA/KORA Augsburg study*

Título em português: Implicações da pré-hipertensão persistente para as mudanças relacionadas à idade na função e geometria ventricular

2) Resumo:

- a. Fundamentação: Não é claro se a pré-hipertensão persistente causa alterações estruturais ou funcionais no coração
- b. Métodos: Foram avaliados dados de ecocardiograma de 1005 adultos de uma população envolvida em um trabalho, com valores basais de 1994/1995 e um seguimento até 2004/2005. Foram comparados indivíduos que tiveram tanto níveis persistentemente normais (sistólica < 120 mmHg e diastólica < 80 mmHg, n = 142) com aqueles com pré-hipertensão (sistólica entre 120 e 139 mmHg ou diastólica entre 80 e 89 mmHg, n = 119) nas duas avaliações usando um modelo de regressão multivariado.
- c. Resultados: ao longo de 10 anos os diâmetros diastólicos finais do ventrículo esquerdo (VE) foram estáveis e não diferiram entre os 2 grupos. Entretanto, o grupo dos pré-hipertensos apresentaram aumentos mais pronunciados da espessura da parede ventricular relacionados a idade (+4.7 versus +11.9%, $p < 0.001$) e massa do VE (+8.6 versus + 15.7%, $p = 0.006$). Pré-hipertensão esteve associada uma incidência aumentada de remodelamento concêntrico do VE (OR ajustada = 10.7, IC 95%, 2.82 – 40.4) a hipertrofia de VE (OR ajustada 5.33, 1.58 – 17.9). A taxa de velocidade do pico diastólico de fluxo transmitral precoce e tardio (E/A) diminuiu em 7.7% no grupo normotenso versus 15.7% no grupo pré-hipertensão ($p = 0.003$) e no *follow-up* a taxa da velocidade relaxamento miocárdico no pico do final da diástole e do pico do fluxo transmitral no final da diástole (E/EM) foi maior (9.1 versus 8.5, $p = 0.031$) e o tamanho do átrio esquerdo foi maior (36.5 versus 35.3 mm, $p = 0.024$) no grupo pré-hipertensão. Finalmente, o odds ratio ajustado para disfunção diastólica incidente foi 2.52 (1.01 – 6.31) para o grupo de pré-hipertensão.
- d. Conclusões: pré-hipertensão persistente acelera o desenvolvimento de hipertrofia e disfunção diastólica do coração.

3) Comentários: Desde a publicação do VII Joint National Committee em agosto de 2004, trazendo consigo a classificação de pré-hipertensão entre 120/80 e 139/89 mmHg, está havendo um interesse crescente por este tema. De lá para cá, 2 estudos de intervenção farmacológica, TROPHY¹ e DETECTIV² foram publicados com resultados que propiciaram calorosas discussões sobre a validade ou não de se intervir precocemente. Este estudo em tela tem como fator inédito a análise temporal de uma alteração ecocardiográfica, bastante conhecida dos pacientes hipertensos, qual seja, o ganho de massa do VE além da disfunção diastólica. A limitação neste estudo recai na dificuldade de se separar o resultado

como um resultado mecânico dos níveis pressóricos ou da obesidade ou ainda do envelhecer, visto que o grupo pré-hipertenso tinha um quantidade de gordura maior ($21,3 \pm 7,95$) que o grupo normal ($18,6 \pm 6,08$) e o resultado foi observado ao longo de 10 anos. Para tentar esclarecer estas dúvidas vamos procurar relacionar com dados publicados recentemente na literatura.

A hipertrofia ventricular esquerda é considerada um fator de risco independente e confere maior probabilidade de eventos cardiovasculares e maior taxa de mortalidade seja por arritmias, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. A hipertrofia ventricular esquerda é freqüente em indivíduos com hipertensão arterial ou outras formas de doença cardíaca, e há, também, evidências de que indivíduos obesos, mesmo sem hipertensão arterial ou outra doença cardíaca têm maior probabilidade de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda. Deve-se considerar que existe relação entre obesidade e hipertensão arterial sistêmica, o que pode aumentar o risco de hipertrofia ventricular esquerda. Esses fatos sugerem que os pacientes com hipertensão arterial e/ou obesidade devem ser considerados de risco, principalmente se existir hipertrofia do ventrículo esquerdo associada. O tratamento desses pacientes deve ser rigoroso, objetivando o controle das duas situações clínicas e prevenindo o desenvolvimento de complicações³.

