

A hipertrofia cardíaca na hipertensão arterial sistêmica: mecanismo compensatório e desencadeante de insuficiência cardíaca

Benedito Carlos Maciel

Resumo

A insuficiência cardíaca pode ocorrer na história natural de pacientes com hipertensão, como resultado da atuação de um amplo conjunto de mecanismos adaptativos desencadeados pelo aumento persistente da pós-carga ventricular, resultando em disfunção diastólica ou sistólica. Sua ocorrência tem um impacto clínico substancial, uma

vez que a mortalidade anual de pacientes com insuficiência cardíaca dependente exclusivamente de disfunção diastólica varia entre 9% e 28%, o que corresponde, aproximadamente, à metade da mortalidade atribuível à insuficiência cardíaca sistólica. A doppler ecocardiografia constitui a técnica diagnóstica não-invasiva que reúne melhores qualificações para identificar o envolvimento cardíaco em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

Palavras-chave: Hipertensão; Ecocardiografia; Insuficiência cardíaca; Disfunção sistólica; Disfunção diastólica.

Recebido: 01/10/01 – Aceito: 26/11/01

Rev Bras Hipertens 8: 409-13, 2001

Aspectos epidemiológicos

A hipertensão arterial sistêmica constitui-se em um fator de risco importante para mortalidade e morbidade cardiovascular. Um conjunto bastante consistente de evidências epidemiológicas¹⁻³ indica que a hipertensão representa a causa mais freqüente de insuficiência cardíaca. Em um amplo estudo, que acompanhou mais de 5 mil pacientes durante 14 anos, a hipertensão foi o mais importante fator de risco isolado para o desenvolvimento de insuficiên-

cia cardíaca, sendo associada a 39% do risco atribuível no homem e 59% na mulher⁴, determinando, comparativamente a uma população de indivíduos normotensos, um risco relativo duas vezes maior no homem e três vezes maior na mulher⁴. Ao mesmo tempo, existem evidências inequívocas de que a ocorrência de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial sistêmica representa um preditor de risco para eventos cardiovasculares, independentemente dos níveis de pressão arterial e da idade⁵⁻⁷.

A importância clínica do problema pode ser dimensionada quando se considera que, nos Estados Unidos, a hipertensão arterial sistêmica é responsável por 42% de todos os atendimentos ambulatoriais clínicos, enquanto a cardiopatia hipertensiva responde por mais 5% dos atendimentos⁸. Além disso, estudos relativos à história natural dessa condição clínica indicam que, pelo menos, 50% dos pacientes hipertensos não-tratados desenvolvem insuficiência cardíaca³. Esses números tornam-se ainda mais relevantes quando se leva em conta que apenas 29%

Correspondência:

Benedito Carlos Maciel
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Campus Universitário – Monte Alegre
CEP 14048-900 – Ribeirão Preto, SP
Divisão de Cardiologia – Hospital das Clínicas

dos pacientes com hipertensão arterial, nos Estados Unidos, estão conscientes dessa condição e são adequadamente tratados⁹.

Aspectos fisiopatológicos

A sobrecarga mecânica imposta cronicamente ao coração pela hipertensão arterial sistêmica determina uma adaptação miocárdica que resulta em aumento da massa ventricular. Esse aumento persistente da pós-carga ventricular determina expansão da massa mitocondrial, multiplicação em paralelo do número de miofibrilas, com conseqüente aumento da espessura individual dos miócitos, aumento de deposição da matriz extracelular e redução do estresse parietal, tal como previsto na lei de Laplace^{8,10}. Essas alterações poderiam, presumivelmente, disponibilizar uma maior oferta de fosfatos de alta energia para suprir as necessidades da célula hipertrofiada, enquanto o aumento da espessura da parede ventricular manteria o estresse sistólico dentro de limites normais. Enquanto, por um lado, esses mecanismos adaptativos tendem a manter e preservar a função sistólica global do coração, pelo menos durante uma fase da história natural da doença, ao mesmo tempo é possível documentar uma redução na contratilidade de fibras miocárdicas isoladas, denotando alterações na expressão gênica de proteínas contráteis^{8,11}.

