

Regressão da hipertrofia ventricular esquerda e a terapia anti-hipertensiva

Regression of the left ventricular hypertrophy and the anti-hypertensive therapy

Rui Póvoa¹, Maria Teresa Nogueira Bombig²

RESUMO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa um fator de risco adicional e independente da hipertensão arterial. A reversão dessa hipertrofia deve ser uma meta a ser atingida no paciente hipertenso, pois a literatura acena para uma redução significativa do risco cardiovascular com a diminuição da massa cardíaca. Entretanto, ainda não existe um consenso a respeito de qual medicamento anti-hipertensivo é mais eficaz. Sabe-se que os vasodilatadores diretos tipo minoxidil e hidralazina reduzem a pressão, mas podem provocar aumentos da massa cardíaca. Contudo, todas as outras classes de anti-hipertensivos reduzem a hipertrofia e não existe diferença significativa entre os diversos medicamentos em graus de intensidade na redução. Por isso há grande polêmica de qual anti-hipertensivo mais reduz a hipertrofia, porém os dados das metanálises acenam para os agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II como os medicamentos mais eficazes.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertrofia cardíaca, reversão, fator de risco.

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy (LVH) indicates an additional and independent risk factor for arterial hypertension. The reversion of this hypertrophy must be a goal to be achieved by the elderly patient, because literature indicates a significant reduction of the cardiovascular risk with the cardiac mass. However, there is no agreement on which anti-hypertensive drug is more effective. We do know that direct vasodilators, such as minoxidil and hydralazine reduces blood pressure, but may cause elevations of the cardiac mass. However, all the other classes of anti-hypertensive drugs decrease hypertrophy and there is no significant difference between all kinds of drugs in degrees of intensity on the reduction. Therefore, the great controversy on which anti-hypertensive is the one that decreases more hypertrophy continues, although data from researches indicates that angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) as the most effective drugs.

KEYWORDS

Cardiac hypertrophy, reversion, risk factor.

A hipertensão arterial (HA) agride o coração de forma lenta, progressiva e peculiar, muitas vezes independente do controle pressórico. A hipertrofia cardíaca é uma dessas conseqüências, revelando-se um importante e independente fator de risco cardiovascular¹.

Além da sobrecarga pressórica, outros fatores participam de forma intensa no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. São aspectos étnicos, demográficos, dietéticos e principalmente neuro-humorais, tais como o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que são

Recebido: 24/3/2008 Aceito: 18/4/2008

1 Professor adjunto da disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM), chefe do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Unifesp/EPM.

2 Mestre e doutora em Cardiologia pela Unifesp/EPM, médica-assistente da disciplina de Cardiologia da Unifesp/EPM, professora de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

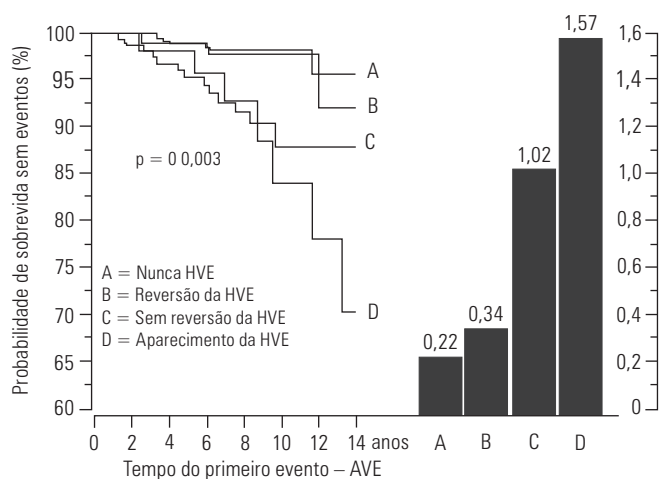
Correspondência para: Rui Póvoa. Rua Pedro de Toledo, 276, Vila Clementino – 04039-030 – São Paulo, SP.

importantes indutores da hipertrofia, levando a diversas modificações moleculares e celulares². Há hipertrofia do miócito, necrose e apoptose, proliferação e fibrose intersticial, além de degeneração do colágeno com deslizamento das fibras entre si³.

A reversão da hipertrofia cardíaca é um evento importante, porém, ainda resta alguma dúvida se haverá melhora na morbimortalidade com a reversão, além da desencadeada pela redução dos níveis pressóricos. Apesar de não existir um grande estudo para pontuar essa hipótese de forma definitiva, têm-se na literatura diversos trabalhos que acenam nessa direção, e a reversão da hipertrofia é uma meta que se deve ter como objetivo⁴.

Muiesan *et al.*, em um seguimento de dez anos, verificaram que os pacientes com reversão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) tiveram um risco relativo de 1,38 para morbidade cardiovascular em relação aos que no início do trabalho não apresentavam HVE. Naqueles que mantiveram a HVE, o risco foi de 3,52 em relação aos que a massa do ventrículo era normal⁵.

