

HIPERTENSÃO ARTERIAL E CORAÇÃO

ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART

Fernando Focaccia Póvoa¹

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é maior fator de risco modificável para as doenças cardiocerebrovasculares e regularmente coexiste com outras patologias como: diabetes *mellitus*, dislipidemia, doença renal crônica e tabagismo. Acumulando em torno de 10 milhões de mortes e aproximadamente 200 milhões de incapacidade ajustados pelos anos de vida a HA é o principal risco para mortes prematuras no mundo. O remodelamento ventricular se manifesta como modificações do tamanho, massa, geometria e função do coração, através de um conjunto de alterações genéticas, moleculares, neuro-humorais, celulares e intersticial. A fisiopatologia é multifatorial, envolvendo cascatas de sinalização, expressão gênica de proteínas, resposta adaptativa mediada por mecanismos neuro-hormonais e o sistema imunológico adaptativo e inato. O estiramento mecânico do miocárdico transforma os fibroblastos em miofibroblastos desenvolvendo a fibrose miocárdica com o aumento da produção de fibras de colágenos do tipo I e II. As cifras pressóricas elevadas levam a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica cujo espessamento do septo e da parede posterior se torna mais importante, sendo uma adaptação típica a um aumento da pós carga. As consequências da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) são: insuficiência cardíaca, aterosclerose, arritmias supra-ventriculares e ventriculares. A redução dos níveis pressóricos com terapia anti-hipertensiva precoce evita a HVE irreversível. A reversão da hipertrofia e a sua correlação com o tratamento anti-hipertensivo é extremamente complexa e envolve diversos mecanismos. Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina podem prevenir a insuficiência cardíaca sintomática.

Descritores: Hipertensão; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Fator de Risco.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) is a major modifiable risk factor for cardio-cerebrovascular diseases and regularly coexists with other pathologies such as diabetes mellitus, dyslipidemia, chronic kidney disease and smoking. Accumulating around 10 million deaths and approximately 200 million disability-adjusted for years of life, AH is the main risk for premature deaths worldwide. Ventricular remodeling manifests itself as changes in the size, mass, geometry and function of the heart, through a set of genetic, molecular, neurohumoral, cellular and interstitial changes. Pathophysiology is multifactorial, involving signaling cascades, protein gene expression, adaptive response mediated by neurohormonal mechanisms and the adaptive and innate immune system. The mechanical stretching of the myocardium transforms fibroblasts into myofibroblasts, developing myocardial fibrosis with increased production of type I and II collagen fibers. High pressure levels lead to concentric left ventricular hypertrophy whose septum and posterior thickening wall becomes more important, being a typical adaptation to an increase in afterload. The consequences of left ventricular hypertrophy (LVH) are heart failure, atherosclerosis, supraventricular, and ventricular arrhythmias. Reducing pressure levels with early antihypertensive therapy prevents irreversible LVH. The reversal of hypertrophy and its correlation with antihypertensive treatment is extremely complex and involves several mechanisms. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers can prevent symptomatic heart failure.

Keywords: Hypertension; Hypertrophy, Left Ventricular; Risk Factors.

INTRODUÇÃO

A exposição prolongada de cifras pressóricas elevadas causa diversas alterações na estrutura miocárdica, endotélio coronariano e o sistema de condução cardíaco. A hipertensão arterial (HA) é maior fator de risco modificável para as

doenças cardiocerebrovasculares e frequentemente coexiste com outras patologias como: diabetes *mellitus*, dislipidemia, doença renal crônica e tabagismo.¹

A HA atinge primeiramente o ventrículo esquerdo, induzindo o remodelamento cardíaco em três diferentes padrões

1. Médico do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo, Professor da Disciplina de Emergências Médicas do Centro de Ciências Médicas de Santos- UNILus

Correspondência: nandipovoa@hotmail.com

geométricos: remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo.²O remodelamento ventricular se manifesta clinicamente como modificações do tamanho, massa, geometria e função do coração, através de um conjunto de alterações genéticas, moleculares, neuro-humorais, celulares e intersticiais. Se em tempo hábil a causa for removível esse processo pode ser reversível. Permanecendo o estímulo agressivo por longo período, e quando a mudança da geometria cardíaca para compensar o estresse for insuficiente ou a sobrecarga ultrapassar a capacidade do coração de se hipertrofiar, surge um círculo vicioso dilatando as câmaras cardíacas, alteração na geometria, contratilidade e relaxamento.³

