

Reversão da hipertrofia ventricular esquerda na terapêutica da hipertensão arterial: fato ou ficção?

JOSÉ JAYME GALVÃO DE LIMA

Nesta revisão, são discutidas as possibilidades de reversão da hipertrofia ventricular esquerda associada à hipertensão arterial. São apresentados a epidemiologia e os mecanismos fisiopatológicos da hipertrofia ventricular, sua importância como fator de risco cardiovascular, o efeito do tratamento farmacológico e não-farmacológico sobre sua evolução e as conseqüências da reversão sobre a

função ventricular e sobre o prognóstico dos pacientes hipertensos.

Palavras-chave: hipertrofia ventricular esquerda, reversão da hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão arterial.

HiperAtivo 1998;3:202-5

Unidade de Hipertensão — InCor — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda é uma alteração cardíaca muito comum, sendo observada em associação com várias patologias e ocorrendo também em indivíduos que praticam algumas modalidades de exercício. Sob certas circunstâncias e limites, a hipertrofia ventricular esquerda é considerada um mecanismo adaptativo normal do músculo cardíaco frente à sobrecarga pressórica ou volumétrica. O ponto exato de transição entre a hipertrofia compensadora, adaptativa e reversível e a hipertrofia patológica, que se acompanha de dano miocárdico permanente, não é conhecido. No entanto, evidências acumuladas durante as últimas décadas indicam que a hipertrofia ventricular aumenta a morbidade e a mortalidade cardiovascular na população geral⁽¹⁾, em idosos⁽²⁾ e em portadores de hipertensão essencial⁽³⁾, hipertensão secundária⁽⁴⁾ e doença coronária aterosclerótica⁽⁵⁾. Os resultados desses e de outros estudos demonstraram que hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco cardiovascular independente. Desde então, a normalização da massa do ventrículo passou a ser um objetivo importante da terapêutica cardiovascular.

A associação entre hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão arterial essencial adquire relevância quando consideramos a alta prevalência da hipertensão na população e da hipertrofia ventricular esquerda nos indivíduos hipertensos. O surgimento de várias drogas capazes de reduzir eficazmente a pressão arterial levou à expectativa de que esses hipotensores poderiam influenciar a hipertrofia ventricular

esquerda. Finalmente, abriu-se a possibilidade de verificar se a redução da massa ventricular, induzida pela medicação, poderia ocorrer também por mecanismos independentes daquele relacionado com a redução da pressão arterial.

FISIOPATOLOGIA DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertrofia ventricular esquerda é uma complicação precoce da hipertensão arterial. É observada em 20% a 50% dos casos de hipertensão leve e moderada e em mais de 90% em hipertensos graves ou malignos⁽⁶⁾. A massa ventricular esquerda é aumentada em cerca de 20%, pela ecocardiografia, em hipertensos leves e moderados. A pressão arterial e outros fatores hemodinâmicos desempenham papel fundamental na patogenia da hipertrofia ventricular esquerda, sendo responsáveis por 66% da variabilidade da massa ventricular em hipertensos⁽⁷⁾. Estudos iniciais, utilizando medições isoladas da pressão arterial, sugeriram que a relação entre a pressão arterial e a massa ventricular era relativamente baixa, da ordem de 0,24 a 0,45⁽⁸⁾. Posteriormente, outros estudos demonstraram correlações mais elevadas utilizando medidas múltiplas da pressão arterial por meio da monitorização ambulatorial da pressão⁽⁹⁾. Fatores genéticos, raciais, idade, sexo, obesidade, alimentação rica em sal e certos fatores tróficos, notadamente as catecolaminas, a angiotensina e a aldosterona, também influenciam a massa ventricular.

O prognóstico da hipertensão arterial é agravado pela presença da hipertrofia ventricular esquerda. Os hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda sobrevivem menos que aqueles com massa ventricular normal. Os doentes com hipertrofia ventricular esquerda tendem a ter maior prevalência de lesões em órgãos-alvo, tais como rins, fundo de olho, coronárias e carótidas⁽¹⁰⁾. A hipertrofia ventricular esquerda causa três tipos principais de complicações no coração: comprometimento das funções sistólica e diastólica, diminuição da reserva coronária com conseqüentes fenômenos isquêmicos e alteração do ritmo cardíaco levando a arritmias potencialmente graves. A aterosclerose dos vasos epicárdicos, outra complicação da hipertensão arterial, contribui para agravar esses efeitos nocivos da hipertrofia.

