

Mecanismos etiopatogénicos da hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial

Alice Maria Teixeira das Neves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Luís Carlos Bronze dos Santos Carvalho

maio de 2020

Dedicatória

À minha avó Rita, o meu maior exemplo de força e determinação.

Agradecimentos

À cidade da Covilhã, que me acolheu de corpo e alma e se tornou a minha casa ao longo destes seis anos.

Ao meu orientador, o Professor Dr. Luís Bronze, pela sua disponibilidade, esforço e paciência na orientação deste trabalho.

À minha família, por todos os sacrifícios e todo o suporte prestados durante o meu percurso.

Aos meus amigos, em todas as partes do mundo em que possam estar, por estarem presentes nas aventuras, nas desventuras, nos bons e nos maus momentos. Aos amigos que fiz na Covilhã em particular, por serem uma parte tão importante do que esta cidade veio a representar na minha vida.

Ao meu amigo e futuro colega Mickael Henriques, pelas inúmeras vezes em que me estendeu a mão e apoiou.

Resumo

A hipertensão arterial é uma das patologias crônicas mais prevalentes a nível mundial, afetando cerca de 1 bilhão de indivíduos. Constitui o mais notável fator de risco de doença cardiovascular e as suas complicações incluem-se entre as principais causas de morbidade e mortalidade globalmente. Compreende-se, assim, a enorme preocupação da comunidade médica no seu combate.

A hipertrofia ventricular esquerda corresponde a um aumento patológico da massa do ventrículo esquerdo. Desde há várias décadas que é conhecida a importância da hipertensão arterial na etiopatogenia da hipertrofia ventricular esquerda, ainda que só mais recentemente tenham vindo a ser descortinados os mecanismos envolvidos, muitos dos quais ainda não são totalmente compreendidos.

A hipertrofia ventricular esquerda tem vindo a ser encarada, classicamente, como uma resposta adaptativa à sobrecarga mecânica exercida no coração em consequência à elevação da pressão arterial. No entanto, várias linhas de evidência têm vindo a apontar para uma maior complexidade dos mecanismos envolvidos e a levantar dúvidas relativamente ao carácter meramente adaptativo deste fenótipo.

Com a realização desta revisão bibliográfica, através de uma extensa pesquisa e análise de artigos de revisão e estudos contidos em bases de dados científicas como a *Pubmed*, pretende-se analisar e compilar a evidência científica existente relativamente a esta temática.

Palavras-chave

Hipertrofia ventricular esquerda; hipertensão arterial; mecanismos; fisiopatologia;

Abstract

Arterial hypertension is one of the most prevalent chronic conditions worldwide, affecting an estimate of 1 billion individuals. It is the most important risk factor for cardiovascular disease and its complications are among the main causes of morbidity and mortality around the globe. Thus, the concern of the medical community towards this issue becomes understandable.

Left ventricular hypertrophy is a pathological increase in the mass of the left ventricle. The importance of hypertension in the aetiopathogenesis of left ventricular hypertrophy has been acknowledged decades ago. However, only in the last few years there has been a better understanding of the mechanisms involved, even though many of those remain poorly understood.

According to a classic paradigm, left ventricular hypertrophy has been considered an adaptive response to the mechanical overload the heart sustains in arterial hypertension. However, several lines of evidence have shown that there is a bigger complexity in the mechanisms involved, raising doubts whether this phenotype constitutes an exclusively adaptive response or not.

By performing an extensive research using review articles and studies contained in scientific databases such as Pubmed, the main purpose of this dissertation is thus to analyse and compile the existing scientific evidence regarding this theme.

Keywords

Left ventricular hypertrophy; hypertension; mechanisms; pathophysiology

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Acrónimos	xviii
1 - Introdução	1
2 - Metodologia.....	2
3 – Hipertensão arterial	3
3.1 – Definição.....	3
3.2 - Classificação	3
3.3 - Fisiopatologia.....	4
4 – Hipertrofia Ventricular Esquerda	7
4.1 - Definição.....	7
4.2 - Diagnóstico.....	7
4.2.1 - Eletrocardiograma.....	8
4.2.2 - Ecocardiografia transtorácica	9
4.2.3 – Ressonância magnética cardíaca.....	10
5 - Mecanismos etiopatogénicos da hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial	11
5.1 – Fatores moduladores	12
5.2 – Características histopatológicas	14
5.3 – Mecanismos hemodinâmicos	14
5.3.1 – Sobrecarga de pressão	14
5.3.2 – Sobrecarga de volume	19
5.4 – Mecanismos não hemodinâmicos	20
5.4.1 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	20
5.4.3 – Fatores genéticos.....	23
5.4.4 – Mecanismos inflamatórios	24
5.5 - Outros fatores implicados	26
5.5.1 - Endotelina 1	26
5.5.2 – MicroRNAs	26
5.5.3- Vitamina D	27
7 – Manifestações clínicas	31

8 - Prognóstico	32
9 – Terapêutica	34
10 – Conclusão	35
11 – Referências bibliográficas	37

Lista de Figuras

Figura 1 – Classificação da geometria do ventrículo esquerdo baseada na massa do VE e na espessura relativa da parede do VE	12
Figura 2 – Lei de Laplace	15
Figura 3 – Representação dos diversos mecanismos envolvidos na mecanotransdução nos cardiomiócitos e nos fibroblastos.....	17
Figura 4 – Efeitos da aldosterona no coração.....	21
Figura 5 – Representação da progressão da doença cardíaca hipertensiva e hipertrofia ventricular esquerda	28
Figura 6 – Interação da sobrecarga de pressão e dos múltiplos fatores moduladores na hipertrofia ventricular esquerda e na progressão da doença cardíaca hipertensiva	30

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação da HTA de acordo com as guidelines da AHA	4
Tabela 2 – Classificação da HTA de acordo com as guidelines da ESC/ESH	4
Tabela 3 – Critérios simplificados e pontos de cut-off para definição electrocardiográfica de HVE	8
Tabela 4 – Definição ecocardiográfica de HVE, geometria concêntrica e dimensões da cavidade ventricular esquerda	10

Lista de Acrónimos

AHA	American Heart Association
ARA	Antagonista do recetor da angiotensina II
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doença cardiovascular
DGS	Direção Geral de Saúde
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crónica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECG	Electrocardiograma
ESC/ESH	European Society of Cardiology/European Society of Hypertension
ETT	Ecocardiografia transtorácica
FA	Fibrilhação auricular
FHS	Framingham Heart Study
HbA1c	Hemoglobina glicada
HTA	Hipertensão arterial
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC FEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IC FER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
MEC	Matriz extracelular
NaCl	Cloreto de sódio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor 1 do ativador do plasminogénio
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SNA	Sistema nervoso autónomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
sTNF-R1	Recetor 1 do fator de necrose tumoral solúvel
TFG- β	Fator de crescimento transformante beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VE	Ventrículo esquerdo
VS	Volume sistólico
WHO	World Health Organization

1 - Introdução

A hipertensão arterial (HTA) constitui uma das patologias crónicas mais prevalentes a nível mundial, afetando cerca de 1 bilião de indivíduos no mundo e cerca de 150 milhões de indivíduos na Europa Central e de Leste. (1,2)

Em Portugal, de acordo com o estudo PHYSA realizado em 2013, a prevalência de indivíduos hipertensos é de 42,2%. (3)

A HTA é uma condição em que os vasos sanguíneos suportam cronicamente uma pressão elevada. (1) Constitui o mais notável fator de risco de doença cardiovascular e as suas complicações incluem-se entre as principais causas de morbilidade e mortalidade globalmente. (4) Por estes motivos, assim como pela sua prevalência crescente, é considerado um dos maiores problemas de saúde pública emergentes na atualidade.

A HTA duplica o risco de doença cardiovascular (DCV), incluindo doença arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal e doença arterial periférica. A doença cardíaca é a principal causa de morte nos pacientes hipertensos, resultando de adaptações funcionais e estruturais que estão na génese de patologias como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), ICC, arritmias e DAC macro e microvascular. (4)

A HVE, por sua vez, corresponde a um aumento patológico da massa do ventrículo esquerdo. (5,6) Mais frequentemente encontrada em pacientes hipertensos, é em si mesma um fator de risco para DAC, ICC, AVC e morte súbita. (4)

De acordo com o paradigma clássico, a HVE corresponde a uma resposta adaptativa do coração face a um ou mais fatores de *stress*. De entre estes, o mais significativo é a HTA, mas é também associada a outros fatores como tamanho corporal, consumo de tabaco e DM, existindo uma elevada prevalência de HVE na população diabética mesmo em indivíduos normotensos. (7,8)

Os mecanismos envolvidos na etiopatogénese da HVE são complexos. A relação entre a HTA e alterações na massa ventricular esquerda encontra-se documentada há muitos anos. No entanto, existe atualmente um melhor entendimento destes mecanismos, tendo-se assistido nos últimos anos a uma proliferação da bibliografia respeitante a este tema.

Face às alterações verificadas no paradigma da cardiopatia hipertensiva, pretende-se com este trabalho uma integração da evidência científica existente, determinando quais os mecanismos envolvidos na etiopatogenia da hipertrofia ventricular esquerda no indivíduo hipertenso.

2 - Metodologia

Na elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (www.pubmed.com) com a associação das palavras “left ventricular hypertrophy” com as palavras: “hypertension”, “arterial hypertension”, “mechanisms”, “physiopathology”, “pressure overload”, “volume overload”, “inflammation”, “sympathetic nervous system”, “genetic”, “angiotensin”, “aldosterone”, “progression”, “prognosis” e “therapeutics”.

Apenas foram incluídos na pesquisa artigos dos idiomas inglês, espanhol e português, concluindo a pesquisa a 15 de março de 2020. Foi dada preferência aos artigos publicados nos últimos 10 anos, contudo sem excluir outros menos recentes sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para a presente revisão.

3 – Hipertensão arterial

3.1 – Definição

De acordo com a World Health Organization (WHO), HTA é uma condição em que os vasos sanguíneos suportam cronicamente uma pressão elevada. Essa pressão é gerada pela força que o sangue exerce contra as paredes dos vasos sanguíneos, nomeadamente as artérias, à medida a que este é bombeado pelo coração. Quanto mais elevada a pressão, maior a força que o coração tem de gerar para bombear o sangue, aumentando a pós-carga. (1)

Clinicamente, a HTA pode ser definida como o valor de pressão arterial a partir do qual os benefícios do tratamento superam inequivocamente os riscos do mesmo.(2)

Em termos práticos, esta definição costumava aplicar-se consensualmente a partir de valores de PAS de 140 mmHg e/ou de PAD de 90 mmHg. No entanto, quer a AHA quer a ESC/ESH emitiram recentemente novas *guidelines* que abrangem importantes alterações na abordagem da HTA, incluindo na definição e classificação da mesma.