Em um estudo muito bem elaborado, Verdecchia *et al.* verificaram que nos pacientes em que houve a regressão da HVE pelo ecocardiograma, a taxa de eventos era de 1,58%, e naqueles que não apresentavam regressão da HVE, a taxa era de 6,27%. De forma interessante, essas diferenças mantinham-se significativas após a análise multivariada quando se excluía a influência das alterações da pressão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (Figura 1)⁶.



AVE = acidente vascular encefálico; HVE = hipertrofia ventricular esquerda

Modificado de Verdecchia *et al. Circulation* 1998;97:48-54.

Figura 1. Probabilidade de sobrevivência sem eventos com a reversão da hipertrofia.

Em uma metanálise de quatro estudos, incluindo 1.064 hipertensos, com a realização do ecocardiograma, no início e

no final do estudo, verificou-se que, em comparação aos que apresentavam reversão, o risco cardiovascular foi 59% menor. Entretanto, o risco cardiovascular dos hipertensos que nunca tiveram HVE era 36% menor do que daqueles que apresentavam reversão da HVE, não permitindo, assim, evidência conclusiva se a redução da HVE diminui o risco para valores semelhantes aos dos indivíduos que nunca tiveram HVE⁷.

Okin *et al.*, utilizando os critérios eletrocardiográficos de Cornell e Sokolow-Lyon, em seguimento de 9.193 pacientes hipertensos com HVE, verificaram que a diminuição do desvio-padrão nos valores considerados para diagnóstico da HVE, tanto Cornell quanto Sokolow-Lyon, apresentava redução significativa da morbimortalidade cardiovascular⁸.

No estudo LIFE, utilizando-se o ecocardiograma, com a redução de 25,3 g/m² de massa do ventrículo esquerdo (VE) (correspondente a um desvio-padrão), havia redução significativa de mortalidade e morbidade cardiovasculares⁹.

Em razão de envolvimento de fatores neuro-humorais, junto à sobrecarga hemodinâmica, entende-se por que nem sempre a retirada isolada da sobrecarga pressórica é suficiente para a reversão da hipertrofia.

A relação da redução da massa do VE e o tratamento da HA é extremamente complexa, envolvendo diversos mecanismos e variáveis, visto que em algumas situações, nas quais se reduz apreciavelmente a PA com os vasodilatadores minoxidil e hidralazina, foi verificado aumento adicional da massa cardíaca¹⁰. Essas drogas de ação direta promovem hiperatividade simpática e, dessa forma, aumento da atividade do SRAA.

Além dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), outras drogas, tais como os inibidores adrenérgicos centrais e alguns inibidores de canais de cálcio, também se mostraram eficazes em reduzir a massa cardíaca com hipertrofia⁶. Por outro lado, não é de consenso a reversão da hipertrofia com o uso de diuréticos e alguns betabloqueadores.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, além de diminuir o influxo de cálcio nas células musculares lisas das arteríolas e dos miócitos, minimizam a atividade adrenérgica e atenuam a atividade do SRAA. Em vista dessas características bioquímicas, paralelamente à sua ação vasodilatadora, possuem condições para desencadear a reversão da hipertrofia⁵. O tratamento com IECA promove a regressão da hipertrofia com modificações tanto do componente miocitário quanto do não-miocitário, promovendo redução do componente colágeno¹¹.

Várias drogas estão arroladas como redutoras da massa cardíaca hipertrofiada. Os antagonistas centrais e periféricos das catecolaminas, como a alfametildopa, a reserpina e alguns betabloqueadores mostraram-se eficazes em reduzir a massa cardíaca. No caso particular da alfametildopa, verificou-se em

estudos experimentais redução da massa miocárdica sem redução da PA¹².

Apesar de não existir na atualidade ainda um consenso sobre qual das drogas anti-hipertensivas reduz em maior intensidade a massa cardíaca no coração com hipertrofia, a maioria dos trabalhos mostra diferenças entre elas no grau de reversão da HVE quando são comparadas entre si^{13,14}.

Existem na literatura mais de 500 trabalhos avaliando a ação dos anti-hipertensivos na reversão da massa do VE. Dahlöf *et al.*, em 1992, realizando uma metanálise com 109 estudos e investigando os quatro medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados na clínica diária (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e os IECAs), verificaram graus distintos de regressão. E um IECA, o enalapril, era o melhor medicamento para reduzir a massa do VE hipertrofiado¹⁵, porém, em 1993, outro estudo (TOMHS), que durou quatro anos, desta vez prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, comparou seis intervenções terapêuticas no tratamento da HA. Neste, não foram encontradas diferenças significativas entre os fármacos quanto à redução das cifras tensionais e os níveis de lipídios plasmáticos. Contudo, o grupo que recebeu clortalidona, um diurético, foi o que apresentou maior redução da massa ventricular esquerda, mesmo quando comparado ao enalapril, sendo a diferença significativa¹⁶. Essa comparação é passível de críticas, visto que as doses de enalapril utilizadas no estudo TOMHS foram iguais ou inferiores a 5 mg.

A metanálise de 80 estudos realizada por Klingbeil *et al.*, em 2003, incluiu na análise os bloqueadores dos receptores da angiotensina e verificou-se que eram os mais eficazes em reduzir a massa do VE, ficando os diuréticos e os betabloqueadores atrás dos IECAs e antagonistas dos canais de cálcio¹⁷.