FISIOPATOLOGIA

O remodelamento ventricular em resposta a HA envolve uma interação complexa de cardiomiócitos, células endoteliais, fibroblastos e o sistema imunológico.⁴O estiramento mecânico das fibras cardíacas ativa cascatas de sinalização, realizando a expressão gênica de proteínas (actina e miosina, por exemplo) organizando-as nos sarcômeros. Em geral, o estresse na parede do ventrículo é reduzido com o aumento do tamanho do cardiomiócito pela adição de sarcômeros em paralelo, no caso de sobrecarga pressórica. No entanto, caso a sobrecarga seja volumétrica a disposição dos sarcômeros será em série.⁵Esta resposta adaptativa também é mediada por vários mecanismos neuro-humorais, envolvendo a expressão de catecolaminas, angiotensina II e fatores de crescimento de outras células cardíacas independente dos miócitos.⁶O sistema imunológico adaptativo e inato desempenha um importante papel na patogênese da HA e nas lesões de órgão-alvo.⁷ Por meio de ensaios clínicos, um desequilíbrio da imunidade adaptativa demonstrou que níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios contribuem para lesão de órgão-alvo em pacientes hipertensos.⁸O estiramento mecânico do miocárdio transforma os fibroblastos em miofibroblastos desenvolvendo a fibrose miocárdica com o aumento da produção de fibras de colágenos do tipo I e II.⁹A produção exagerada ou anormal de colágeno pelos fibroblastos decorrentes de estímulos patológicos pode enrijecer e prejudicar a dinâmica cardíaca, pois a arquitetura do miocárdio está disposta por miócitos envolvidos por uma rede fibrilar de colágeno ordenado em feixes musculares para melhor contração.⁸Existem outros mecanismos que prejudicam a função cardíaca. A isquemia relativa, mais acentuada na região subendocárdica, ocorre por diminuição relativa de capilares coronarianos, aumento da distância para difusão do oxigênio entre os vasos e os miócitos além de alterações estruturais e funcionais das arteríolas coronarianas. Com a hipóxia ocorre depleção de fosfatos, principalmente a creatina-fosfato, levando a um grande prejuízo energético.¹⁰A hipertensão de longa duração forma a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica cujo espessamento do septo e da parede posterior se torna mais importante, sendo uma adaptação típica a um aumento da pós-carga. A hipertrofia excêntrica ocorre nas fases mais avançadas da cardiopatia hipertensiva, onde além do espessamento ocorre dilatação das paredes ventricular, sendo um prenúncio de insuficiência cardíaca. Aproximadamente 13% dos pacientes apresentam a forma