As *guidelines* emitidas pela ESC/ESH em 2018 definem HTA como valores de PAS iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou de PAD de pelo menos 90 mmHg, medidas no consultório, em duas ou mais ocasiões, de forma adequada.(2)

Para a AHA, a evidência científica mais recente sugere que os benefícios da terapêutica surgem a partir de níveis de PAS iguais ou superiores a 130 mmHg e de PAD de pelo menos 80 mmHg, sendo estes os valores que definem HTA.(7)

Em Portugal, as normas mais recentes emitidas pela DGS constam de 2011, tendo sido atualizadas em 2013 e alinham-se com os valores indicados pela ESC/ESH.(9) Nas diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cardiologia de 2017, para os países de língua portuguesa, são considerados os mesmos valores.(10)

3.2 - Classificação

Em conformidade com as alterações mencionadas, a AHA classifica a pressão arterial numa das seguintes categorias: normal, elevada, hipertensão de grau 1 e hipertensão de grau 2 (7). Esta classificação encontra-se discriminada na tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da Hipertensão Arterial. Adaptado das *guidelines* de 2017 da AHA (7)

Categoria PA	PA Sistólica		PA Diastólica
Normal	<120 mmHg	E	<80 mmHg
Elevada	120-130 mmHg	E	<80 mmHg
Hipertensão			
Grau I	130-139 mmHg	Ou	80-89 mmHg
Grau II	>140 mmHg	Ou	>90 mmHg

A ESC/ESH categoriza os valores de PA em: ótimo, normal, normal alto, hipertensão de grau I, grau II e grau III. A hipertensão sistólica isolada constitui uma entidade clínica em si mesma, sendo definida por valores de PAS > 140 mmHg e de PAD < 90 mmHg. (2) As categorias referidas encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 – Classificação da hipertensão arterial de acordo com as *guidelines* de 2018 da ESC/ESH (2)

Categoria	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	E	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal elevada	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau I	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau II	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	E	<90

3.3 - Fisiopatologia

A PA é determinada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica. Por sua vez, o débito cardíaco é definido pelo volume sistólico (VS) e a frequência cardíaca, sendo que o VS está relacionado com a contratilidade miocárdica e o tamanho do compartimento vascular. A resistência periférica é determinada pela estrutura e função vascular das pequenas artérias e arteríolas.

Vários mecanismos modulam a pressão arterial a curto e/ou a longo prazo e a sua disrupção está na origem da HTA. Esses mecanismos incluem o volume intravascular, o sistema nervoso autónomo, o sistema RAA e os mecanismos vasculares.

O papel do volume intravascular relaciona-se com a resposta do organismo à ingestão de NaCl e consequente expansão do volume vascular. A ingestão de quantidades excessivas do íon cloreto desencadeia um aumento na PA e na excreção urinária de sódio através da ativação de mecanismos neuronais, endócrinos/parácrinos e vasculares. No caso de ineficiência da natriurese, subjacente a doença renal intrínseca ou a um aumento da reabsorção tubular de sódio, a excreção de sódio realiza-se à custa de aumentos progressivamente maiores na PA.

Os reflexos e função adrenérgica são responsáveis, respetivamente, pela modulação da PA a curto e a longo prazo, esta última em combinação com fatores hormonais e associados ao volume. Os reflexos autonómicos incluem os barorreceptores nos seios carotídeos e arco aórtico, recetores cardiopulmonares, quimiorrecetores localizados nos grandes vasos e nociceptores (viscerais e cutâneos). Face a estímulos específicos desencadeiam um aumento ou diminuição da atividade simpática e consequentemente um aumento ou diminuição da PA.

A ação e concentração das catecolaminas modulam o funcionamento dos adrenorreceptores e consequentemente a PA. Concentrações mais elevadas de catecolaminas e défices na regulação dos recetores provocam uma desregulação do controlo tensional favorecendo o aparecimento de HTA. Os recetores adrenérgicos podem ser divididos em:

- α_1 – localizados nas células pós-sinápticas do músculo liso, produzem vasoconstrição. Nos rins a sua ativação aumenta a reabsorção tubular de sódio;
- α_2 - atuam como controladores de feedback negativo inibindo a libertação de epinefrina nos terminais nervosos pós ganglionares onde é sintetizada;
- β_1 – recetores miocárdicos cuja ativação aumenta o débito cardíaco;
- β_2 – a sua ativação pela epinefrina relaxa o músculo liso provocando vasodilatação

O SRAA corresponde à intervenção renal na regulação a longo prazo da PA, principalmente por meio das propriedades vasoconstritoras da angiotensina e propriedades de retenção de sódio e água da aldosterona. Uma ativação deste eixo pode ser fisiológica, nomeadamente em casos de depleção de volume ou de baixa ingestão de NaCl.

Por fim, os mecanismos vasculares determinantes da PA assentam no raio do vaso sanguíneo e complacência das artérias de resistência. Alterações estruturais, funcionais ou mecânicas que diminuam o raio dos vasos sanguíneos aumentam significativamente a resistência (que varia inversamente com a quarta potência do raio) e consequentemente a pressão arterial. O aumento de rigidez do sistema vascular e alterações endoteliais comprometendo a libertação de óxido nítrico também estão na origem da HTA.(4)

Estes mecanismos atuam muitas vezes simultaneamente. A fisiopatologia da HTA é complexa e para além dos mecanismos descritos acima, múltiplos outros fatores de risco atuam conjuntamente resultando no aparecimento das manifestações conhecidas da HTA. Estes fatores incluem, entre outros, a hipercolesterolemia, resistência insulínica, outras anormalidades no metabolismo da glicose e remodelação cardíaca.

A HTA pode ser assim compreendida como uma síndrome, em que a presença concomitante de vários fatores de risco interdependentes contribui para a morbidade e mortalidade associadas à HTA. (11)

Nas últimas décadas, múltiplos estudos demonstram que grande parte destas alterações metabólicas e tróficas precedem a elevação da PA, adquirindo um papel relevante a nível prognóstico e na orientação terapêutica. Assim, aspetos como a remodelação vascular e a HVE deixam de ser vistos exclusivamente como consequências da HTA e marcadores de DCV estabelecida, passando a ser encarados enquanto fatores de risco de DCV independentes. (11)

4 – Hipertrofia ventricular esquerda

4.1 - Definição

A HVE define-se como um aumento da dimensão dos cardiomiócitos - as células musculares que compõem o miocárdio - que por sua vez resulta no aumento da massa do ventrículo esquerdo.(6)

De uma forma prática, a nível clínico e epidemiológico é mais facilmente documentável o aumento anormal na massa do ventrículo esquerdo do que a hipertrofia dos cardiomiócitos. Assim, é mais prático definir HVE como um aumento documentado na massa ventricular esquerda.(6)

Em associação à hipertrofia dos cardiomiócitos, algumas alterações patológicas características na HVE incluem alterações na matriz extracelular, fibrose intersticial, isquémia, inflamação e apoptose, que se traduzem numa remodelagem estrutural e da condução elétrica do miocárdio. (6,12)

Estas alterações podem assim ser detetadas utilizando meios complementares de diagnóstico amplamente disponíveis como o ECG de 12 derivações e a ETT. Para além de permitirem o diagnóstico, estas técnicas poderão igualmente ter utilidade no estudo etiológico da HVE.(13)

4.2 – Diagnóstico

Pelo seu menor custo e ampla disponibilidade, o ECG de 12 derivações e a ecocardiografia e constituem as duas modalidades mais utilizadas para o diagnóstico de HVE, podendo ser também utilizada a ressonância magnética cardíaca (RMC), técnica mais sensível e específica, mas menos acessível e associada a custos mais elevados.

Clinicamente, é possível classificar subgrupos de pacientes com HVE: ECG isolada (observável apenas no ECG), HVE anatómica isolada (visualizada no ecocardiograma) e a presença concomitante de ambas as entidades. Estes subgrupos evidenciam um risco de complicações e prognóstico distintos pelo que deverão ser considerados entidades clínicas separadas. (14)

Por este motivo, cada um dos meios complementares de diagnóstico será abordado isoladamente.

4.2.1 - Eletrocardiograma

O aumento da massa ventricular esquerda e as alterações estruturais do miocárdio associadas provocam remodelagem na condução elétrica do músculo cardíaco. Estas alterações traduzem-se no ECG como mudanças na despolarização e repolarização, a nível do complexo QRS e ondas T. (12)

O princípio teórico explicativo das mudanças verificadas é que um ventrículo de maior massa gera um campo elétrico mais forte, sendo as forças resultantes observáveis em determinadas derivações como um aumento de voltagem do complexo QRS.(12)

Os critérios existentes para o diagnóstico eletrocardiográfico de HVE são controversos, existindo alguns que utilizam a voltagem do complexo QRS e outros não relacionados com a amplitude da voltagem. (12) Os critérios eletrocardiográficos simplificados contidos nas *guidelines* da ESC/ESH, os mais tipicamente utilizados para diagnosticar HVE no paciente hipertenso, encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios simplificados e pontos de *cut-off* para definição eletrocardiográfica de HVE, adaptados das *guidelines* da ESC/ESH de 2018. (2)

Critérios de voltagem eletrocardiográficos	Critérios para HVE
Critérios de Sokolow-Lyon	>35 mm
Onda R em aVL	≥11 mm
Voltagem de Cornell (S em V ₃ + R em aVL)	>28 mm (homens) >20 mm (mulheres)
Produto de duração de Cornell (Voltagem de Cornell*Duração QRS)	>2440 mm*ms

As limitações deste exame prendem-se com a reduzida sensibilidade do mesmo, dificultando a definição de critérios consensuais. Mais recentemente surgiram também dúvidas quanto à especificidade dos critérios utilizados.(12) Um dos aspetos que influencia a sensibilidade do ECG é o peso do paciente. Por outro lado, quanto maior a severidade da HTA maior a probabilidade de serem detetadas alterações eletrocardiográficas secundárias a alterações na massa ventricular. (2)

Alterações no ECG são consideradas preditores independentes de eventos cardiovasculares adversos, ou seja, HVE no ECG é um fator de risco independente para doença cardiovascular, facultando importantes informações relativamente ao prognóstico independentemente da massa do ventrículo esquerdo. (2,12)

Assim, apesar da sua reduzida sensibilidade, considera-se que o ECG deve fazer parte do exame de rotina de todos os pacientes com HTA. (2)

Para uma caracterização mais detalhada relativamente a função e estrutura cardíacas recomenda-se a utilização do ecocardiograma e outras técnicas imagiológicas em detrimento do ECG. Ainda assim, revela-se um meio complementar de diagnóstico com utilidade na monitorização e *follow-up* dos pacientes com diagnóstico estabelecido de HVE, face ao custo reduzido e à sua ampla disponibilidade. (2,12)

4.2.2 - Ecocardiografia transtorácica (ETT)

Os métodos imagiológicos não invasivos tais como a ETT emergiram nas últimas décadas como tendo o maior valor diagnóstico na HVE, permitindo estimar a massa do VE de forma tendencialmente mais precisa, relativamente aos métodos anteriormente utilizados como o ECG.