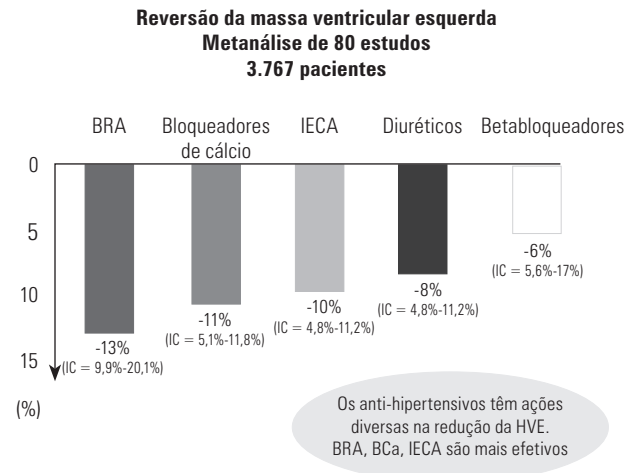
O estudo LIFE, utilizando critérios eletrocardiográficos para a hipertrofia (Sokolow-Lyon e Cornell), demonstrou que independentemente da redução da pressão arterial, a losartana desencadeava maior redução da massa ventricular esquerda quando comparada com o atenolol¹⁸.

No mesmo propósito de demonstrar que além da redução da pressão, similar entre os medicamentos utilizados nos estudos, existe outro mecanismo de ação dos medicamentos anti-hipertensivos na redução da massa, foram comparados a telmisartana e o carvedilol. Neste estudo, Galzerano *et al.* utilizaram a ressonância nuclear magnética e o ecocardiograma tridimensional, métodos mais acurados para avaliar a massa do VE, e verificaram que os dois medicamentos reduzem igualmente a pressão arterial, entretanto, a telmisartana foi mais efetiva na redução da massa ventricular esquerda (-15,7% versus -9,1%)¹⁹.

O estudo LIFE, em acompanhamento de 48 semanas de 505 hipertensos com hipertrofia cardíaca, verificou que a indapamida SR, 1,5 mg, era superior ao enalapril, 20 mg, na redução da

massa ventricular esquerda, embora a diminuição dos níveis pressóricos fosse semelhante²⁰.

O processo de reversão é tão complexo que ainda existem diferenças significativas em relação ao sexo. No estudo LIFE, as mulheres apresentaram menor intensidade da reversão pelo eletrocardiograma que os homens, independentemente das diferenças basais nos graus de hipertrofia e dos efeitos do tratamento nas modificações da pressão arterial (Figura 2)²¹.



BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; BCa: bloqueador de cálcio; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.
Kingbell AU *et al.* Am J Med 2003;115:41-6.

Figura 2. Reversão da massa ventricular esquerda de acordo com a classe dos anti-hipertensivos.

Embora não haja um consenso de qual medicamento anti-hipertensivo é mais eficaz em reduzir a massa ventricular esquerda, a literatura aponta que os efeitos são diferentes, e o mecanismo vai além da redução da pressão arterial, que é praticamente similar em todos os estudos envolvendo a redução da massa. Com classes de anti-hipertensivos de ação tão diversa e com um mecanismo de desenvolvimento da hipertrofia mais complexo ainda, é sensato aceitar que a redução da massa ventricular esquerda apresente graus de redução de maneira variada, estando esta tanto relacionada com a classe do medicamento utilizado quanto com as características do paciente em particular. Acredita-se que os aspectos demográficos e antropológicos dos pacientes tenham participação fundamental nesta polêmica de qual anti-hipertensivo é mais eficaz em reduzir a hipertrofia.

Entretanto, as evidências de que a reversão da hipertrofia leva o paciente a um risco menor nos mostram que devemos estar atentos a esse fator de risco coadjuvante e independente, que age de forma adversa no prognóstico do paciente hipertenso.

REFERÊNCIAS

1. Matsubara BB, Matsubara LS. Mecanismos de hipertrofia e fibrose na hipertensão arterial sistêmica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;13(1):92-100.
2. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102:IV40-5.
3. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Signaling pathways for cardiac hypertrophy. *Cell Signal* 1998;10:693-8.
4. Devereux RB, Wachtell K, Gerolts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.
5. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1091-5.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
7. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9.
8. Okin PM, Devereux RB, Jerns C, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
9. Devereux RB, Wachtell K, Gerolts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.
10. Chien Y, Frohlich ED. Reserval of left ventricular hypertrophy and cardiac performance. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:716-22.
11. Weber KT, Janicki JS, Pick R, et al. Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol* 1990;65:1G-7G.
12. Sen S, Tarazi RC. Regression of cardiac hypertrophy and influence of adrenergic system. *Am J Physiol* 1983;13:H97-101.
13. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:493-9.
14. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.
15. Dahlöf 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.
16. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-24.
17. Klingbeil AV, Schneider M, Mortus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
18. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. *Circulation* 2003;108:684-90.
19. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005;18:1563-9.
20. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-75.
21. Okin PM, Gerdts E, Kjeldsen SE, et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension* 2008, may 26. [Epub ahead of print]