

# Hipertrofia ventricular esquerda

Nelson Samesina, Celso Amodeo

## Resumo

Com o desenvolvimento tecnológico, principalmente na área da biologia molecular, pode-se entender melhor os intrincados mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da HVE em hipertensão arterial.

O coração é constituído basicamente de células musculares, fibras elásticas e uma quantidade variável de colágeno duro e colágeno mole. A proporcionalidade desses elementos no coração normal é determinada geneticamente. A hipertrofia das células cardíacas acontece por modificações no processo de síntese protéica através de vários estímulos hemodinâmicos e neuro-humorais. Os estímulos hemodinâmicos determinam estiramento mecânico das fibras miocárdicas, enquanto os fatores neuro-humorais (fatores ativadores de receptores alfa-1-adrenérgicos, da angiotensina II, da endotelina, dos receptores hormonais tireoideanos e

insulínicos) determinam um aumento do influxo de íons sódio, cálcio e hidrogênio para dentro da célula. Além disso, há uma ativação da síntese de proteínas G, AMPc, e desencadeamento de uma série de cascatas de eventos bioquímicos que, através de modificações nos mecanismos de transdução celular, determinam uma mensagem errada na formação de novas proteínas que determinarão a formação de um tecido miocárdico com proporcionalidade de fibras diferentes do tecido normal no que concerne a fibras elásticas, colágenos e células musculares cardíacas.

Através de estudos epidemiológicos, principalmente aqueles realizados na cidade de Framingham, EUA, sabe-se que a hipertrofia ventricular esquerda é considerada um fator de risco independente para arritmias e morte súbita.

Este artigo tem como finalidade fazer uma atualização sobre hipertrofia ventricular esquerda, abordando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, seu diagnóstico e de tratamento.

**Palavras-chave:** Hipertrofia ventricular; Hipertensão arterial; Genética; Síntese protéica; Epidemiologia cardiovascular.

Recebido: 27/08/01 – Aceito: 13/09/01

Rev Bras Hipertens 8: 316-20, 2001

## Introdução

Em seu livro *Principles and Practice of Medicine*, editado há mais de 100 anos, Sir William Osler descreveu as três fases de desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE): 1) um primeiro período de desenvolvimento da HVE; 2) uma segunda

fase de compensação completa, na qual o coração, mesmo com sua estrutura modificada, consegue manter um fluxo sanguíneo tecidual adequado às necessidades metabólicas teciduais; 3) a fase de perda da compensação completa e início do desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Sequência similar de eventos pode ser

descrita nos pacientes com hipertensão arterial primária não-tratada.

Com o desenvolvimento tecnológico, principalmente na área da biologia molecular, pôde-se entender melhor os intrincados mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da HVE na hipertensão arterial. Inicialmente, acreditava-se que a HVE seria um

### Correspondência:

Celso Amodeo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, 10º andar

CEP 04012-909 – São Paulo, SP

Tel./Fax: 5573-4797

processo de adaptação do coração perante o aumento da pós-carga. Tal afirmação não deixa de ser correta. Entretanto, sabemos hoje que não somente o efeito hemodinâmico do aumento da pressão arterial, mas também a ativação de mecanismos neuro-humorais, são os principais responsáveis pela hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial.

Estudos epidemiológicos, principalmente aqueles realizados em Framingham, EUA, mostraram que a hipertrofia ventricular esquerda é considerada fator de risco independente para arritmias e morte súbita. Assim sendo, este artigo tem como finalidade fazer uma atualização sobre hipertrofia ventricular esquerda, abordando aspectos epidemiológicos, e fisiopatológicos, além do diagnóstico e do tratamento.

## Epidemiologia

Em mais de 30 anos de seguimento de aproximadamente 5.200 pessoas na cidade de Framingham, identificou-se a prevalência de HVE pelo eletrocardiograma (ECG) relacionada com a idade dos pacientes. Na faixa etária de 49 a 54 anos, a prevalência de HVE pelo ECG é de aproximadamente 2%, número que aumenta até 10% nos indivíduos na faixa etária de 75 a 82 anos<sup>1</sup>. Através desses estudos, pode-se observar também que a identificação de HVE pelo ECG não se correlaciona com o estudo radiológico do coração. Somente 35% a 50% dos pacientes com HVE pelo ECG são identificados pelo exame de raios X de tórax. Na identificação de aumento do coração pelo exame de raios X com ECG normal, os estudos de Framingham demonstraram que apenas em 16% dos pacientes há o desenvolvimento subsequente de alterações eletrocardiográficas correspondentes a HVE. Tais observações sugerem que os achados radiográficos e eletrocardiográficos estão, provavelmente, avaliando fenômenos diferentes.