Concomitantemente, são ativados mecanismos adaptativos neuro-humorais que resultam em aumento da estimulação adrenérgica do coração, com efeitos sobre a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, bem como em ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em expansão de volume e aumento da sobrecarga imposta ao coração^{8,11}. Esses sistemas apresentam elevado grau de interação, de modo que a ativação de um deles

resulta na estimulação do outro. Em conjunto, esses mecanismos (Figura 1) promovem estabilidade funcional do miocárdio durante um certo período de tempo. Entretanto, na dependência da magnitude de sua estimulação, eles apresentam efeitos secundários que, a longo prazo, se mostram extremamente adversos. O aumento excessivo da pós-carga ventricular decorrente da vasoconstricção periférica, bem como a elevação da frequência cardíaca, promovem aumento do consumo de oxigênio miocárdico e do trabalho cardíaco, além de contribuir para redução do fluxo sanguíneo miocárdico. Os efeitos tóxicos das catecolaminas sobre o coração aumentam o risco de arritmias cardíacas e de morte súbita^{8,11}.

O fluxo coronariano em condições de repouso pode ser normal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, mesmo na presença de intensa hipertrofia ventricular esquerda¹². Não obstante, documenta-se uma importante elevação da resistência vascular sistêmica total, que é compartilhada pela circulação coronariana. Assim, quando o fluxo coronariano é medido em condições de estimulação fisiológica ou farmacológica determinante de vasodilatação coronariana máxima, verifica-se que a reserva de fluxo coronariano está reduzida significativamente em pacientes

hipertensos^{13,14}. Admite-se que esse seja o mecanismo básico que determina a ocorrência de isquemia silenciosa e de angina microvascular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica¹², particularmente quando não se documenta uma lesão obstrutiva em artérias coronárias epicárdicas.

Mais recentemente, tem sido documentado, tanto experimental como clinicamente, que a disfunção endotelial contribui significativamente para a doença vascular associada à hipertensão¹². A síntese de óxido nítrico e de seu precursor, a L-arginina, pelo endotélio vascular coronariano e pelo endotélio dos miócitos, encontra-se reduzida em hipertensos¹⁵. Como mecanismos subjacentes, têm-se acumulado indícios de que exista um defeito no gene da óxido nítrico sintetase, bem como aumento da participação localizada do sistema renina-angiotensina ou redução da atividade do sistema bradicinina-cinina¹². Em conjunto, esses mecanismos atuam no sentido de prejudicar ainda mais a hemodinâmica intracoronariana e, conseqüentemente, a reserva de fluxo coronariano.

Outros elementos fisiopatológicos adicionais importantes associados à hipertrofia ventricular que ocorre na hipertensão arterial sistêmica são a deposição de colágeno e a fibrose ven-

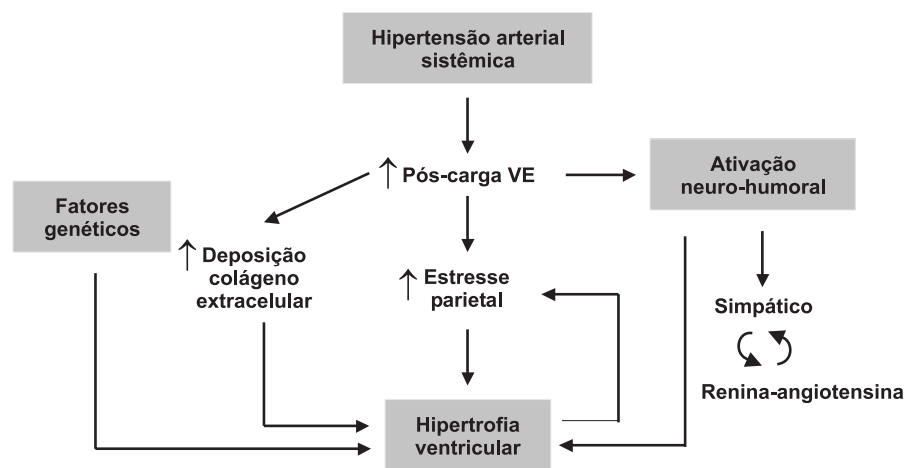


Figura 1 – Mecanismos adaptativos à hipertensão arterial sistêmica.

tricular¹⁶, fatores que concorrem no sentido de piorar o desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo e que, desse modo, influenciam o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes hipertensos. A participação desses mecanismos pode ser incrementada por fatores extrínsecos como a ingestão excessiva de sal da dieta¹².