REGRESSÃO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Já na década de 1970, estudos utilizando a eletrocardiografia demonstraram redução da massa ventricular em hipertensos tratados com as drogas disponíveis na época: tiazídicos, metildopa, hidralazina e serpasol⁽¹¹⁾. Nesses estudos, a redução da voltagem, no eletrocardiograma, correlacionou-se com a redução da pressão arterial. Esses resultados foram amplamente confirmados, no início da década seguinte, em experimentos em animais, onde, além das drogas supracitadas, foram avaliados também os efeitos do captopril, do propranolol e da clonidina^(12, 13). O advento da ecocardiografia permitiu estudos mais detalhados e precisos da regressão da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos. Foi demonstrado que a normalização da pressão arterial com várias drogas se acompanha de redução de até 20% da massa ventricular, e que esse efeito já era demonstrável poucos meses após o controle da pressão ter sido atingido⁽¹⁴⁾. Em adição aos estudos realizados com drogas hipotensoras, foi demonstrado que medidas não-farmacológicas, tais como redução de peso, restrição de sal na dieta e aumento da atividade física, resultam também na redução da massa ventricular em hipertensos⁽¹⁵⁾. A maior parte destes e de outros estudos realizados posteriormente concorda que a regressão da hipertrofia correlaciona-se com o controle da pressão arterial⁽¹⁶⁾. Outros investigadores, no entanto, não observaram relação entre controle adequado da pressão arterial e regressão da hipertrofia⁽¹⁷⁾. Resultados como esse levaram os investigadores a indagar se certos hipotensores poderiam ser menos eficazes que outros em reverter a hipertrofia ventricular esquerda, apesar de apresentar potência anti-hipertensiva similar.

EFEITOS DE HIPOTENSORES ESPECÍFICOS SOBRE A HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Numerosos estudos foram realizados para esclarecer se

drogas que atingem igual controle da pressão arterial podem influenciar de maneira diversa a massa ventricular. Secundariamente, alguns estudos tentaram também verificar os fatores responsáveis por essa possível diversidade. Infelizmente, o grande número de resultados contraditórios na literatura tem dificultado a obtenção de uma resposta definitiva para essas questões. Para remediar esse problema, autores têm recorrido a meta-análises, onde resultados de vários estudos, que utilizam métodos semelhante, são combinados e analisados em conjunto de modo a aumentar o poder estatístico da amostra. Nesta revisão nos valem de três meta-análises recentemente publicadas^(18, 19, 20). Os pacientes eram portadores de hipertensão leve ou moderada. As drogas avaliadas foram os inibidores da ECA, os inibidores de canais de cálcio, os betabloqueadores e os diuréticos tiazídicos. Os estudos, em sua maioria, foram duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo. A duração média do tratamento foi de cerca de 8 meses. As conclusões dessas análises são bastante uniformes. A pressão arterial e os índices ecocardiográficos associados com a massa do ventrículo esquerdo foram reduzidos no grupo tratado em comparação aos resultados observados no grupo placebo. A massa ventricular foi reduzida, em média, em 10% com o tratamento, enquanto a pressão arterial média foi reduzida em cerca de 15%. A redução da massa ventricular correlacionou-se com a queda da pressão arterial, com a duração do tratamento e com o grau da hipertrofia antes do tratamento. Nas três meta-análises, o grupo de drogas que causou maior redução da massa do ventrículo esquerdo foi o dos inibidores da ECA (12% a 15%), seguindo-se tiazídicos e bloqueadores de canais de cálcio (8% a 11%) e betabloqueadores, com 5% a 8%. Os inibidores da ECA, os inibidores de canais de cálcio e os betabloqueadores reduziram a massa ventricular, sobretudo pela diminuição da espessura da parede e do septo interventricular; os tiazídicos reduziram predominantemente o diâmetro do ventrículo. Acredita-se que o superior resultado obtido com os inibidores da ECA pode ser atribuído a suas ações sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Recentemente, foi demonstrado que os inibidores da ECA são também capazes de prevenir o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos leves, virgens de tratamento, com massa ventricular normal, acompanhados por 12 meses⁽²¹⁾. Esse efeito não foi observado no grupo controle tratado com bloqueador de canais de cálcio, apesar de redução similar da pressão arterial.

EFEITO DA REDUÇÃO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA SOBRE A FUNÇÃO VENTRICULAR

Embora a hipertrofia ventricular esquerda possa ser atenuada ou mesmo abolida com a medicação anti-hipertensiva, existem argumentos teóricos e experimentais sugerindo um

efeito deletério da redução da massa ventricular sobre a função do ventrículo⁽²²⁾. No que concerne a pacientes hipertensos essenciais, essas considerações parecem não se aplicar. Estudos em pacientes e em animais demonstraram que a correção da massa ventricular em hipertensos se acompanha de melhora das funções sistólica e diastólica e menor vulnerabilidade à fibrilação ventricular induzida, desde que a pressão arterial seja também controlada^(16, 23).