A utilização de ecocardiograma com Doppler permite a obtenção de imagens a duas e três dimensões do coração permitindo simultaneamente avaliar o fluxo sanguíneo intracardíaco. A ETT 2D permite avaliar a geometria do VE, volume auricular esquerdo, raízes aórticas, função sistólica e diastólica. Por sua vez, a ETT a 3D tem maior fiabilidade na análise quantitativa da massa do ventrículo esquerdo, assim como na estimativa da fração de ejeção. (2) Para além do seu papel na deteção de HVE é de realçar a importância da ecocardiografia na avaliação da gravidade da doença. (13)

Adicionalmente, o ecocardiograma tem utilidade no estudo etiológico da HVE, argumentando-se que as características imagiológicas de HVE secundária a HTA são distintas das verificadas na estenose aórtica ou na cardiomiopatia hipertrófica, por exemplo. (13)

A ETT, para além de constituir um método diagnóstico mais sensível que o ECG na identificação de HVE, permitiu distinguir quatro padrões principais na geometria do VE, baseando-se na relação entre o tamanho da cavidade do ventrículo e a espessura relativa da sua parede. (13) Os critérios validados para diagnóstico ecocardiográfico de HVE contemplam a distinção entre os vários padrões, assim como a normalização consoante a altura e a área de superfície corporal do paciente.

Os critérios diagnósticos contidos nas *guidelines* mais recentes da *ESC/ESH* encontram-se descritos na tabela 4.

Tabela 4- Definição ecocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda, geometria concêntrica e dimensões da cavidade ventricular esquerda. Adaptado das *guidelines* de 2018 da ESC/ESH (2)

Parâmetro	Medida	Limiar de anormalidade
HVE	Massa VE/ altura (g/m ²)	>50 (homens) >47 (mulheres)
HVE ¹	Massa VE/ASC (g/m ²)	>115 (homens) >95 (mulheres)
Geometria concêntrica do VE	Espessura relativa da parede	≥0.43
Dimensões da cavidade VE	Diâmetro VE no fim da diástole/Altura ² (cm/m)	>3.4 (homens) >3.3 (mulheres)

¹Considerando normalização face à área de superfície corporal (ASC)

4.2.3 – Ressonância magnética cardíaca

Atualmente, apesar do seu custo elevado e menor disponibilidade, considera-se que a RMC constitui o *gold standard* na avaliação quantitativa da anatomia e função cardíacas.(2)

O desenvolvimento das técnicas imagiológicas relacionadas com RMC permitiu que esta se tenha vindo a tornar uma modalidade de grande interesse na avaliação de diversas patologias cardiovasculares, em particular cardiomiopatias. As vantagens associadas à sua utilização incluem uma elevada resolução espacial e a possibilidade de caracterizar de forma não invasiva a topografia cardíaca. (13)

Referida já a utilidade dos métodos imagiológicos no estudo etiológico da HVE, é de salientar que as alterações encontradas na ressonância magnética na remodelagem cardíaca secundária a doença hipertensiva não são específicas. (13) Ainda assim, a sua utilidade na deteção de alterações do fluxo coronário e da perfusão do miocárdio fornece indícios que não devem deixar de ser considerados. (15)

5 - Mecanismos etiopatogénicos da hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial

Apesar de a HVE ser mais frequentemente encontrada em pacientes hipertensos, um conjunto bastante heterogéneo de patologias pode despoletar as alterações fisiopatológicas que culminam no aumento da massa ventricular esquerda e que eventualmente poderão, por diferentes mecanismos, progredir para falência da bomba cardíaca. De entre essas patologias, a segunda causa mais prevalente de HVE é a estenose aórtica, seguindo-se cardiomiopatia hipertrófica e amiloidose. Outras causas menos comuns incluem doenças mitocondriais e patologias associadas a distúrbios genéticos como Doença de Fabry e de Pompe.(13)

Os mecanismos pelos quais se origina a HVE em cada uma destas doenças têm alguns aspetos em comum, nomeadamente a sobrecarga de pressão que também se verifica na estenose aórtica, por exemplo. No entanto, entre cada causa existem também significativas diferenças (16) e o foco desta secção incidirá exclusivamente sobre os mecanismos etiopatogénicos da HVE associados à hipertensão arterial.

Na HTA, a hipertrofia ventricular esquerda costumava, classicamente, ser encarada como a resposta cardíaca ao stress mecânico exercido pela sobrecarga de pressão associada ao aumento da PA. (17) Dados do Framingham Heart Study vieram a pôr em causa este paradigma que defende o carácter adaptativo da resposta ventricular, constatando que a HVE pode inclusive preceder o surgimento diagnóstico da HTA e constituir um preditor do desenvolvimento da mesma.(18)

Atualmente, postula-se que os mecanismos fisiopatológicos da HVE na HTA tenham subjacentes fatores hemodinâmicos e não hemodinâmicos. Dependendo dos mecanismos causais, a resposta ventricular será diferente, resultando em adaptações estruturais distintas que se traduzem nos quatro padrões principais mencionados anteriormente. (17,19)

Esses padrões são:

- Geometria normal do ventrículo esquerdo;
- Remodelagem concêntrica do VE – preservação da massa do VE com aumento da espessura relativa da parede do VE;
- HVE excêntrica – aumento da massa do VE com menor espessura relativa da parede;

- HVE concêntrica – aumento da massa do VE com aumento da espessura relativa da parede. (17)

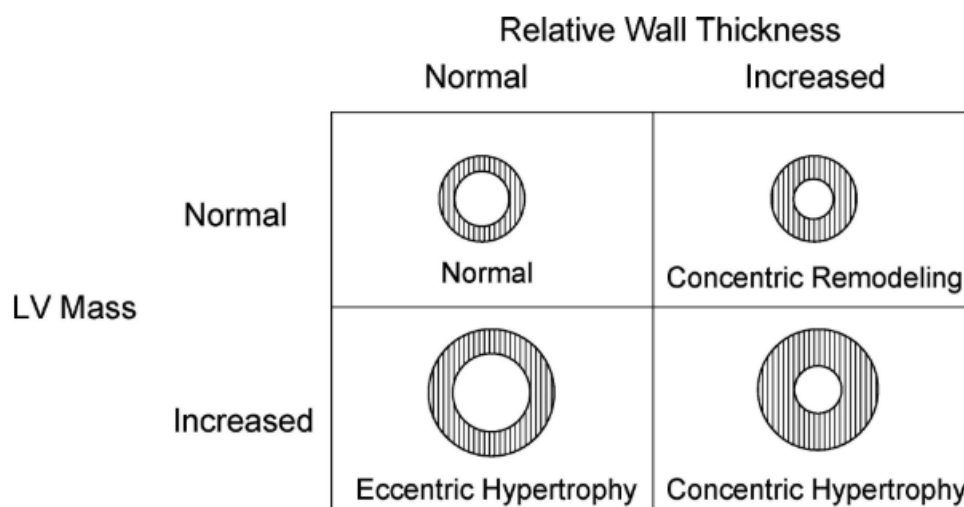


Figura 1 – Classificação da geometria do ventrículo esquerdo baseada na massa do VE e na espessura relativa da parede do VE. Esquemáticamente encontram-se apresentados cortes transversais do ventrículo esquerdo, sendo que a área listrada representa a parede ventricular e o círculo interior representa o volume do VE. LV corresponde a ventrículo esquerdo. (6)

A HVE no doente hipertenso encontra-se classicamente associada a um padrão concêntrico, postulando-se que a carga excessiva originada pelo aumento da PA seja compensada por um aumento da espessura da parede do VE. No entanto, é verificada uma elevada variabilidade interindividual nos fenótipos encontrados. (20)

No que diz respeito à prevalência de cada padrão geométrico, múltiplos estudos epidemiológicos referem a predominância do padrão de geometria normal do VE. (17,20) Por sua vez, a percentagem de pacientes que apresenta um padrão excêntrico ou concêntrico varia largamente de acordo com os estudos considerados. (20)

Essa heterogeneidade sugere que a ausência de uma resposta uniforme do VE à hipertensão reflete a complexidade dos processos fisiopatológicos envolvidos, assim como a importância de fatores individuais como idade, sexo, IMC, etnia, severidade e duração da doença e a presença de outras comorbilidades. (6,20)

Na próxima secção será explorado o papel de alguns desses fatores na modulação da resposta ventricular ao *stress* implicado na HTA.

5.1 – Fatores moduladores

Numa revisão de 2014 que compreendia a meta-análise de 22 estudos ecocardiográficos, Cuspidi et al. verificaram que no paciente obeso o padrão geométrico mais prevalente é HVE excêntrica. Na mesma meta-análise verificaram igualmente que aproximadamente 56% dessa população apresentava HVE, uma percentagem significativamente superior à verificada nos grupos de controlo, não obesos ($P < 0.01$). (21) A obesidade figura assim como um importante fator modulador da HVE, correspondendo a um estado de predomínio de sobrecarga volumétrica, influenciado pelo aumento do débito cardíaco. (6,20)

Por outro lado, a doença renal crónica (DRC) modula a geometria do VE, encontrando-se associada uma maior massa ventricular esquerda, com maior prevalência de um padrão de hipertrofia concêntrica. (20)

A *diabetes mellitus*, considerada outro fator modulador de HVE, está associada de forma estatisticamente significativa a um padrão concêntrico independentemente de idade, sexo, HTA e PA. (20)

Permanece controversa a influência do género na geometria do VE, existindo estudos que apontam para uma maior prevalência de HVE concêntrica no sexo feminino em relação ao sexo masculino. (6,20) Em contrapartida, outros trabalhos, como é o caso do *LIFE Study*, apontam para uma prevalência residual de HVE excêntrica superior no sexo feminino, após terapêutica anti hipertensora. (22)

No que diz respeito à etnia, indivíduos de raça negra apresentam uma maior prevalência de HVE e de hipertrofia concêntrica em comparação com indivíduos caucasianos. (20) No entanto, permanece incerto se este constitui um efeito independente da PA, uma vez que indivíduos negros têm maior prevalência de HTA e níveis de PA mais elevados entre indivíduos hipertensos. (6,17) De acordo com os resultados obtidos por Drazner et al. esta predisposição verificava-se mesmo após correção para sexo, idade, IMC e PA., de forma estatisticamente significativa. (23)

Por outro lado, admite-se que parte da variabilidade fenotípica encontrada se deva a variações não documentadas na própria sobrecarga de pressão, incluindo severidade, duração e grau de aumento da PA. De uma maneira geral, quanto mais altas a PA sistólica e a resistência vascular periférica, maior aparenta ser a predisposição para desenvolver um padrão de HVE concêntrica. Adicionalmente, demonstrou-se que pressões de ambulatório mais elevadas se associam a um padrão concêntrico, mesmo para valores semelhantes de pressão medidos no consultório.(6)

Outros importantes moduladores da massa e geometria do VE são o consumo de sal, considerado um preditor independente da massa do VE, que para além do seu efeito hipertensor poderá favorecer a fibrose do miocárdio; e fatores genéticos (17), que serão abordados posteriormente.