A incidência de HVE em homens é maior que em mulheres. Baseando-se no estudo de Framingham de 26 anos de seguimento, a taxa de incidência de HVE pelo ECG, em 10 anos para cada 100 pessoas, foi de 1,2 em homens com idade abaixo de 40 anos, de 3,1 em homens com idade entre 40 e 49 anos e de 10,7 naqueles com idade superior a 50 anos. Nas mulheres, os valores para as mesmas faixas etárias foram 0,3, 1,1 e 6,4, respectivamente.

O ecocardiograma é um outro método que identifica a HVE mais precocemente que o ECG. Importante salientar que o ecocardiograma tem maior sensibilidade que o ECG, além de maior especificidade. A hipertrofia ventricular esquerda, diagnosticada pelo ecocardiograma, apresenta uma prevalência de 14% e 18% entre homens e mulheres, respectivamente, na população de indivíduos da raça branca adulta estudada. Tal prevalência vai desde 6% nos indivíduos com idade abaixo de 50 anos até 31% nos homens e 67% nas mulheres com idade próxima dos 80 anos de idade. Há relatos de que a prevalência de HVE é mais elevada na população de afro-americanos quando comparada à população branca.

Do ponto de vista clínico há a necessidade de fazermos algumas importantes considerações em relação ao diagnóstico de HVE pelo ecocardiograma: trata-se de um exame que leva em conta a espessura das paredes do ventrículo esquerdo, bem como do diâmetro de sua cavidade. A determinação específica de tais medidas sofre muitas variações de acordo com o observador. É muito comum na prática clínica diária a comparação de vários ecocardiogramas realizados em momentos diferentes da evolução do seguimento médico, no qual encontramos o chamado efeito sanfona na massa ventricular esquerda determinada pelo ecocardiograma. Isso acontece

devido aos vieses existentes entre os observadores. Para solucionar esse importante erro metodológico, é sempre aconselhável que o clínico aprenda a identificar a parede livre do ventrículo esquerdo e de seu septo para, dessa forma, ter uma avaliação pessoal do comportamento da cavidade ventricular esquerda ao longo da evolução clínica do paciente. Às vezes, critérios clínicos subjetivos criteriosos de seguimento do paciente hipertenso acabam nos trazendo mais informações do que laudos ecocardiográficos realizados por ecocardiografistas diferentes com equipamentos também diferentes.

Fato bem estabelecido é a relação entre pressão arterial constantemente elevada e desenvolvimento de HVE. Por esse motivo, outro aspecto que deve ser levado em consideração, quando se aborda prevalência de HVE, é a interação entre hipertensão e envelhecimento, uma vez que este último não só agrava as alterações hipertensivas como a incidência de hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda aumentam com a idade.

## Prognóstico

A hipertrofia ventricular esquerda, por ser uma resposta à sobrecarga crônica de pressão ou de volume, está associada a um risco independente de morte em pacientes com hipertensão. Vários estudos demonstraram que a HVE aumenta o risco de doença cardíaca coronária (redução da reserva de fluxo coronário), insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral transitória, mortalidade total e morte súbita.

## Fisiopatologia

A capacidade de divisão das células cardíacas vai diminuindo progressivamente após o nascimento, podendo desaparecer por completo por volta

do terceiro ao sexto mês de vida. Após esse período os miócitos sofrem processo não mais de divisão, e sim de crescimento, fazendo com que o coração aumente de tamanho, podendo chegar a um tamanho até 20 vezes maior na idade adulta<sup>2</sup>.