RELAÇÃO ENTRE CORREÇÃO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E PROGNÓSTICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Apesar das considerações e evidências apresentadas acima sobre a importância prognóstica da hipertrofia ventricular esquerda, ainda não existem dados definitivos comprovando que a normalização da massa do ventrículo esquerdo em hipertensos se acompanha de melhora do prognóstico. Isso se deve ao fato de muitas das complicações da hipertensão ocorrerem após longos períodos de exposição à doença, o que tor-

na necessário observações prolongadas dos doentes. Vários estudos prospectivos estão em andamento para esclarecer esse ponto. Resultados parciais de alguns desses estudos indicam influência positiva da regressão da hipertrofia ventricular esquerda sobre o prognóstico⁽²⁴⁻²⁶⁾.

CONCLUSÃO

A correção da hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos é um objetivo desejável e possível com os meios terapêuticos atualmente disponíveis. O controle da pressão arterial, tanto por meios farmacológicos como não-farmacológicos, é essencial para atingir esse objetivo. Naqueles indivíduos nos quais a hipertensão é controlada, algumas drogas parecem conferir benefício adicional por reduzir a massa ventricular por mecanismos independentes da redução da pressão arterial. Existem indícios de que a redução da massa ventricular diminui a morbidade e a mortalidade cardiovasculares em grau maior do que aquela determinada pelo controle isolado da pressão arterial.

Regression of the left ventricular hypertrophy induced by antihypertensive medication: fact or fiction?

JOSÉ JAYME GALVÃO DE LIMA

In this review, the possibilities and implications of the reversion of left ventricular hypertrophy associated with arterial hypertension are discussed. The epidemiology and physiopathology of the left ventricular hypertrophy are presented together with its importance as an independent cardiovascular risk factor, the effect of pharmacological and non-pharmacological treatment and the consequences of its reversion on left ventricular function and on the prognosis of hypertensive individuals.

Key words: left ventricular hypertrophy, reversion of left ventricular hypertrophy, arterial hypertension.

HiperAtivo 1998;3:202-5

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognosis implications of echocardiographically left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
2. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Congestive heart failure, coronary events and atheroembolic brain infarction in blacks and whites with systemic hypertension and with and without electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991;67:295-9.
3. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
4. Silberberg JS, Barre P, Prichard S, et al. Left ventricular hypertrophy: an independent determinant of survival in endstage renal failure. *Kidney Int* 1989;36:286-90.
5. Cooper RS, Simmons BE, Castaner A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 1990;65:441-5.
6. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998-1008.
7. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25-36.

8. Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1987;9[Suppl II]:II-53-II-60.
9. Pickering TG, Harshfield GA, Devereux RB, et al. What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertensive patients? *Hypertension* 1985;7:171-7.
10. Waeber B, Weber R, Brunner HR. Physiopathologie de l'hypertrophie ventriculaire gauche. *Arch Mal Coeur* 1995;88:9-14.
11. Dunn RA, Zenner RJ, Pipberger HV. Serial electrocardiograms in hypertensive cardiovascular disease. *Circulation* 1977;137:1125-9.
12. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Nat Acad Sci* 1982;79:3310-4.
13. Sen S, Tarazi RC. Regression of myocardial hypertrophy and influence of adrenergic system. *Am J Physiol* 1983;244:97-101.
14. Panidis IP, Kotler MN, Ren JF, et al. Development and regression of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1309-20.
15. Jennings G, Dart A, Meredith I, et al. Effects of exercise and other non-pharmacological measures on blood pressure and cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 2):S70-S74.
16. Habib GB, Mann DL, Zoghbi WA. Normalization of cardiac structure and function after regression of cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1994;128:333-43.
17. Fouad FM, Nakashima Y, Tarazi RC, et al. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyl-dopa. Lack of association with blood pressure control. *Am J Cardiol* 1982;49:795-801.
18. 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.
19. Cruickshank J, Lewis J, Moore V, et al. Reversibility of left ventricular hypertrophy of different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6:85-90.
20. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December, 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:564-9.
21. Cacciapuoti F, Capasso A, Mirra G, et al. Prevention of left ventricular hypertrophy by ACE-inhibitor, ramipril, in comparison with calcium-channel antagonist, felodipine. *Int J Cardiol* 1998;63:175-8.
22. Gault JH, Cowell JW, Braunwald E, et al. Left ventricular performance following correction of free aortic regurgitation. *Circ Res* 1970;42:773-80.
23. Rials SJ, Ying WU, Xiaoping Xu, et al. Regression of left ventricular hypertrophy with captopril restores normal left ventricular action potential duration, dispersion of refractoriness, and vulnerability to inducible ventricular fibrillation. *Circulation* 1997;96:1330-6.
24. Koren MJ, Ulin R, Laragh JH, et al. Reduction of left ventricular mass during treatment of essential hypertension is associated with improved prognosis. *Am J Hypertens* 1991;4:1A [abstract].
25. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1996;13:1091-5.
26. Verdechia ML, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.