Assim, após correção para os diversos moduladores e fatores de risco conhecidos, verifica-se que a resposta ventricular à HTA continua a apresentar elevada variabilidade interindividual, indicando o envolvimento de um numeroso conjunto de fatores, muitos dos quais ainda não identificados ou insuficientemente estudados, nos mecanismos etiopatogénicos de HVE na HTA. Desta forma, destaca-se a importância do estudo adicional destes fatores e mecanismos, cujo efeito é exercido conjuntamente, tendo cada variável um efeito moderado na modulação e traços complexos como a massa do VE. (6)

É relevante salientar que esse efeito se revê nos estudos epidemiológicos que relatam que, ao contrário do expectável, o padrão de hipertrofia concêntrica não é o mais prevalente numa parte significativa da população hipertensa, denotando a importância *major* de outros mecanismos como a sobrecarga de volume. (17)

5.2 – Características histopatológicas

A nível histopatológico, na hipertrofia concêntrica a adição paralela de novos sarcómeros é responsável pelo aumento da largura dos cardiomiócitos e conseqüente aumento da massa ventricular. Por sua vez, na HVE excêntrica verifica-se a adição de novos sarcómeros em série, resultando num aumento do comprimento dos cardiomiócitos. (17)

Por outro lado, contrariamente ao paradigma clássico de que os cardiomiócitos são células incapazes de se dividir, tem vindo a ser sugerido que a hiperplasia dos cardiomiócitos poderá ser um mecanismo adicional que contribui para o aumento da massa ventricular. (17)

Na HVE estão também alterações patológicas dos componentes não miocíticos do miocárdio. Estas alterações resultam da atuação de fatores genéticos, neurohormonais e inflamatórios, ditos mecanismos não hemodinâmicos. (6,17,24)

Nos próximos subcapítulos serão explorados mais extensivamente os diferentes mecanismos, hemodinâmicos e não hemodinâmicos, envolvidos na etiopatogénese deste fenótipo complexo.

5.3 – Mecanismos hemodinâmicos

5.3.1 – Sobrecarga de pressão

Entende-se por sobrecarga de pressão o stress mecânico provocado pela elevação da pressão no interior das cavidades cardíacas com conseqüências patológicas.

Para além da HTA, são exemplo de outras situações nas quais se verifica uma sobrecarga de pressão a estenose aórtica e a coartação da aorta. No entanto, como referido anteriormente, os mecanismos pelos quais se origina a HVE e que posteriormente poderão conduzir a insuficiência cardíaca são distintos para cada uma destas patologias.

A própria etiologia subjacente à doença hipertensiva tem impacto no conjunto de processos envolvidos. Por um lado, na HTA essencial verificam-se alterações hemodinâmicas a nível sistémico, com elevação da PAS e PAD e aumento da resistência vascular periférica, desencadeando um conjunto de estímulos neurohormonais que não ocorrem na estenose aórtica e na coartação da aorta. Em contrapartida, na hipertensão secundária devem ser considerados os efeitos relacionados com a causa subjacente, como por exemplo em casos de hiperaldosteronismo ou de doença renovascular, que por sua vez não estão presentes na hipertensão essencial. (16)

Para compreender os efeitos da sobrecarga de pressão na geometria e massa do ventrículo esquerdo é relevante a aplicação da Lei de Laplace, $T = P \times r / 2h$, que explica como a tensão na parede do VE (T) se relaciona diretamente com a pressão no ventrículo esquerdo (P) e com o raio (r), e inversamente com a espessura da parede ventricular (h).

Ou seja, quando sujeita a um aumento da pressão, como provocado pela elevação persistente da PA, a resposta da parede ventricular para normalizar a tensão é um espessamento da parede, com conseqüente aumento da massa ventricular. O padrão resultante desta resposta é designado por hipertrofia concêntrica. (17)

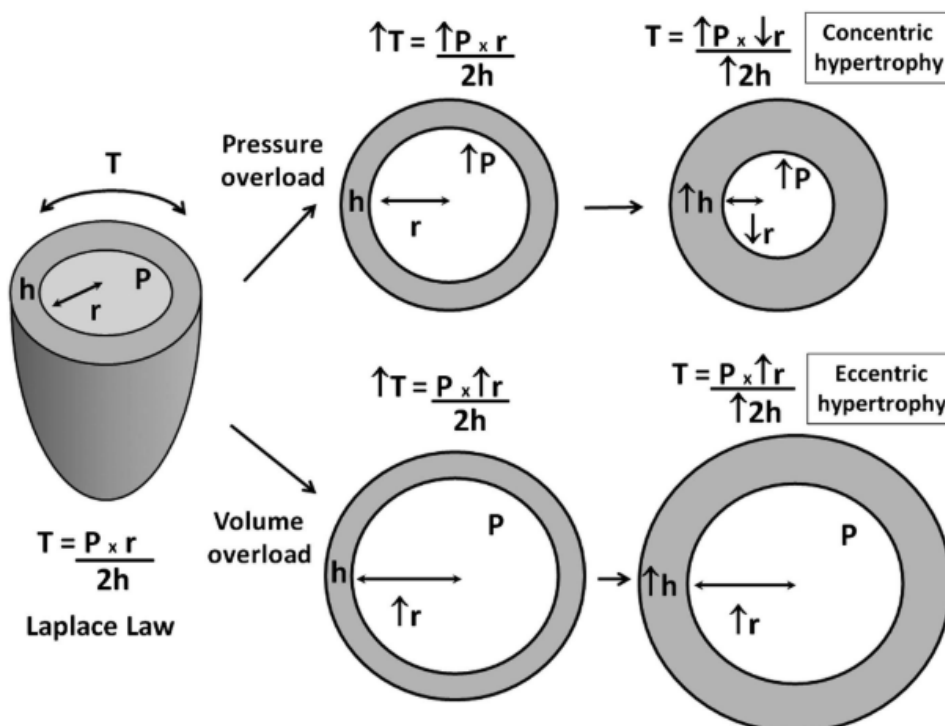


Figura 2- Lei de Laplace e ilustração de como esta poderá contribuir para explicar o desenvolvimento de hipertrofia concêntrica ou excêntrica em resposta a uma sobrecarga de pressão ou de volume, respetivamente. T corresponde à tensão/*stress* sobre a parede ventricular, P é a pressão no VE, r é o raio da cavidade ventricular e h é a espessura da parede do VE.(17)

A resposta interindividual face a este estímulo é altamente variável, mesmo entre indivíduos sujeitos ao mesmo aumento sustentado da PA. Tal relaciona-se em parte com a impossibilidade da ocorrência isolada de uma sobrecarga de pressão, ou seja, stress mecânico puro, sem atuação concomitante de outros fatores moduladores como os mecanismos neurais e hormonais que diferem entre cada indivíduo. (16)

Para que a sobrecarga hemodinâmica origine uma resposta hipertrófica por parte do VE é necessário que o estímulo mecânico tenha uma tradução a nível bioquímico, modificando a transcrição génica. (17)

Numa primeira instância, o stress mecânico é percebido por recetores sensíveis ao estiramento localizados nas membranas dos miócitos e dos componentes não miocíticos do miocárdio, como os fibroblastos. (16) A este nível, salienta-se a importância dos complexos de integrinas, que têm um papel central na deteção do estímulo e ativação de vias de sinalização intracelulares. Foi documentado o aumento da expressão das subunidades de integrinas α_1 , α_5 , α_7 e β_1 D em resposta a sobrecarga de pressão, e um estudo recente demonstrou uma resposta hipertrófica atenuada em corações deficitários em integrina β_1 quando sujeitos a uma sobrecarga de pressão. Ainda a nível membranar, os complexos de distroglicanos e os canais iónicos mecanossensíveis assumem um papel importante na mecanotransdução. Os complexos de distroglicanos relacionam-se com a capacidade de produção de óxido nítrico pelos cardiomiócitos e constituem um elo de ligação entre as células musculares e a MEC. Relativamente aos canais iónicos do sarcolema, é de salientar a importância dos canais de cálcio, que por sua vez se relacionam com a sinalização mediada por cálcio, cuja relevância se encontra há muito estabelecida. (25)

Adicionalmente, os estímulos mecânicos atuam também na MEC, citoesqueleto e núcleo dos vários tipos de células que constituem o miocárdio. Estas células interagem entre si modulando a resposta do coração em situações fisiológicas e patológicas. (25)