Estudo realizado em nosso meio mostrou que o ecocardiograma, realizado em portadores de obesidade grave assintomáticos, revelou alterações cardíacas estruturais comuns na miocardiopatia da obesidade, que podem associar-se ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita, possibilitando a identificação de pacientes sob maior risco cardiovascular⁴. Neste estudo também se observou aumento das cavidades cardíacas além de disfunção diastólica.

Estudos prévios avaliaram o efeito da obesidade na massa do VE e na função sistólica em indivíduos sadios e em pacientes com sobrecarga ventricular esquerda crônica devido a hipertensão, mas não há dados relacionando indivíduos com sobrecarga por volume subjacente. Moreira Rocha e colaboradores mensurou o impacto do sobrepeso e da obesidade na massa do VE e na função sistólica em pacientes com coexistente sobrecarga de volume do VE crônica.

A massa do VE foi maior naqueles com sobrepeso ($193,5 \pm 54,2$ g) e ainda maior naqueles indivíduos obesos ($208,4 \pm 63,6$ g) em comparação com aqueles com peso normal ($177,7 \pm 54,9$ g) ($p = 0,0001$), e estas diferenças ainda foram evidentes após ajustes para sobrecarga de VE, sexo e IMC. Embora não houvessem diferenças na fração de ejeção, a contratilidade miocárdica foi menor em indivíduos com sobrepeso ($92,6 \pm 14,8\%$) e obesos ($91,7 \pm 14,4\%$) do que naqueles com peso normal ($95,6 \pm 16,0\%$) ($p = 0,0058$). As magnitudes destes efeitos não foram diferentes daquelas encontradas em grupos controle emparelhados para idade, sexo e IMC, sugerindo interação aditiva, mais apropriadamente sinérgica, entre sobrepeso/obesidade e condições subjacentes de sobrecarga de volume. Análises multivariadas mostraram que o IMC independentemente prediz massa do VE e que o efeito negativo sobre contratilidade miocárdica do VE foi mediado pela hipertrofia do VE. Sobrepeso e obesidade estiveram associados com sobrecarga crônica do VE e piora da contratilidade miocárdica em pacientes com sobrecarga crônica subjacente do VE.

Sexo e idade influenciaram discretamente os valores ecocardiográficos. Em geral, os valores das medidas cardíacas foram maiores no sexo masculino. A espessura da parede posterior, os índices de massa corrigidos pela altura e o diâmetro diastólico foram influenciados pela idade. Os valores de percentil de 95% de septo interventricular e parede posterior do VE para homens foram 9,9 mm e 9,6 mm, respectivamente, e 9,3 mm para septo e parede posterior para mulheres⁵.

Durante a infância, a relação entre o IMC e a massa do VE é bem próxima. Com o avanço da idade, a variabilidade da massa do VE em relação ao IMC aumenta de forma marcante. Para testar a hipótese que o aumento na variabilidade na massa do VE relacionado com o avançar da idade devido a um progressivo impacto do estímulo hemodinâmico no crescimento do VE, ecocardiograma módulo M quantitativo foi obtido em 766 indivíduos com peso normal e normotensos, numa faixa de 1 dia a 85 anos (330 do sexo feminino e 373 do sexo masculino menores que 18 anos). A massa do VE esteve linearmente relacionada com a altura (multiplicador 2,7) ($r = 25.69$). A predição de valores da massa do VE foi mais acurada ao nascimento e progressivamente menos com o aumento da idade. Os autores concluíram que: 1) a influência do desenvolvimento corpóreo na massa do VE decresce após a primeira infância em função da variabilidade da carga hemodinâmica e do efeito aumentado do sexo; 2) após a adolescência, durante a fase adulta, em indivíduos normotensos, com peso normal, o impacto da carga hemodinâmica em indivíduos do sexo masculino na massa do VE é maior do que o IMC; 3) uma proporção apreciável de variabilidade na massa do VE mantém-se sem explicação nos modelos estudados. Isto podendo ser resultado de variações genotípicas e/ou erros na metodologia de mensuração⁶.

Estudo observacional foi realizado em amostra aleatória da população da cidade de Vitória, Brasil, onde houve a realização de ecocardiograma transtorácico em 295 indivíduos voluntários (61,7% mulheres), sem história pregressa de doença cardiovascular. Os diâmetros dos ventrículos, a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE, a massa e os índices de massa VE e os diâmetros da aorta e do átrio esquerdo foram avaliados por ecocardiograma unidimensional. As medidas foram descritas por média e desvio padrão, por percentis, com intervalo de confiança de 95%.