Em conjunto, esses mecanismos adaptativos (Figura 2) à excessiva sobrecarga mecânica imposta ao coração acabam, a longo prazo, determinando efeitos deletérios que culminam em disfunção sistólica ventricular esquerda e manifestações de insuficiência cardíaca. A deterioração da função sistólica ventricular na hipertensão pode, em parte, estar associada também à ocorrência de destruição celular por necrose ou apoptose¹⁷, ainda que a importância clínica desse mecanismo não esteja ainda estabelecida. Mais recentemente, contudo, vem sendo reconhecida a importância da disfunção diastólica, que ocorre precocemente na história natural da hipertensão arterial, como causa de insuficiência cardíaca em hipertensos¹². A redução

da complacência ventricular esquerda, mecanismo básico da restrição ao enchimento ventricular, é determinada pela magnitude da hipertrofia, bem como pelo grau de deposição de colágeno na parede vascular e no endocárdio ventricular. Adicionalmente, ela pode também ser influenciada pelo aumento da resistência vascular coronariana e pela reduzida reserva coronariana¹⁸. A importância clínica da disfunção diastólica não pode ser minimizada, especialmente quando se considera que entre 30% e 50% dos pacientes em insuficiência cardíaca apresentam fração de ejeção normal ou quase normal¹⁹.

Em síntese, a insuficiência cardíaca pode ocorrer na história natural de pacientes com hipertensão, como resultado da atuação de um amplo conjunto de mecanismos adaptativos desencadeados pelo aumento persistente da pós-carga ventricular, resultando em disfunção diastólica ou sistólica. Sua ocorrência tem um impacto clínico substancial, uma vez que a mortalidade anual de pacientes com insuficiência cardíaca dependente exclusivamente de disfunção diastólica varia entre 9% e 28%, o que corres-

ponde, aproximadamente, à metade da mortalidade atribuível à insuficiência cardíaca sistólica²⁰⁻²¹.

Aspectos diagnósticos

A identificação da ocorrência de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial sistêmica é componente fundamental da abordagem clínica desses pacientes. Do mesmo modo, é fundamental a caracterização clínica do grau de envolvimento ventricular, expresso pela avaliação das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A doppler ecocardiografia constitui a técnica diagnóstica não-invasiva que reúne melhores qualificações para identificar o envolvimento cardíaco em pacientes com hipertensão arterial sistêmica²². Essa metodologia permite: 1) identificar e quantificar a hipertrofia ventricular, com base na medida da espessura das paredes ventriculares e da massa ventricular; 2) caracterizar o padrão geométrico ventricular, a partir da relação entre a massa ventricular e a espessura relativa das paredes; 3) avaliar a função sistólica ventricular, utilizando diferentes índices de desempenho sistólico e 4) avaliar a função diastólica ventricular, com base na análise das velocidades de enchimento ventricular, do fluxo em veias pulmonares ou na mobilidade do anel valvar mitral.