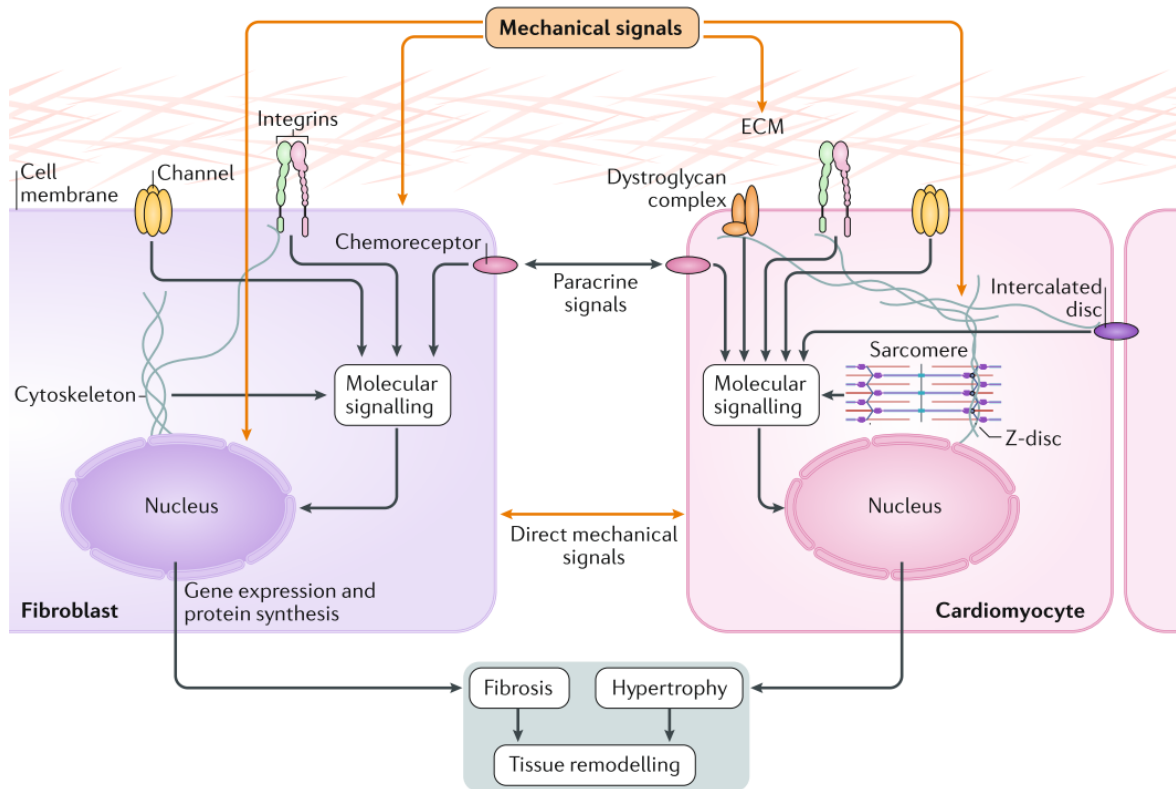


Figura 3 – Representação dos diversos mecanismos envolvidos na mecanotransdução nos cardiomiócitos e nos fibroblastos. Encontram-se igualmente representadas as interações entre os dois tipos celulares. Repare-se nos vários elementos acima referidos, como os complexos de integrinas, canais iónicos mecanossensíveis e complexos de distroglicanos presentes na membrana celular. Os sinais mecânicos atuantes na MEC, nas membranas celulares, no citoesqueleto e no núcleo iniciam cascatas de sinalização complexas que culminam em alterações na expressão génica e síntese proteica nestas células, podendo em última instância resultar em fenótipos patológicos. Retirado de (25).

Para além do estímulo mecânico, mediante a causa basal haverá um menor ou maior envolvimento de mecanismos neurohumorais, locais ou sistémicos (16), que serão posteriormente explorados. A atuação conjunta dos vários tipos de estímulos é responsável *in vivo* pela ativação de cascatas de sinalização intracelulares que por sua vez irão conduzir a modificação da transcrição génica. (16,25)

Essas cascatas de sinalização são vias complexas, interdependentes, algumas das quais dependentes da ativação por cálcio, conforme referido anteriormente. As vias da cálcio-calmodulina e cálcio-calcineurina, por exemplo, são cálcio-dependentes e modulam a ativação de fatores de transcrição e consequente resposta hipertrófica e crescimento miocítico. Outras vias de sinalização relevantes nos cardiomiócitos envolvem fosfolipases, recetores acoplados a proteínas G, angiotensina II e TGF- β . (16,25) Apesar da importância historicamente documentada da angiotensina II na resposta ao estiramento e modulação a longo prazo da remodelagem cardíaca, os mecanismos específicos através dos quais esse efeito é exercido não se encontram claramente estabelecidos. Por sua vez, o TGF- β tem um

papel pró-fibrótico e poderá estar envolvido nas respostas mal adaptativas que provocam disfunção cardíaca. (25)

Modelos animais em que foi utilizada a técnica de constrição transversa da aorta para induzir um estado de sobrecarga de pressão, têm vindo a demonstrar consistentemente a expressão aumentada de genes relacionados com péptidos natriuréticos, *ECM-related genes* e *cytoskeleton-related genes*. Assim sendo, nesses modelos verificou-se que para além da resposta hipertrófica, também era induzida a transcrição de genes pró-fibróticos. (25) A sobrecarga de pressão promove, portanto não apenas a hipertrofia concêntrica do VE, mas também a fibrose intersticial, envolvendo os componentes não miocíticos do miocárdio.

As modificações na transcrição génica conduzirão por sua vez a alterações da síntese proteica e da matriz extracelular, em última instância resultando na adição de novos sarcómeros e reestruturação dos sarcómeros pré-existentes. (17,24)

Os mecanismos através dos quais essas mudanças ocorrem começam agora a ser melhor compreendidos e sugere-se que mecanismos distintos estejam envolvidos na sinalização intracelular na sobrecarga de pressão e na sobrecarga de volume. (26)

Um estudo conduzido por You et. al, em modelos animais, concluiu que as sobrecargas de volume e de pressão, para além de induzirem fenótipos diferentes, envolviam também mecanismos moleculares distintos. No subgrupo em que foi gerada uma sobrecarga de pressão, houve uma ativação mais marcada de efetores transcricionais pró-hipertróficos e pró-fibróticos, incluindo calmodulina, calcineurina e angiotensina II. Este subgrupo desenvolveu hipertrofia concêntrica e apresentava globalmente um fenótipo mais desfavorável. (26)

Um estudo recente utilizou cardiomiócitos derivados de células estaminais para estabelecer um modelo humano de hipertrofia cardíaca. Foi avaliada a resposta ao estiramento verificando-se que a sobrecarga mecânica induzia uma resposta hipertrófica. Desta forma, os resultados obtidos foram favoráveis quanto à aplicabilidade deste tipo de modelos no estudo dos mecanismos de mecanotransdução, indo de encontro aos resultados de outros estudos semelhantes. (27)

Assim, apesar de uma melhor compreensão das vias intracelulares e dos mecanismos envolvidos na expressão e regulação génicas, possibilitada pelo avanço das técnicas de biologia molecular, muitos aspetos relativamente aos mesmos permanecem incertos.

De facto, permanecem por caracterizar os mecanismos moleculares que determinam que na hipertrofia concêntrica (sobrecarga de pressão) a adição de novos sarcómeros ocorra em paralelo, quando por sua vez na hipertrofia excêntrica (sobrecarga de volume) esta ocorre em série, surgindo recentemente estudos promissores que se debruçam em particular sobre esta distinção. (28)

5.3.2 – Sobrecarga de volume

O débito cardíaco é dependente do VS e da frequência cardíaca. Algumas condições fisiológicas, como o crescimento e o exercício físico, exigem um aumento do débito cardíaco para suprir as necessidades metabólicas. No entanto, na presença de determinados defeitos funcionais e estruturais, torna-se necessário o aumento do VS por forma a manter o débito cardíaco até em repouso, o que de forma crónica provoca no coração uma sobrecarga de volume. (29)

Aplicando a Lei de Laplace ($T=P \times r/2h$), nessas situações o aumento do volume sanguíneo seria compensado por um aumento do raio da cavidade ventricular, ou seja, pela dilatação da mesma, com preservação relativa da espessura da parede ventricular, resultando no padrão designado por hipertrofia excêntrica. (17)

Entre os defeitos referidos inclui-se a insuficiência mitral, que é considerada uma situação de sobrecarga volumétrica pura, enquanto que a maior parte das outras condições associadas a aumento do volume intravascular resultam num estado misto de sobrecarga de volume e pressão.

Nessas situações, o ventrículo bombeia o volume adicional para a aorta, provocando a elevação quer do volume sistólico quer da PAS, com conseqüente aumento da pós-carga. (29)

Portanto, no paciente que apresenta HTA, se existir um aumento do volume intravascular concomitantemente à elevação da pressão no interior das câmaras cardíacas, estaremos perante um desses estados mistos, influenciando assim a resposta do coração a esses fatores de *stress*. A grande variabilidade entre os fenótipos de HVE existentes favorece esta postulação. (17)

Daqui é possível extrapolar que a prevalência significativa do padrão de hipertrofia excêntrica sugere que o volume intravascular constitui um importante determinante no stress exercido na parede ventricular e conseqüente resposta do VE, chegando a constituir em determinados subgrupos da população hipertensa o principal padrão encontrado. (17)

No paciente obeso, por exemplo, o aumento da volémia relativa e do débito cardíaco desencadeiam um conjunto de alterações fisiopatológicas que culmina em HVE excêntrica. (6,20,21) Adicionalmente, é preciso considerar que na obesidade também atuam fatores não hemodinâmicos, como resistência insulínica, ativação do eixo RAA e lipotoxicidade que têm também influência na remodelação do VE e no padrão geométrico resultante. (17)

Tal como na sobrecarga de pressão, o estímulo mecânico provocado pelo aumento do volume intravascular traduz-se a nível bioquímico, com a ativação de cascatas de sinalização intracelular e a eventual modificação da transcrição génica. (17)

Em comparação com a transcrição génica induzida em estados de sobrecarga de pressão, verificou-se que perante uma sobrecarga volumétrica há uma maior expressão de genes codificantes de proteínas com ligação a actina, como tropomiosina 4 e timosina β_4 e de proteínas da MEC. Verificou-se igualmente que em resposta a sobrecargas volumétricas cíclicas, o disco intercalado (componente do cardiomiócito que permite a ligação célula a célula) sofre alterações estruturais que poderão estar relacionadas com a reestruturação dos sarcómeros, implicando as junções célula a célula nas vias de transdução associadas ao crescimento hipertrófico dos cardiomiócitos. (25)

Conforme referido anteriormente, tem vindo a ser sugerido a sobrecarga de pressão e de volume constituam fenómenos biologicamente distintos, em que diferentes vias efetoras são ativadas, por mecanismos não inteiramente compreendidos, resultando em última instância no aumento da massa ventricular através do crescimento dos cardiomiócitos pela adição de sarcómeros em série (sobrecarga de volume) ou em paralelo (sobrecarga de pressão). (28)

5.4 – Mecanismos não hemodinâmicos

5.4.1 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O envolvimento do SRAA na etiopatogénese da HVE foi sugerido há várias décadas e tem vindo a ser corroborado com base em várias linhas de evidência.