O coração é constituído basicamente de células musculares, fibras elásticas e uma quantidade variável de colágeno duro e colágeno mole. A proporcionalidade desses elementos no coração normal é determinada geneticamente. A hipertrofia das células cardíacas ocorre por modificações no processo de síntese protéica através de vários estímulos hemodinâmicos e neuro-humorais. Os estímulos iniciadores da hipertrofia da célula cardíaca dependem de fatores hemodinâmicos, que determinam estiramento mecânico das fibras miocárdicas, fatores ativadores de receptores alfa-1-adrenérgicos, da angiotensina II, da endotelina, dos receptores hormonais tireoideanos e insulínicos<sup>3</sup>. O estímulo de tais receptores determina um aumento do influxo de íons sódio, cálcio e hidrogênio para dentro da célula. Além disso, há uma ativação da síntese de proteínas G, AMPc e desencadeamento de uma série de cascatas de eventos bioquímicos que, através de modificações nos mecanismos de transdução celular, determinam uma mensagem errada na formação de uma nova proteína. No caso do coração, essa interferência no código genético de síntese protéica determinará a formação de um tecido miocárdico com proporcionalidade de fibras diferentes do tecido normal no que concerne a fibras elásticas, colágenos e células musculares cardíacas. As proteínas ligadas ao DNA e as codificações pelos protooncogenes, como o c-myc, c-fos e c-jun, são as principais envolvidas no processo de hipertrofia. A reversibilidade da hipertrofia ventricular esquerda com o tratamento poderá ou não acontecer, na dependência

da vida média da proteína anômala formada<sup>4,5</sup>.

O *estresse hemodinâmico* constitui-se em um dos principais determinantes da hipertrofia cardíaca<sup>6</sup>. Apesar disso, a relação entre HVE e medida isolada da pressão arterial não é tão forte. Melhores correlações entre pressão arterial e HVE foram encontradas com a monitorização ambulatorial da pressão arterial nos pacientes sem o chamado descenso fisiológico da pressão arterial com o sono. Também existe uma melhor correlação da pressão arterial sistólica com a média das pressões arteriais durante o dia e durante o período de trabalho<sup>7</sup>.

O *sexo feminino* apresenta menor massa ventricular em relação aos aumentos de pressão arterial, fato talvez relacionado com os hormônios sexuais. A ação androgênica provoca maior ação trófica no músculo cardíaco, enquanto o estrógeno produz efeitos vasodiladores periféricos e protetores em relação ao desenvolvimento de HVE.

A *obesidade* está associada com o aumento da mortalidade cardiovascular. O perfil hemodinâmico do paciente hipertenso obeso é o de expansão de volume e aumento da pré-carga e da massa ventricular esquerda. O aspecto anatômico predominante mais freqüente nessa situação é o de hipertrofia ventricular do tipo excêntrico<sup>8</sup>.

É possível identificar quatro tipos de padrões geométricos de adaptação do ventrículo esquerdo (VE) à hipertensão, considerando o nível de massa do VE e a relação entre a espessura da parede do VE e o tamanho da câmara (espessura relativa da parede) 1. *HVE concêntrica* (aumento da massa e da espessura relativa da parede); 2. *HVE excêntrica* (aumento da massa com espessura relativa da parede normal); 3. *Remodelamento concêntrico* (aumento da espessura relativa da parede com massa normal); 4. *Geometria do VE normal*. A hi-

peretrofia concêntrica está associada com elevados níveis de pressão arterial, enquanto a hipertrofia excêntrica está associada com a obesidade e a elevada carga de volume.

Embora a *hipertensão* seja reconhecida como um forte determinante de HVE, a pressão arterial consegue explicar apenas uma magnitude limitada de variações interindividuais de massa ventricular esquerda. Além disso, a hipertrofia ventricular esquerda pode ocorrer na ausência de hipertensão e, em alguns casos, pode precedê-la<sup>8,9</sup>.

Ainda está sob investigação o papel do óxido nítrico (NO) na HVE. Atualmente existem evidências de que o NO participa no controle do crescimento hipertrófico miocárdico, uma vez que sua produção endotelial parece estar diminuída em vários tipos de circulação hemodinamicamente sobrecarregada; fatores estimulantes da produção de NO são capazes de diminuir ou modificar a extensão e a natureza da HVE em alguns modelos de crescimento miocárdico hipertrófico; a hipertensão arterial pode ser induzida pela inibição da atividade da enzima óxido nítrico sintase. Esse tipo de hipertensão está relacionado com o desenvolvimento de HVE concêntrica, fibrose miocárdica e remodelamento do ventrículo esquerdo<sup>10</sup>.