A avaliação quantitativa da massa ventricular esquerda, estimada pela ecocardiografia, quando cotejada com a espessura relativa da parede ventricular ($2 \times$ espessura diastólica da parede posterior do VE/dimensão diastólica do VE), permite caracterizar três tipos de padrão geométrico ventricular anormais (Figura 3) em pacientes hipertensos²³: a) hipertrofia concêntrica (aumento da massa do VE associada a aumento da espessura relativa da parede ventricular); b) hi-

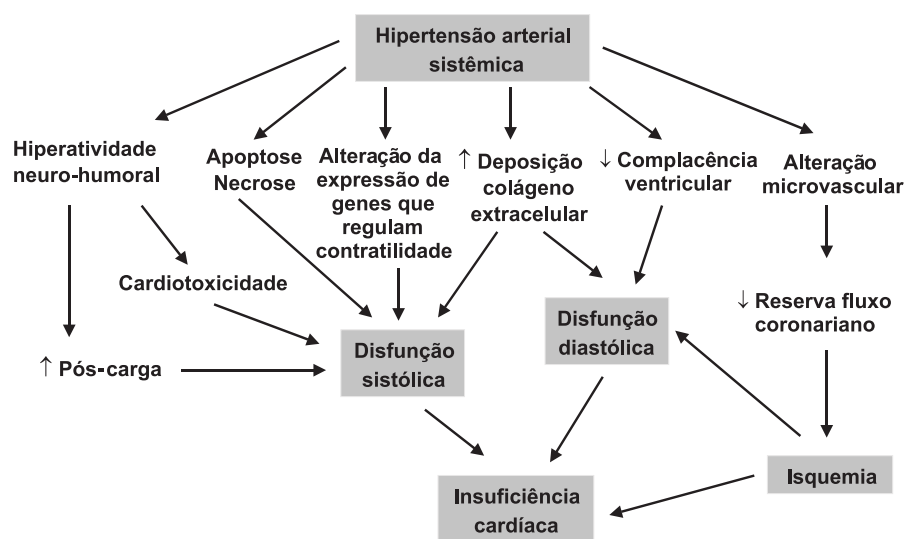


Figura 2 – Mecanismos desencadeantes de insuficiência cardíaca no paciente hipertenso.

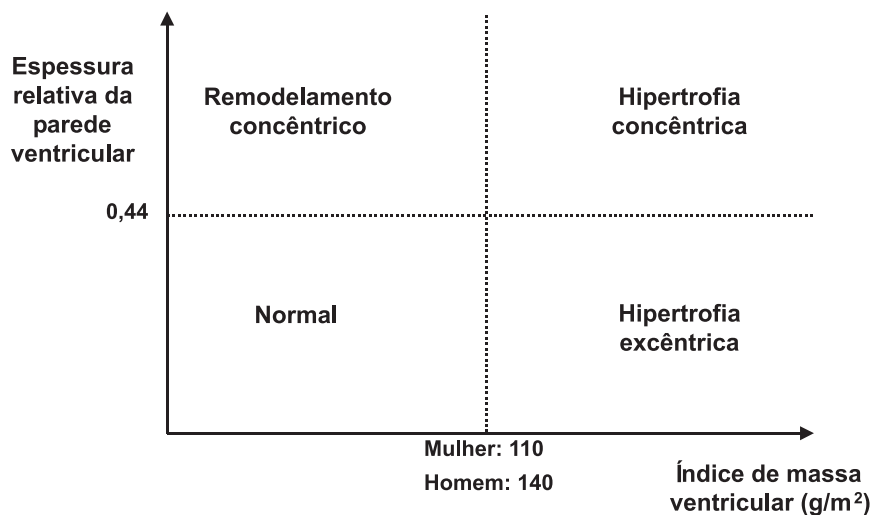


Figura 3 – Padrão geométrico ventricular esquerdo em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

peretrofia excêntrica (aumento da massa do VE em associação a espessura relativa de parede ventricular normal) e c) remodelamento concêntrico (massa ventricular esquerda normal associada a aumento da espessura relativa da parede ventricular). Todas essas formas de adaptação ventricular podem ocorrer em pacientes hipertensos e, de algum modo, expressam diferentes formas de sobrecarga hemodinâmica²³. Assim, pacientes com hipertrofia concêntrica, que

inclusive parecem apresentar pior prognóstico a longo prazo⁶, geralmente apresentam níveis mais elevados e resistência vascular sistêmica enquanto mantêm o débito cardíaco normal. Naqueles com hipertrofia excêntrica, documenta-se resistência vascular sistêmica normal ou reduzida em associação a volume sanguíneo e débito cardíaco elevados. Por outro lado, em pacientes com padrão de remodelamento concêntrico, associam-se resistência vascular periférica