A ativação deste eixo tem um efeito hipertensor, afetando a PA diretamente através da promoção da vasoconstrição dos vasos sanguíneos sistémicos, mediada pela angiotensina II, mas também pela sua ação na retenção de sódio e água a nível renal, mediada pela aldosterona. (4,30) A disrupção deste sistema a longo prazo causa significativas alterações a nível renal, cardíaco e vascular. (30)

No miocárdio, a ativação do SRAA tem um efeito hipertrófico. Adicionalmente, promove a fibrose miocárdica, a deposição de colagénio e a apoptose dos miofibroblastos. Estes efeitos são mediados em parte pela angiotensina II, que tem vindo também a ser implicada no aumento do stress oxidativo. Adicionalmente, o SRAA foi implicado na ativação do sistema nervoso simpático, que por sua vez também tem um papel na fisiopatologia da HVE e será posteriormente abordado.(30)

Os efeitos hemodinâmicos, endócrinos e mitogénicos da angiotensina II são mediados pelo seu recetor AT1. (30) A nível cardíaco, a ativação destes recetores inicia diversas cascatas de sinalização, modulando a resposta hipertrófica do VE face ao estiramento. Um aspeto a salientar é que os próprios cardiomiócitos parecem ter a capacidade de produzir e libertar angiotensina II, principalmente em condições patológicas. Os mecanismos por detrás dessa libertação e os efeitos específicos da angiotensina II nos cardiomiócitos ainda não se encontram totalmente delineados. (25)

A aldosterona também apresenta efeitos diretos no coração, promovendo HVE, independentemente dos seus efeitos renais. Modelos animais demonstraram que os seus efeitos cardíacos se prendem com a indução de fibrose miocárdica, precedida por alterações inflamatórias do tecido perivascular. Demonstrou-se igualmente o envolvimento dos recetores de mineralocorticóides na disfunção sistólica e diastólica do VE, devido ao stress oxidativo provocado. Ademais, evidências recentes demonstram um efeito pró-arritmico da aldosterona, independente da sobrecarga hemodinâmica. Complementarmente, parte dos efeitos cardíacos da aldosterona parecem relacionar-se com a disfunção endotelial e dos vasos coronários.(31) Os efeitos da aldosterona no coração encontram-se sumarizados na figura 4.

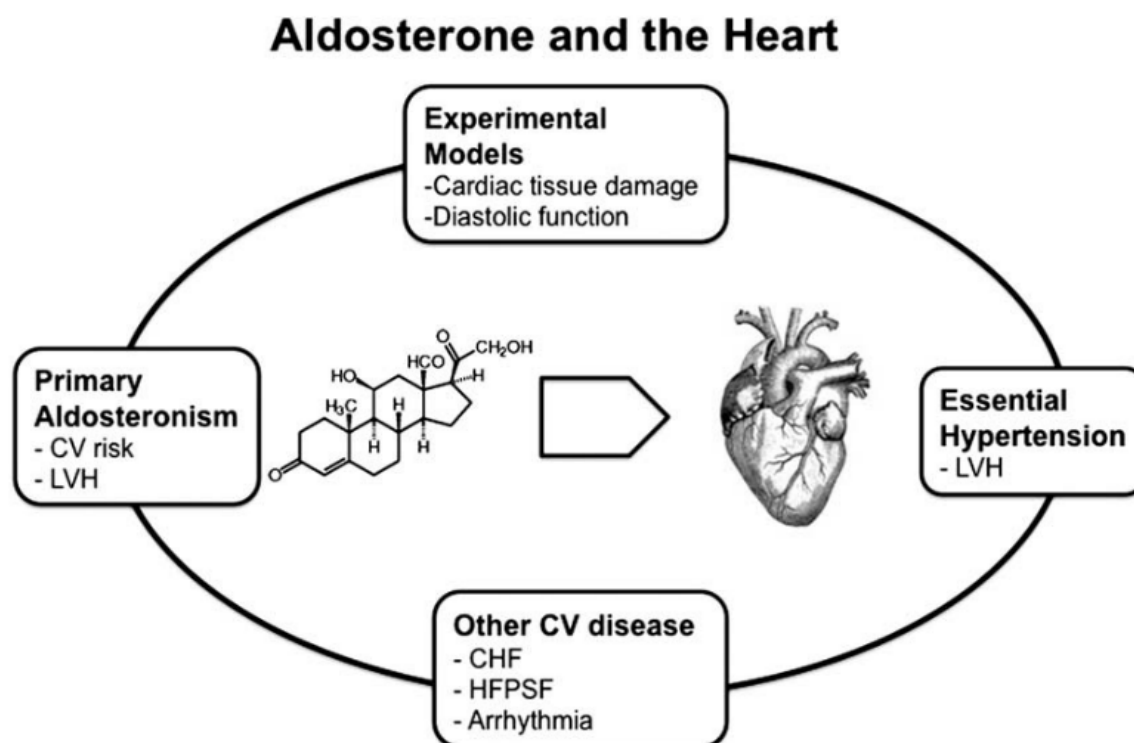


Figura 4 – Efeitos da aldosterona no coração, salientando-se o envolvimento de diferentes patologias causadoras de hipertensão arterial. Retirado de (31).

Daqui extrapolamos que o envolvimento do SRAA e, neste caso, especificamente da aldosterona, na etiopatogênese da HVE se relaciona com diferentes patologias de base, salientando-se o aldosteronismo primário e a hipertensão essencial.

O aldosteronismo primário é a principal causa de hipertensão secundária, estimando-se que afete 5 a 13% da população hipertensa. Corresponde, essencialmente, a um estado de sobrecarga volumétrica. (32)

Tanto a HTA, como o aldosteronismo primário, conferem um maior risco cardiovascular e provocam a elevação da massa do VE. Numerosos estudos procuraram determinar qual das duas patologias causa alterações mais significativas. Os resultados têm-se mostrado controversos, com alguns estudos a demonstrar uma prevalência superior de HVE nos pacientes com aldosteronismo primário e outros a sugerir uma prevalência e risco semelhantes para as duas condições. (31,32)

Os dados atuais de diversos estudos e ensaios clínicos apontam para um papel da aldosterona na HVE que é parcialmente dependente da PA. (31) Os níveis de aldosterona mostram uma correlação com a massa ventricular esquerda em várias condições patológicas incluindo hipertensão arterial, obesidade e DRC. (33)

Num estudo realizado em pacientes com hipertensão essencial em fases iniciais de DRC, foi demonstrada de forma estatisticamente significativa que a concentração plasmática de aldosterona se encontrava aumentada, assim como a massa ventricular esquerda e a espessura relativa da parede do VE, e que existia uma correlação entre estes vários parâmetros. (33) Estes resultados mostram-se concordantes com outros trabalhos realizados em pacientes hipertensos com DRC mais avançada. (34)

De igual forma, também os níveis da atividade de renina plasmática foram relacionados de forma estatisticamente significativa com HVE na hipertensão arterial. (17)

Uma outra linha de evidência que traduz o envolvimento do SRAA na HVE assenta na demonstração de que uma supressão inadequada deste eixo resulta no aumento da massa do VE. Num estudo incluindo 115 pacientes com HTA recém diagnosticada, Gregori et al. demonstraram, através da medição da atividade de renina plasmática e da concentração de aldosterona plasmática face a uma mudança posicional, que uma supressão inadequada do SRAA se associava a uma massa inadequada do VE e a disfunção diastólica, avaliada por ecocardiografia com Doppler. (35)

Por fim, de uma forma indireta, a ação de SRAA na etiopatogênese fica demonstrada com os efeitos há muito estabelecidos do uso de IECAs e ARAs no tratamento da HVE e regressão da massa ventricular. (30,31)

5.4.2 – Sistema nervoso simpático

A importância do sistema nervoso autónomo, e particularmente do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da hipertensão arterial é amplamente reconhecida e aceite, ainda que se encontrem melhor estipulados os mecanismos implicados na regulação da PA a curto prazo. (36)

Está demonstrado que para além do papel do SNS na regulação a curto e longo prazo da PA, a sua desregulação tem implicações não só nos estágios iniciais da HTA como também na progressão da doença cardíaca. Os seus efeitos na geometria e massa do VE não são explicados somente pela sua ação na PA, sugerindo-se a existência de mecanismos adicionais independentes da PA.

Em fases iniciais da doença hipertensiva, existe um estado circulatório hipercinético caracterizado por um aumento da atividade simpática e uma função parassimpática reduzida. Com a progressão da doença, aparenta haver uma estabilização da disfunção parassimpática e uma potenciação da ativação simpática. As implicações dessa sobreativação traduzem-se por elevações cada vez mais severas da PA, mas também pela promoção de lesão de órgão alvo, nomeadamente no coração e no rim.

Assim, um dos efeitos da ativação excessiva do SNS é precisamente a remodelagem cardíaca com HVE, associada a fibrose. (36)

Fatores implicados na desregulação do SNA favorecendo a HTA e conseqüente desenvolvimento de HVE incluem stress psicológico, ativação excessiva do SRAA, disfunção dos barorreceptores e quimiorreceptores e ativação do tronco cerebral. (36) De facto, a relação entre o SRAA e o SNA encontra-se há muito descrita e interliga-se também com a disfunção vascular e estados de inflamação. (37)

Em modelos animais demonstrou-se que a infusão de noradrenalina em baixa dose induzia um aumento da massa ventricular e um aumento da espessura relativa da parede do VE. (38) Mais recentemente, verificou-se através do uso da microneurografia que um aumento do fluxo simpático se relaciona com a HVE. (39)

Os mecanismos através dos quais a sobreativação simpática leva a HVE parecem encontrar-se pelo menos parcialmente ligados aos receptores adrenérgicos β . Por sua vez, pensa-se que os efeitos pró-fibróticos se relacionem com os receptores adrenérgicos α . (40)

Uma das considerações mais relevantes é a de que a importância da atuação do SNS na etiopatogénese da HVE consiste precisamente na interligação com outros mecanismos como o SRAA e inflamação, que se perpetuam por ciclos de *feedback* positivo. (37,40)

5.4.3 – Fatores genéticos

Existem numerosos dados que sugerem que fatores intrínsecos, nomeadamente genéticos, podem predispor ao aparecimento de HVE e modular a resposta hipertrófica, condicionando o padrão geométrico resultante. (6)

Por um lado, os achados do FHS de que a HVE pode preceder o aparecimento da HTA sugerem que a hipertrofia do VE possa dever-se a uma predisposição genética, sendo um possível preditor do desenvolvimento de HTA. Mais ainda, observou-se que pacientes com valores semelhantes de PA e duração semelhante da doença apresentavam variações na massa ventricular, sugerindo que fatores genéticos possam influenciar o aparecimento de HVE, promovendo-o ou retardando-o. (18)

Estudos genéticos em pacientes hipertensos identificaram polimorfismos em componentes do SRAA que predispunham a um aumento mais marcado na massa ventricular esquerda, apoiando simultaneamente o papel deste eixo na etiopatogénese da HVE. Sugere-se que o alelo D do *gene ACE* se encontre envolvido no desenvolvimento de HVE. (41–43)

Múltiplos genes têm vindo a ser identificados, com estudos a divulgar o envolvimento dos genes do recetor de bradicinina B2 (*BDKRB2 gene*), da proteína cinase C e do *Kruppel-like factor 15*, por exemplo. (44–47) A tendência com o desenvolvimento tecnológico e a proliferação bibliográfica sobre o tema é que se venha a ter uma perspetiva mais alargada dos fatores genéticos envolvidos.