remodelação concêntrica definida pelos especialistas como uma sub-forma, onde a massa ventricular está normal, apesar da parede e/ou septo espessados.¹¹A prevalência dos padrões geométricos varia de acordo com a população estudada, métodos diagnósticos e como são definidos os padrões geométricos pelas diferentes sociedades. Uma metanálise envolvendo 30 estudos, com um total de 37.700 pacientes demonstrou que a hipertrofia ventricular esquerda estava presente 36 a 41% dos pacientes hipertensos. Em pacientes diabéticos ou com HA refratária essa prevalência aumentou para 58 a 77%.¹²Os estudos de Framingham demonstraram que o peso normal do ventrículo é de 100 g/m² para mulheres e 131 g/m² para homens, contudo as recomendações do último "guideline" europeu considera os valores de normalidade inferior 95 g/m² e 115 g/m², respectivamente para mulher e o homem.¹³Com o avanço dos métodos complementares, principalmente da ecocardiografia, método mais sensível e específico que a eletrocardiografia, e estudando a população de Framingham, a prevalência de hipertrofia ventricular esquerda foi de 16% e 19% para homens e mulheres, respectivamente. Em pacientes septuagenários, a prevalência aumenta substancialmente, em torno de 33% para homens e 49% para mulheres.¹⁴A HA foi o principal risco para de mortes prematuras no ano de 2015, acumulando em torno de 10 milhões de mortes e aproximadamente 200 milhões de incapacidade ajustados pelos anos de vida. Independente do avanço do tratamento e do diagnóstico nos últimos 30 anos, a incapacidade ajustada pelos anos de vida aumentou 40% desde 1990, Cifras pressóricas sistólicas iguais ou superiores 140 mmHg são responsáveis pela maior parte da carga de mortalidade e incapacidade, e o maior número de mortes relacionadas a pressão arterial sistólica por ano; e se deve a cardiopatia isquêmica (4,9 milhões), acidente vascular encefálico hemorrágico (2,0 milhões) e o acidente vascular encefálico isquêmico (1,5 milhão).¹⁵ Desta forma há uma associação muito forte entre hipertrofia ventricular esquerda e o acidente vascular encefálico, independente dos valores da pressão arterial tanto de consultório quanto pela monitorização ambulatorial da pressão arterial.¹⁶A hipertensão raramente ocorre isoladamente, normalmente se acompanha outros fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, tabagismo, obesidade e a intolerância a glicose.¹⁷ E a hipertrofia ventricular apresenta relação causal com o aumento da íntima e da média das carótidas, disfunção endotelial, níveis de HDL-colesterol, glicemia, viscosidade sanguínea e microalbuminúria; sendo um marcador independente de aterosclerose.¹⁶

DETERMINANTES CLÍNICOS DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

A medida isolada da pressão arterial e a relação com a hipertrofia ventricular esquerda é muito baixa, no entanto a HA é o principal fator desencadeante. Em relação a pressão aferida no consultório, a utilização da MAPA foi a que melhor se correlacionou com massa do ventrículo esquerdo.¹⁸ No entanto pacientes com normotensão do avental branco apresentaram significativa relação deste fenômeno com a massa do ventrículo esquerdo.¹⁹Os pacientes que não apresentam o descenso noturno (*non-dippers*), e o aumento matutino foram os indicadores mais precisos no aumento da massa cardíaca.²⁰

Com os estudos de Framingham, observou-se não haver correlação entre senescência e a hipertrofia do ventrículo esquerdo.²¹ Porém alguns fatores colaboram com o aumento da massa tais como: aumento pressórico dentro dos limites da normalidade, resistência arterial periférica aumentada substituição dos miócitos por tecido conectivo e doenças infiltrativas.²² Devido ao aspecto hormonal, a mulher apresenta para qualquer nível pressórico massa cardíaca menor que o homem. Indivíduos afrodescendentes evoluem com maior intensidade de lesões em órgãos-alvo (insuficiência cardíaca e insuficiência renal), eventos cardiocerebrovasculares (acidente vascular encefálico e infarto do miocárdico) e morte súbita.²³

CONSEQUÊNCIAS DA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Insuficiência Cardíaca

A HA é o principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Estudos de Framingham observaram que a hipertensão precedia o surgimento da insuficiência cardíaca em 91% dos pacientes no seguimento de 20 anos.²⁴ A cardiopatia hipertensiva inclui o desenvolvimento da disfunção diastólica, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida.²⁵ A disfunção diastólica é a primeira manifestação da cardiopatia hipertensiva e afeta, aproximadamente, 27 % da população geral.²⁶ Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção diastólica são obesidade, hipertensão, diabetes e insuficiência renal.²⁷ Atualmente, a disfunção diastólica refere-se a anormalidades no enchimento diastólico, distensibilidade ou o relaxamento do ventrículo esquerdo, e muitos pacientes apresentam-se assintomáticos mesmo com alterações nos parâmetros diastólicos ao ecocardiograma.²⁸ Caso o paciente evolua com sintomas de dispneia, intolerância ao esforço e retenção volêmica, o paciente é classificado com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada desde que a função sistólica esteja preservada. A hipertrofia ventricular esquerda é um achado comum nos pacientes com o aumento progressivo da pressão arterial, podendo estar presente antes mesmo do diagnóstico de HA. A hipertrofia ventricular esquerda pode ser definida como um aumento da massa do ventrículo esquerdo e geralmente é causada pelo aumento da espessura da parede, secundária a um aumento crônico da pós-carga. Inicialmente a pressão provoca um espessamento concêntrico das paredes do ventrículo esquerdo com as cavidades normais ou levemente diminuídas. Com a progressão da hipertensão, a cavidade do ventrículo esquerdo começa a se dilatar causando a hipertrofia excêntrica.²⁷ O desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda patológica está associado com o aumento da fibrose intersticial, causando aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e aumento da pressão de enchimento.²⁹ Pacientes que não apresentam descenso noturno (*non-dippers*) apresenta maior incidência de hipertrofia ventricular esquerda.³⁰ As principais causas de insuficiência cardíaca são doença arterial coronariana e hipertensão. Diferenças raciais, idosos, mulheres, obesos e hipertensos apresentam uma razão de chances maior de apresentar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (> 50%) que pode progredir para fração