Os valores do percentil de 95% do septo interventricular e da parede posterior e, conseqüentemente, de massa ventricular esquerda absoluta e indexada encontrados em nosso estudo na população de Vitória são inferiores aos valores encontrados em estudos prévios. Nesse aspecto, os resultados deste estudo serão úteis como referência, pois estão de acordo com os novos limites sugeridos na literatura para o diagnóstico ecocardiográfico de hipertrofia ventricular esquerda⁷.

Como podemos ver por estes poucos estudos ainda há alguma confusão sobre o fator idade, havendo dados mais sólidos em relação ao sobrepeso e a obesidade. Outras limitações relacionadas a este estudo são de natureza metodológica, compreendendo os seguintes itens:

- i. Somente indivíduos de raça branca;
- ii. O “n” dos dois grupos foi muito pequeno (142 x 119), podendo não ter força estatística para estabelecer uma conduta;

- iii. A metodologia adotada nos 2 períodos (1993/94 – 2003/04) foi diferente tanto para a medida da PA (coluna de mercúrio x aparelho digital) como para o aparelho de Ecocardiograma, bem como o observador, podendo tais fatos influírem de certa forma no resultado, apesar de ter se aplicado fatores de correção.

Com absoluta certeza pressão alta e hipertensão arterial não são sinônimos e fica difícil estabelecer quando a doença “hipertensão arterial” realmente se inicia. Os estudos epidemiológicos bem como a análise de populações que não sofreram processo de “civilização” mostram de forma inequívoca que os níveis de pressão fisiológicos devam estar abaixo daqueles atualmente preconizados e este estudo em questão focaliza um aspecto que ainda não havia sido ressaltado, qual seja, a comprovação de que efeitos sobre a contratilidade e a massa do VE ocorrem mesmo em níveis pressóricos considerados “normais”. O que faltam são estudos de intervenção de longa duração que respondam a pergunta: Vale a pena iniciar medidas farmacológicas nestes casos? Do ponto de vista mecanístico parece lógico afirmar-se que sim, mas, de acordo com a Medicina Baseada em Evidências, somente os estudos de desfecho clínico podem basear uma nova conduta, fato este que nos falta atualmente.

De forma a se lançar uma reflexão este dado, extraído deste estudo, é muito significativo: no grupo de normotenso a evolução para hipertensão em 10 anos foi de 6,9%, enquanto que no grupo pré-hipertensão, no mesmo período novos casos de hipertensão foram observados em 46,8%, ou seja, 6,8 vezes mais.

¹ Trophy Study – *Julius et al* – New England of Medicine - 2006

² Beneficial Effects of Valsartan in Asymptomatic Individuals With Vascular or Cardiac Abnormalities – The DETECTIVE Pilot Study – *Daniel A. Duprez, Natalia D. Florea, Kathryn Jones, Jay N. Cohn* – JACC – Vol 50, nº 9; 2007

³ Importância da obesidade e da hipertensão arterial no desenvolvimento da hipertrofia do Ventrículo Esquerdo - *Ricardo Lopes Ferreira, Valdir Ambrósio Moisés* - Rev Bras Hipertens, Vol 7, No 2, Abril/Junho de 2000

⁴ Avaliação Ecocardiográfica em Obesos Graves Assintomáticos - *Isaura Elaine Gonçalves Moreira Rocha, Edgar Guimarães Victor, Maria Cynthia Braga, Odwaldo Barbosa e Silva, Mônica de Moraes Chaves Becker* - Arq Bras Cardiol 2007; 88(1) : 52-58

⁵ Impact of Obesity on Left Ventricular Mass and Function in Subjects With Chronic Volume Overload - *Piercarlo Ballo, Andrea Motto, Sergio Mondillo, and Sergio A. Faraguti* - OBESITY Vol. 15 No. 8 August 2007 2019

⁶ Interaction Between Body Size and Cardiac Workload Influence on Left Ventricular Mass During Body Growth and Adulthood - *Giovanni de Simone, Richard B. Devereux, Thomas R. Kimball, Gian Francesco Mureddu, Mary J. Roman, Franco Contaldo, Stephen R. Daniels* - Hypertension. 1998;31:1077-1082

⁷ Valores de Referência de Medidas Ecocardiográficas em Amostra da População Brasileira Adulta Assintomática - *Lílian Cláudia Souza Ângelo, Marcelo Luiz Campos Vieira, Sérgio Lamêgo Rodrigues, Renato Lírio Morelato, Alexandre C. Pereira, José Geraldo Mill, José Eduardo Krieger* - Arq Bras Cardiol 2007;89(3):184-190