## Diagnóstico

A implicação prognóstica salienta a importância dos métodos diagnósticos. O eletrocardiograma apresenta alta especificidade em identificar pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, porém sua sensibilidade é baixa. Na tabela 1 encontram-se os principais critérios de voltagem utilizados para o diagnóstico de HVE<sup>11</sup>.

O ecocardiograma possui alta sensibilidade e também fornece importantes informações, como o padrão da geometria do ventrículo esquerdo, que

tem importância prognóstica, e a presença de disfunção diastólica, que é a alteração inicial na evolução da hipertrofia ventricular esquerda hipertensiva. Uma das primeiras alterações ecocardiográficas observadas é a inversão da onda E-A, que indica modificação na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo decorrente de alterações de relaxamento dessa câmara esquerda.

Hipertrofia septal ( $> 1$  cm) poderá ser o primeiro achado, e um aumento da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo maior que 1 cm também indica HVE. O aumento da massa ventricular esquerda sugere HVE, porém tal índice leva em conta o diâmetro da cavidade ventricular esquerda, que é diferente entre mulheres e homens (menor que  $100 \text{ g/m}^2$  e maior ou igual a  $131 \text{ g/m}^2$ , respectivamente). O volume do ventrículo esquerdo também pode variar de acordo com a variação do peso corpóreo e com o volume intravascular.

## Tratamento

O melhor tratamento da HVE é a prevenção. Nesse contexto, a redução da pressão arterial é a principal atitude a ser tomada. Para isso, todos os agentes anti-hipertensivos que não produzam taquicardia reflexa poderão ser úteis na abordagem inicial do paciente hipertenso. Após se estabelecer a re-

lação entre hipertrofia ventricular esquerda e aumento da mortalidade, em indivíduos com ou sem hipertensão arterial, iniciaram-se estudos com anti-hipertensivos em pacientes portadores de HVE.

Os resultados preliminares mostraram que a regressão da HVE reduzia as complicações cardiovasculares. Portanto, a redução da HVE tornou-se o objetivo a ser atingido em indivíduos portadores de hipertensão arterial com HVE diagnosticada pelo ecocardiograma. A partir desse momento, vários estudos foram realizados com o objetivo de identificar os melhores anti-hipertensivos para o tratamento da HVE. Os resultados comparativos de metanálises demonstraram que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) apresentaram a maior redução da massa ventricular esquerda quando comparados aos antagonistas dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e diuréticos ( $12\% \times 11\% \times 5\% \times 8\%$ , respectivamente). Além disso, verificou-se que a redução foi semelhante entre a parede posterior e septal<sup>12</sup>. Os efeitos dos novos anti-hipertensivos, como os bloqueadores dos receptores de angiotensina II –  $\text{AT}_1$ , parecem similares aos dos IECA<sup>13,14</sup>.

Cuidado especial deve ser tomado com o uso de diuréticos no intuito de prevenção de possíveis episódios de

hipocalemia e hipomagnesemia nos paciente com HVE, devido ao fato de a HVE predispor a arritmias e morte súbita. Tal fato se torna mais relevante se o paciente já estiver em uso de digitálicos.

## Conclusão

Já está bem estabelecida a associação entre desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda e aumento de mortalidade e complicações cardiovasculares. O paciente com HVE apresenta mais extra-sístoles ventriculares e arritmias complexas que são proporcionais ao aumento da massa ventricular esquerda. O mecanismo pelo qual a HVE desenvolve arritmia ainda não está totalmente esclarecido. O fenômeno de reentrada está relacionado às modificações anatômicas, como o crescimento dos miócitos e o aumento da fibrose miocárdica. O estiramento da fibra miocárdica leva ao aumento da automaticidade. A reserva de fluxo coronário diminuída e a isquemia subendocárdica contribuem para o surgimento das arritmias complexas.