de ejeção reduzida, porém não é comum, a menos que um fator intervenha, como um evento isquêmico.³¹ Com a evolução da disfunção diastólica pode desenvolver a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O primeiro episódio de insuficiência cardíaca pode ser desencadeado por um aumento no volume ou na pressão intravascular; utilizando medições contínuas de pressões de enchimento intracardíacas, mostram que o aumento significativo da pressão diastólica precede, em até duas semanas, a descompensação aguda.³² O aumento crônico da pós-carga causando disfunção diastólica e hipertrofia ventricular esquerda é o mecanismo mais aceito no desenvolvimento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Associado com obesidade e resistência insulínica, a hipertensão, cronicamente, eleva as alterações cardíacas e aumentando a incidência de insuficiência cardíaca.³³

Arritmias

A gênese das arritmias está implicada em diversos mecanismos arritmogênicos, mecanismos de reentrada, miócitos alargados, discos intercalares múltiplos e pequenas áreas de fibrose além de fatores anatômicos. O estiramento das células miocitárias levam o aumento do automatismo, representando os fatores mecânicos responsáveis pelas arritmias. O aumento da massa do ventrículo, reserva coronariana diminuída, isquemia subendocárdica, contribuem para o aparecimento de arritmias.³⁴ A hipertrofia ventricular esquerda aumenta a incidência de arritmias cardíacas. Estudos retrospectivos em pacientes hipertensos não tratados demonstraram que a cada desvio no aumento da massa ventricular associou-se a 20% no aumento do risco de fibrilação atrial, além de progressão de pacientes com fibrilação atrial paroxística para persistente ou permanente.³⁵ Arritmias supra ventriculares e ventriculares são encontradas em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. Grande metanálise envolvendo 27.141 pacientes revelou chance de 2,8 vezes maior de desenvolver taquicardia ou fibrilação ventricular e 3,4 vezes maior de taquicardia supraventricular na presença de hipertrofia ventricular esquerda.³⁶ Para cada 1 mm de aumento de espessura do septo interventricular ou parede posterior há um aumento de 2 a 3 vezes a ocorrência de ectopias ventriculares.³⁷

Aterosclerose

Em pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular esquerda a incidência de infarto agudo do miocárdio aumenta em 6 a 8 vezes.³⁸ A gênese do ateroma está intimamente ligada a hipertensão arterial, logo a aterosclerose coronariana está mais prevalente nos grupos que apresentam hipertrofia do ventrículo esquerdo e estes pacientes apresentam uma redução da reserva coronária quanto maior for a massa cardíaca.³⁹ Em uma análise de regressão linear multivariável, e uma base populacional de 2.633 pacientes, a massa do ventrículo esquerdo estava proporcionalmente associada com escore de cálcio coronariano.⁴⁰ Estudos observacionais retrospectivos envolvendo pacientes com síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST, cuja reperfusão do fluxo coronariano foi através de angioplastia, demonstraram importante correlação da hipertrofia ventricular esquerda e o aumento do risco de morte por todas as causas, além de que a hipertrofia severa esteve associado ao risco, ainda maior, de mortalidade.⁴¹