5.4.4 – Mecanismos inflamatórios

Os níveis circulantes de vários marcadores inflamatórios como PCR e IL-6 têm vindo a ser associados com uma maior massa do VE. (48–50) Na HVE também se verifica um aumento de outras citocinas pró inflamatórias e de células T e ICAM-1. De facto, num modelo animal verificou-se que a ICAM-1 regula a remodelação cardíaca patológica através da mediação da infiltração de citocinas pró-inflamatórias no VE.(50)

Perante estes dados, pressupõe-se que a presença de inflamação de forma persistente possa conduzir a um conjunto de alterações fisiopatológicas que resultam na hipertrofia do miocárdio. São várias as patologias associadas a estados inflamatórios crónicos que poderão conduzir a HVE.

No paciente obeso, por exemplo, ocorre uma infiltração do tecido adiposo por macrófagos, induzindo a secreção de citocinas pró inflamatórias que culminam num estado inflamatório sistémico. O resultado dessa lipotoxicidade será a ativação de diversas vias intracelulares que ultimamente regulam a transcrição e expressão de genes indutores de HVE.(51)

O próprio coração é envolvido por tecido adiposo epicárdico, assim como tecido adiposo intracardíaco que contribuem para a inflamação local e stress oxidativo através da libertação de adipocitocinas como TNF- α , IL-6, IL-1 β e PAI-1. O tecido adiposo epicárdico mostrou correlação com a massa do VE, e por sua vez a HVE associa-se a um aumento proporcional da massa do tecido adiposo pericárdico. Um dos mecanismos propostos para a HVE relaciona-se com a lipotoxicidade direta. (51)

Um outro exemplo é a periodontite crónica, encontrando-se associada ao desenvolvimento de um conjunto de condições sistémicas, incluindo DCV e HVE. De facto, a periodontite crónica tem vindo a ser implicada como fator de risco independente para DCV, em parte pelo seu possível envolvimento na génese e progressão da doença aterosclerótica e também pela sua influência na massa do VE. A relação entre periodontite e HVE poderá relacionar-se com a elevação da PCR, IL-6 e contagem de neutrófilos, que resultam num aumento da PA, aterosclerose e aumento da rigidez arterial, fatores implicados na remodelagem cardíaca e aumento da massa do VE. (52)

Pretendendo clarificar essa relação, estudos realizados em pacientes com DRC, HTA essencial, e amostras da população geral corroboraram uma associação positiva entre periodontite crónica e HVE em pacientes hipertensos, demonstrando assim resultados sobreponíveis. (53–57)

Adicionalmente, tem vindo a ser sugerida a importância da interação dos mecanismos inflamatórios nas diversas patologias descritas. Por exemplo, em pacientes obesos, a produção de TNF- α e de metaloproteinases (enzimas que atuam sobre o colagénio estrutural) acelera a destruição do tecido periodontal; por sua vez, a periodontite estimula a resposta inflamatória no tecido adiposo, gerando-se assim um ciclo autopropagante. (52)

Após a constatação em numerosos estudos da associação entre estados de inflamação crónica e HVE, sugeriu-se que a própria HVE possa constituir um estado inflamatório, em que o stress exercido na parede ventricular provocaria um aumento dos níveis de várias citocinas, induzindo e amplificando a resposta inflamatória. (58)

Devido à variabilidade no desenho dos estudos, os resultados obtidos são controversos e não refletem uma associação clara entre a elevação de marcadores inflamatórios e HVE. (58) Ou seja, presentemente não é claro se a elevação dos parâmetros inflamatórios se deve à HVE em si mesma, ou se esse estado inflamatório é mediado por outros fatores de risco que poderão estar ligados a outra patologia de base.

Através da medição dos níveis de PCR e avaliação eletrocardiográfica de uma amostra populacional de 1564 indivíduos, Bo *et al.* concluíram existir uma associação entre um estado inflamatório de base e HVE, em que a presença de HVE no princípio do estudo era preditora da elevação dos níveis de PCR após um *follow-up* de 6 anos. Estes dados

sugerem que a HVE é um fator pró-inflamatório em si mesma, independentemente da presença de outros potenciais fatores confundentes como idade, IMC e resistência insulínica. (58)

Em contrapartida, Medenwald *et al.* observaram uma fraca associação entre a elevação dos parâmetros inflamatórios estudados nos seus trabalhos e a presença de HVE documentada ecocardiograficamente, tendo relatado uma fraca associação entre os níveis de IL-6 e de sTNF-R1 e a presença de alterações no ecocardiograma. (59)

Em conclusão, permanece incerto o papel dos mecanismos inflamatórios na massa ventricular esquerda, na presença de outros fatores confundentes como idade, sexo, função renal e PA. (59) De igual forma, permanece incerta a relação temporal e causal entre o processo inflamatório e o aumento da massa do VE, sendo que para clarificar este aspeto seria necessária a realização de estudos prospetivos. (60)

5.5 - Outros fatores implicados

5.5.1 - Endotelina 1

Encontrando-se demonstrada uma associação entre doença cardíaca hipertensiva e disfunção endotelial, estudos recentes têm pretendido clarificar como se relacionam a função vasomotora coronária e a HVE. A endotelina 1, um potente vasoconstritor, é uma das substâncias vasoativas implicadas, encontrando-se geralmente elevada no ventrículo sujeito a uma sobrecarga de pressão, consequentemente contribuindo para a hipertrofia do miocárdio através de regulação autócrina e parácrina. (61,62)

5.5.2 – MicroRNAs

Os microRNAs correspondem a uma classe de RNAs não codificantes que desempenham um papel chave na regulação da expressão génica. Têm vindo a ser implicados no desenvolvimento de doença cardíaca. Demonstrou-se que a família de miRNAs circulantes miRNA29 se encontrava presente em maiores concentrações em pacientes hipertensos com HVE que em pacientes com HTA sem HVE. Esta família de microRNAs revela-se assim um possível marcador não-invasivo envolvido na HVE. (63,64) O envolvimento de outras famílias de microRNAs foi sugerida e alvo de estudos com resultados semelhantes. (65) Permanece incerto se encontram envolvidos na fisiopatologia da HVE na hipertensão ou se são uma consequência da mesma, uma vez que também se encontram elevados noutras patologias, nomeadamente na estenose aórtica. (66)

5.5.3- Vitamina D

A deficiência de vitamina D foi associada a uma maior prevalência de DCV. De facto, deficiência de vitamina D é um achado comum na hipertensão essencial e encontra-se associada de forma independente com HVE.(67) Parece desempenhar um papel no controlo da PA e da função endotelial por meio do seu recetor endotelial, através da regulação dos efeitos da angiotensina II. (68)

6 – Progressão da doença cardíaca hipertensiva

Explicados os mecanismos etiopatogénicos da HVE na HTA, a secção que se segue incidirá sobre os efeitos a longo prazo da elevação sistemática da PA.

Encontra-se estabelecido que a sobrecarga de pressão resulta num padrão de hipertrofia concêntrica, que por sua vez se associa a disfunção diastólica. (69) Esta disfunção caracteriza-se por alterações relacionadas com uma diminuição na capacidade de relaxamento diastólicas e anormalidades na distensibilidade do miocárdio. (70) Quando esta sobrecarga ocorre de forma sustentada, ocorre um agravamento da disfunção diastólica e um incremento das pressões de enchimento do VE, causando uma descompensação que resulta em IC com preservação da fração de ejeção. (69)

As alterações estruturais e funcionais na IC FEP e as diferentes comorbilidades presentes, como HTA, obesidade e DM, têm um papel interdependente na indução e manutenção de um estado pró-inflamatório e *stress* oxidativo. Estas alterações resultam em disfunção microvascular coronária, que por sua vez contribui para o agravamento da perturbação do relaxamento dos cardiomiócitos com aumento da rigidez do VE na diástole e eventual desenvolvimento de IC. (49)

Por sua vez, no caso de uma sobrecarga volumétrica sustentada, o padrão de HVE presente consiste na dilatação do VE, conhecido como hipertrofia excêntrica. Com a progressão da doença, a dilatação do VE acentua-se e a disfunção agrava-se, resultando em IC com fração de ejeção reduzida. (69)

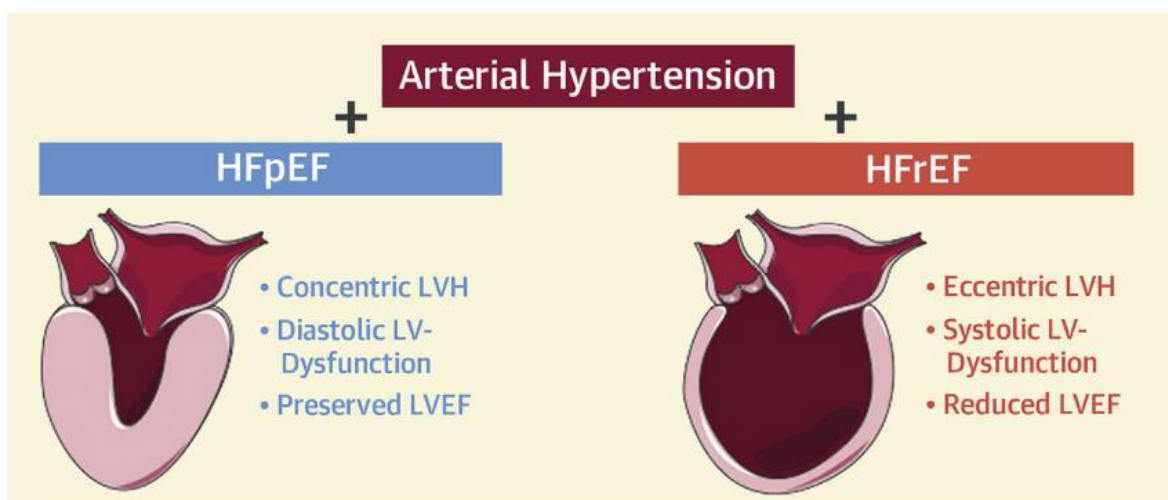


Figura 5 – Representação da progressão da doença cardíaca hipertensiva e HVE. Um padrão geométrico concêntrico encontra-se associado a disfunção diastólica do VE e resulta em IC com FEP (HFpEF). Por sua vez

um padrão excêntrico associa-se a dilatação do VE com diminuição da fração de ejeção (HFrEF). (69) Por LVH entenda-se HVE; por LVEF entenda-se fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Numa fase terminal, as duas condições sobrepõem-se e face a uma sobrecarga quer de volume, quer de pressão, coexistem a disfunção diastólica e a redução da FE dando lugar a uma cardiomiopatia dilatada.