Dessa forma, o diagnóstico precoce de HVE, independente do método utilizado, implica medidas a serem tomadas com o objetivo de tentar mudar o mau prognóstico inerente a essa doença. Todos os anti-hipertensivos de primeira linha mostraram variável redução da hipertrofia ventricular esquerda, sem, no entanto, até o momento, apresentar evidências definitivas de superioridade entre eles em diminuir o risco de complicações, independentemente do controle da pressão arterial. Atualmente, as recomendações de tratamento em pacientes com HVE devem ser baseadas na presença de doença cardíaca de base e condições não-cardíacas, levando em consideração que as principais classes de agentes anti-hipertensivos provavelmente reduzirão a hipertrofia ventricular esquerda.

**Tabela 1 – Critérios eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda**

Critérios de voltagem	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
$R_1 + S_{III} > 25 \text{ mm}$	10,6	100
$R aV_L > 7,5 \text{ mm}$	22,5	96,5
$R aV_L > 11 \text{ mm}$	10,6	100
$R aV_F > 20 \text{ mm}$	1,3	99,5
$S V_1 + R V_{5-6} \geq 35 \text{ mm}$	42,5	95
$V_1 - V_6$ : maior S + maior R $> 45 \text{ mm}$	45	93
$R V_{5-6} > 26 \text{ mm}$	25	98
Romhilt-Estes	60	97

## Abstract

### Left ventricular hypertrophy

With the technological development, mainly in the molecular biology field, the complex mechanisms responsible for the left ventricular hypertrophy (LVH) in arterial hypertension have been better understood.

The heart basic constitution is muscle cells, elastic fibres, and both hard and soft collagen. The proportionality between these elements in the normal heart is genetically determined. The cardiac cells hypertrophy is caused by protein synthesis modifications through several hemodynamic and neurohumoral stimulus. The hemodynamic stimulus determine the myocardial fibres mechanic distension while the neurohumoral factors (alpha(1)-adrenergic receptor activator, angiotensin II, endothelin, thyroid hormonal receptors, and insulinic factors) determine

an increase in natrium, calcium, and hydrogens ions influx into the cell. Furthermore, there is G and AMPc protein synthesis activation and a several of biochemical event cascades that, through modifications in the cellular transduction mechanisms, stipulate a wrong message throughout the proteins formation. These new proteins will settle a myocardial tissue formation with fibre proportionality distinct from the normal one, regarding the elastic fibres, collagens, and cardiac muscle cells.

By means of epidemiologic studies, principally those realized in Framingham, USA, its known the LVH is considered an independent risk factor for arrhythmia and sudden death.

This article updates about LVH, and approaches epidemiologic, physiopathologic, diagnostic and treatment aspects.

**Keywords:** Ventricular hypertrophy; Arterial hypertension; Genetics; Protein synthesis; Cardiovascular epidemiology.

Rev Bras Hipertens 8: 316-20, 2001

## Referências

- Kannel WB, Gordon T, Offit D. Left ventricular hypertrophy by ECG. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Méd* 71: 89-105, 1969.
- Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1: 1165-8, 1982.
- Benjamin EJ, Levy D. Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? *Am J Med Sci* Mar; 317(3): 168-75, 1999.
- Arnett DK. Genetic contributions to left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2(1): 50-5, 2000.
- Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy: mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation* 83: 13-25, 1991.
- Perloff JK. Development and regression of increased ventricular mass. *Am J Cardiol* 50: 605-11, 1982.
- Kannel WB. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 14(2): 83-90, 2000.
- Susic D, Frohlich ED. Hypertension and the heart. *Curr Hypertens Rep* 2(6): 565-9, 2000.
- Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns, and consequences. *Hypertens Res* 22(1): 1-9, 1999.
- Simko F, Simko J. The potencial role of nitric oxide in the hypertrophic growth of the left ventricle. *Physiol Res* 49: 37-46, 2000.
- de Luna AB. *Clinical eletrocardiography - A text book*. 2<sup>nd</sup> ed., 1998.
- Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hepertens* 11(11 Pt 1): 1394-404, 1998.
- Devereux RB. Therapeutic options in minimizing left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 139(1 Pt 2): S9-14, 2000.
- Liebson PR, Serry RD. Optimal antihypertensive therapy for prevention and treatment of left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2(3): 260-70, 2000.