Tratamento

Todas as drogas anti-hipertensivas são efetivas em reduzir os níveis pressóricos com eficácia e semelhança; e paralelamente, diminuíram a insuficiência renal, insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral. Contudo a redução da doença arterial coronariana não foi tão bem demonstrada nos estudos.^{42,43} Investigadores do estudo de Framingham demonstraram melhora significativa da morbidade com a regressão da hipertrofia ventricular esquerda vista no eletrocardiograma ao longo do tempo, e pacientes com aumento da voltagem do QRS apresentavam risco cardiovascular duplicado em relação aos que apresentavam regressão dos critérios de hipertrofia ventricular esquerda.⁴⁴ A regressão na massa do ventrículo esquerdo com terapia anti-hipertensiva varia significativamente da população estudada. Os principais preditores de hipertrofia ventricular esquerda persistente ou falha na regressão da massa são: idade avançada, obesidade central, índice de massa corporal aumentada, doença renal crônica, controle inapropriado da pressão arterial e tempo prolongado de hipertensão.

Portanto, para evitar a hipertrofia ventricular esquerda irreversível é necessária a terapia anti-hipertensiva precocemente, e manejo dos demais fatores de riscos cardiovasculares como controle da diabetes e obesidade.⁴⁵ O colégio europeu de cardiologia recomenda que todos os pacientes com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda sejam tratados com inibidores do sistema renina angiotensina, além de bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos tiazídico, com uma meta de pressão sistólica de 120-130 mmHg.⁴⁶ Uma metanálise avaliando o tratamento anti-hipertensivo com diuréticos tiazídicos, inibidores do sistema angiotensina renina aldosterona foram eficazes na prevenção de insuficiência cardíaca aguda nova.⁴⁷ Resultados do estudo ALLHAT, estudando o papel da clortalidona, lisinopril e amlodipina na prevenção da insuficiência cardíaca, demonstraram que os bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e betabloqueadores eram significativamente

inferiores aos diuréticos. Durante o primeiro ano de tratamento, houve uma maior taxa de insuficiência cardíaca com amlodipina e lisinopril contra a clortalidona, contudo após um ano de tratamento, o risco continuou a diminuir em pacientes recebendo o diurético tiazídico comparado com amlodipina, porém o uso prolongado do inibidor da enzima de conversão de angiotensina demonstrou semelhança efetividade.^{48,49} Pelo fato da inexistência de grandes estudos envolvendo hidroclorotiazida; a clortalidona é o tiazídico preferencial, pelo fato de reduzir insuficiência cardíaca e doença cerebrovascular. Em pacientes com insuficiência cardíaca estágio B (pacientes com disfunção ventricular, porém assintomáticos), os betas bloqueadores podem reverter o remodelamento e melhorar a função do ventrículo esquerdo.⁵⁰

A reversão da hipertrofia e a sua correlação com o tratamento anti-hipertensivo é extremamente complexa e envolve diversos mecanismos, visto que em algumas situações onde ocorre queda da pressão arterial com vasodilatador minoxidil e hidralazina, foi verificado o aumento adicional da massa cardíaca.⁵¹ Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina podem prevenir a insuficiência cardíaca sintomática. Contudo o saculbitril/valsartana aprovado exclusivamente para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, vem apresentando resultados promissores na redução da pressão arterial em pacientes com insuficiência cardíaca. Comparado apenas com o valsartana, a combinação com saculbitril mostrou uma maior redução pressão sistólica e diastólica.⁵² Klingheil et al., verificaram a superioridade dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II sobre os diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os antagonistas dos canais de cálcio, na redução da massa do ventrículo esquerdo.⁵³ Por fim, não há um consenso sobre qual droga de escolha para reduzir a hipertrofia, contudo há evidências que a reversão da hipertrofia ventricular reduz desfechos cardiovasculares maiores, sendo sensato a sua prevenção e o tratamento, junto com os demais fatores de risco.