elevada e níveis reduzidos de volemia e débito cardíaco. Em diferentes estudos relatados na literatura, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, documenta-se padrão geométrico ventricular normal entre 52% e 76% dos pacientes, enquanto 8% a 11,5% mostram hipertrofia concêntrica, 8% a 27% apresentam hipertrofia excêntrica e 8% a 13,4% mostram o padrão de remodelamento concêntrico do ventrículo²²⁻²⁴. A caracterização desse padrão geométrico ventricular aliada à quantificação da função sistólica ventricular esquerda, do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica, obtidos por meio da doppler ecocardiografia, tornam possível estabelecer o perfil hemodinâmico de cada paciente hipertenso. A partir dessas informações, seria possível vislumbrar implicações para a indicação de tratamento farmacológico nesses pacientes. Infelizmente, até o presente, estudos clínicos envolvendo terapêutica farmacológica não têm considerado adequadamente esses fatores, de modo que a avaliação da efetiva importância da caracterização geométrica ventricular na indicação terapêutica permanece por ser estabelecida²⁵.

Abstract

The cardiac hypertrophy in systemic arterial hypertension: compensatory and heart failure triggering mechanism

Heart failure may occur in the natural history of systemic arterial hypertension as a consequence of a number of adaptative mechanisms elicited by a persistent

increase left ventricular afterload, causing systolic or diastolic dysfunction. Diastolic heart failure is associated to 9% 28% annual mortality, while the mortality related to systolic heart failure is approximately twice that rate. Doppler echocardiography is the most adequate non-invasive diagnostic technique to identify cardiac involvement in patients with systemic arterial hypertension.

Keywords: Hypertension; Echocardiography; Heart failure; Diastolic dysfunction; Systolic dysfunction.

Rev Bras Hipertens 8: 409-13, 2001

Referências

1. McKee PA, Castelli WP, McNamara OM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 285: 1441-46, 1971.
2. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 156: 1789-96, 1996.
3. Himmelmann A. Hypertension: an important precursor of heart failure. 1: *Blood Press* 8(5-6): 253-60, 1999.
4. Levy D, Larson MG, Ramachandran SV, Kannel W, Kalon KL, Ho MD. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275: 1557-62, 1996.
5. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 105: 173-8, 1986.
6. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 114: 345-52, 1991.
7. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1561-66, 1990.
8. Bristow MR. Mechanisms of development of heart failure in the hypertensive patient. *Cardiology* 92(suppl 1): 3-6, 1999.
9. Burt VL, Culter JA, Higgins M et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 26: 60-9, 1995. [Erratum, *Hypertension* 27: 1192, 1996.]
10. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological Reviews* 79(1): 215-27, 1999.
11. Collucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libery P. 6th edition, pg. 503.
12. Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 34(part 2): 782-9, 1999.
13. Kozáková M, Galetta F, Gregorini L, Bigalli G, Franzoni F, Giusti C, Palombo C. Coronary vasodilator capacity and epicardial vessel remodeling in physiological and hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 36: 343-9, 2000.
14. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 88: 993-1003, 1993.
15. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 92: 652-62, 1993.
16. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens* 16: 1031-41, 1998.
17. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. In: Mechanisms of Disease. Franklin H. Epstein. *The New England Journal of Medicine* 341(17): 1276-83, 1999.
18. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 96: 4065-82, 1997.
19. Vasan RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure – No time to relax. *The New England Journal of Medicine* 344(1): 56-9, 2001.
20. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 33: 1948-55, 1999.
21. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 79: 216-9, 1997.
22. Maciel BC. O Doppler ecocardiograma na hipertensão arterial sistêmica. *HiperAtivo* 1: 30-6, 1996.
23. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba OS. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 19: 1550-58, 1992.
24. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 114: 345-52, 1991.
25. Dunn FG, Pringle SD. Echocardiography in arterial hypertension: When, why and how? *J Hypertens* 12: 1137-8, 1994.