REFERÊNCIAS

- Egan BM, Li J, Hutchison FN et al. Hypertension in the United States, 1999 To 2012. *Circulation*. 2014;130(19):1692-9.
- Ganau A, Devereux RB, Roman NJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.
- Pontes MR, Leães PE. Remodelamento ventricular: dos mecanismos moleculares e celulares ao tratamento. *Rev Soc Cardiol Do Rio Grande do Sul*. 2004;3:1-7.
- Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *physiol rev*. 1999;79(1):215-62.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the european association of cardiovascular imaging (eacvi) and the american society of echocardiography (ase). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:727-54.
- Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2015;117(1):89-98.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation*. 2015;116(6):1022-33.
- Blake CJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM, et al. Blood pressure, c-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108(24):2993-9.
- González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension toward a new view of hypertensive heart disease. *hypertension*. 2018;72(3):549-58.
- Ueyama T, Kawashima S, Sakoda Y, et al. Requirement of activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade in myocardial cell hypertrophy. *J mol cell cardiol*. 2000; 32(6):947-60.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun;19(7):1550-8.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9.
- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the framingham study. *Circulation*. 1987;75(suppl 1):i-26-i-33.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy. prevalence and risk factors. the framingham heart study. *Ann Intern Med*. 1988;108:7-16.
- Forouzanfar MH, Jiu P, Roth GA. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-182.
- Nogueira JB. Regressão da hipertrofia ventricular na hipertensão arterial. diminuirá o risco cardiovascular? *Rev Port Cardiol*. 2005;24(7-8):1007-3.

17. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM Hirsch et al. Reach registry investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
18. Milliar MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978;1:795-7.
19. Liu JE, Roman MJ, Pini R et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*. 1999;131:564-72.
20. Cuspidi C, Macca G, Sampieri I, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19:1539-45.
21. Gosse P, Desrumbeau GC, Roudant R, et al. Left ventricular mass in normotensive subjects: importance of blood pressure response to activity. *Am J Hypertens*. 1989;2:78-84.
22. Liebson PR, Grandits G, Prineas R et al: Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOHMS). *Circulation*. 1993;87:476-82.
23. Messerli FH, Garavaglia CE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1987;107:158-61.
24. Levy D, Larson M, Vasain R, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275 (20):1557-62.
25. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):543-51.
26. Kuznetsova T, Herbots I, Lopez B, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):105-12.
27. Kane GV, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856-63.
28. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1097-105.
29. Van Hoesen KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3):848-55.
30. Fagard RH, Celis H, Thijs I, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61.
31. Desai RV, Ahmed MI, Mujib M, et al. Natural history of concentric left ventricular geometry in community-dwelling older adults without heart failure during seven years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):321-4.
32. Zile MR, Bennett TD, John SM, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-41.
33. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25 pt a):2817-27.
34. Maclenahan JM, Henderson E, Morris KL, et al: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987;317(13):787-92.
35. Hennersdorf MG, Schueller PO, Steiner S, et al. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation depending on the regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Hypertension*. 2007;30(6):535-40.
36. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1049-52.
37. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. *J Hypertens*. 1990;8(suppl 7):181-6.
38. Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y. Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol*. 1982;49(8):1938-45.
39. Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol*. 1979;44:730-40.
40. Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension*. 2007;49(6):1385-91.
41. Park j, Shin J, Lee T, et al. Left ventricular hypertrophy on long-term cardiovascular outcomes in patients with st-elevation myocardial infarction. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(8):674-9.
42. Marcus O, Kjelsberg. Multiple risk factor intervention trial research group: baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol*. 1985;55:1-15.
43. Leren P, Helgeland A. Oslo hypertension study. *Drugs*. 1986;31(suppl 1):41-5.
44. Levy D, Salomon M, D'agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(4 i):1786-1793.
45. Simone G, Devereux RB, Izzo R, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):1-8.
46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension - the task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european society of hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
47. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):384-94.
48. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation*. 2006;113(18):2201-10.
49. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison 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(3):698-706.
50. Colucci WS, Kolia TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the reversal of ventricular remodeling with topol-xl (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116(1):49-56.
51. Chien Y, Frohlich ED. Reversal of left ventricular hypertrophy and cardiac performance. *Curr Opin Cardiol*. 1991;6:716-23.
52. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1967-73.
53. 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.