Assim, é possível separar a progressão da doença cardíaca hipertensiva em 4 categorias de gravidade ascendente:

- Grau I: Disfunção diastólica isolada do VE sem HVE
- Grau II: Disfunção diastólica do VE com HVE concêntrica
- Grau III: IC clínica
- Grau IV: Cardiomiopatia dilatada com IC e diminuição da FE (69)

Daqui é possível extrapolar que a disfunção diastólica é a alteração mais prevalente, ocorrendo em fases mais iniciais da doença. (69) No entanto, evidências recentes vêm a questionar se a disfunção sistólica ocorre apenas em estadios finais da doença hipertensiva, conforme considerado até então, permanecendo esta uma questão controversa. Vários estudos têm vindo a documentar uma relação entre a disfunção sistólica e diastólica, sugerindo que se interrelacionam em diversos pontos na sua etiopatogénese. (70)

Os mecanismos que estão implicados na transição de HVE para IC não se encontram completamente elucidados. (6) No entanto, a multiplicidade de fenótipos encontrados na HVE sugere uma multiplicidade nas vias implicadas na progressão da doença, que se traduz posteriormente em IC com FE preservada ou com FE reduzida. Um aspeto importante é que a HVE concêntrica poderá resultar em IC FER, no caso da ocorrência de um EAM, sendo este desenvolvimento improvável na ausência do mesmo. Igualmente relevante é a constatação de que a progressão da HTA para IC é possível sem que ocorra um estágio intermédio de HVE concêntrica. (6,17)

No caso da IC FEP, vários estudos têm vindo a documentar a importância das alterações na matriz extracelular, implicando o aumento de metaloproteinases da matriz e a acumulação de colagénio na transição de HVE para IC. Adicionalmente, também o aumento das pressões de enchimento do VE tem vindo a ser implicado como um elemento chave na transição de HVE para IC FEP. (6)

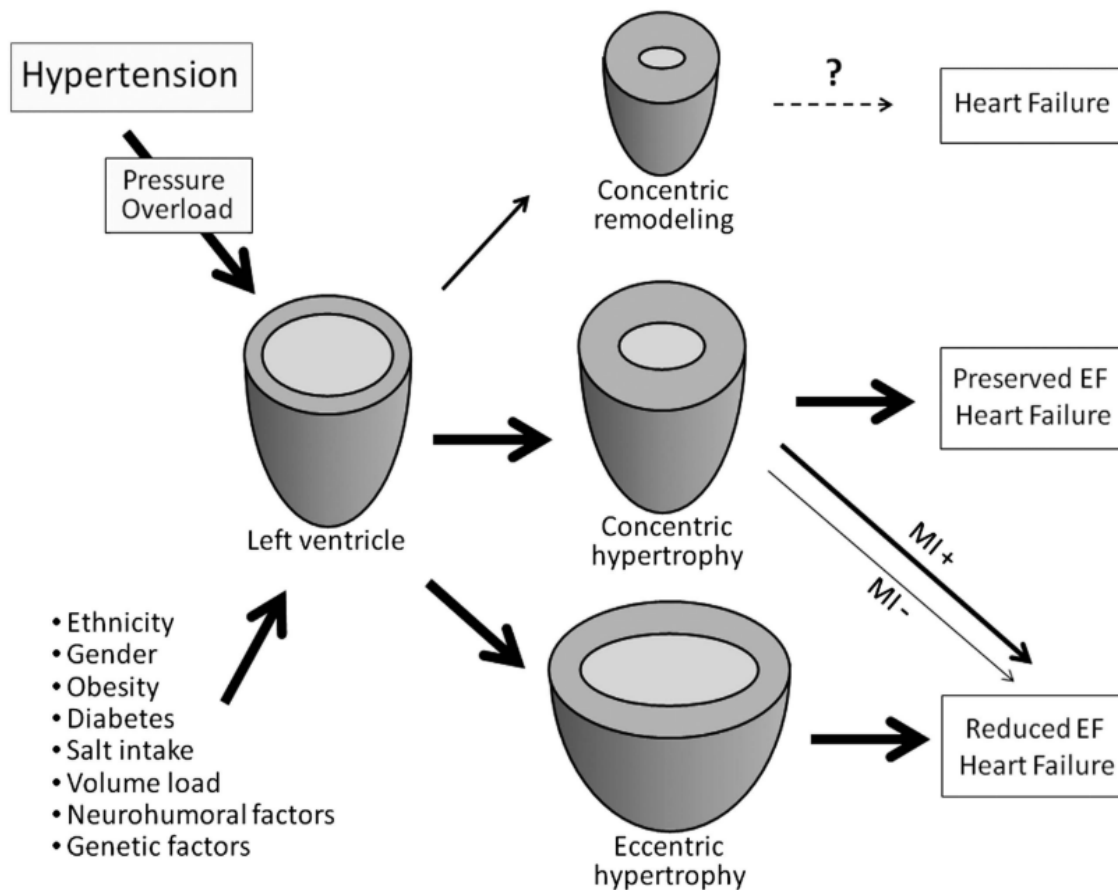


Figura 6 – Interação da sobrecarga de pressão e dos múltiplos fatores moduladores na hipertrofia ventricular esquerda e na progressão da doença cardíaca hipertensiva, ilustrando a complexidade e provável multiplicidade das vias implicadas. Por EF entenda-se fração de ejeção; por MI entenda-se enfarte do miocárdio. Retirado de (17).

Assim, relativamente à progressão da doença hipertensiva, duas considerações são fulcrais: a de que poderão existir diversas vias na transição de HTA para IC e o facto de a alteração mais notável ser a disfunção diastólica do VE. (6,17,69)

De facto, os mesmos mecanismos que se encontram envolvidos na HVE foram implicados no desenvolvimento da disfunção diastólica do VE e IC, incluindo a sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume, a ativação neurohormonal, a inflamação e a isquémia do miocárdio. Curiosamente, a disfunção diastólica poderá assim preceder a HVE, e a HVE é em si promotora de disfunção diastólica. (70)

Por outro lado, também a progressão da fibrose e o agravamento da isquémia miocárdica têm sido implicados na arritmogénese e no aumento do risco de eventos cardíacos adversos, incluindo EAM e morte cardíaca súbita (provavelmente devida a arritmias ventriculares). (71) Estas manifestações serão cobertas na próxima secção.

7 – Manifestações clínicas

Como descrito anteriormente, a HVE é o marcador de um processo fisiopatológico complexo em que o miocárdio é sujeito a um conjunto de fatores de *stress* que culminam no aumento da massa do VE. Como tal, as manifestações clínicas são resultantes não da HVE *per se*, mas do processo fisiopatológico de base e/ou da progressão da doença. (72)

De facto, em fases iniciais, é frequente o diagnóstico incidental aquando da realização de um ECG de rotina ou ecocardiograma em pacientes hipertensos assintomáticos.

Por vezes, o diagnóstico de HVE precede até o aparecimento da HTA, sendo frequentemente documentada HVE no ECG ou ecocardiograma de pacientes considerados normotensos.(18) Esta situação pode associar-se a hipertensão mascarada. (2)

As manifestações clínicas surgem com a progressão da doença cardíaca hipertensiva, sendo mais evidentes à medida em que se agrava a disfunção diastólica e se acentua a falência da bomba cardíaca. As queixas mais frequentes incluem dispneia, fadiga, dor torácica, palpitações e tonturas ou lipotimia. (2)

Ao exame físico o achado mais consistente é a elevação sistemática da pressão arterial. Dependendo da existência concomitante de outras patologias e da fase da doença poderão também ser detetados sopros cardíacos, assim como alterações de ritmo. (72) Pacientes com HVE têm um risco acrescido de apresentar arritmias supraventriculares, sendo a FA a mais frequente, mas também arritmias ventriculares, quando comparados com pacientes normotensos e com pacientes hipertensos sem HVE. (73)

A HVE é um fator de risco independente para DAC, ICC, AVC e morte súbita (4) e, por conseguinte, a ocorrência de um destes eventos cardiovasculares adversos pode constituir a apresentação inaugural. O risco de morte súbita cardíaca é maior para pacientes com HVE em comparação com aqueles sem HVE, como tem vindo a ser demonstrado em múltiplos estudos desde o FHS, sendo ainda superior naqueles que para além de apresentarem HVE documentada no ECG apresentem também FA. (73)

8 - Prognóstico

Como referido, a HVE tem vindo a ser identificada de forma consistente como um fator de risco independente para morbidade e mortalidade por doença cardiovascular. (17)

Numa perspetiva histórica, essa evidência ganhou particular relevância com a realização do FHS e de estudos posteriores que utilizaram a população desse estudo ou amostras da mesma.

Utilizando uma coorte de 3220 pacientes do FHS, inicialmente sem DCV, foi feito o acompanhamento ecocardiográfico ao longo de quatro anos, determinando-se que a presença de base de HVE era preditora da incidência de DCV, morte por DCV e mortalidade global, mesmo após correção para possíveis variáveis de confundimento como idade, tabagismo, PA e DM. (74)

No que diz respeito ao valor prognóstico do padrão geométrico na HVE, existe grande variabilidade nos estudos considerados. Tal discrepância poderá dever-se às diferenças nas características entre as populações estudadas. (75) No entanto, os dados epidemiológicos parecem demonstrar que pacientes que apresentem hipertrofia concêntrica se encontram sob um maior risco cardiovascular, em comparação com pacientes que apresentem um padrão excêntrico ou de remodelamento concêntrico do VE. (17,75) A maior variabilidade de resultados surge quando é comparada a mortalidade entre pacientes com hipertrofia excêntrica e aqueles com remodelamento concêntrico, exemplificando-se os resultados de Lavie et al. e de Milani et al., que sugerem uma maior mortalidade entre os pacientes com remodelamento concêntrico ($P < 0.001$), em comparação com os resultados de um estudo realizado no Cook County Hospital de Chicago, que traduzem uma maior mortalidade entre os pacientes com HVE excêntrica ($P < 0.01$). (76–78)

Adicionalmente, deve ser considerado que HVE ECG isolada e HVE anatómica isolada constituem entidades clínicas distintas e com diferente valor prognóstico.(12,14) Considerando que ambas estas entidades estão associadas a um maior risco de arritmias e mortalidade global, é recomendado o tratamento e prevenção em ambos os casos por forma a diminuir o risco cardiovascular. No entanto, o estudo individualizado de cada fenótipo e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos poderá ser útil na orientação terapêutica da mesma. (14)

Por outro lado, é importante realçar que independentemente do padrão geométrico do VE na HVE e da existência de HVE ECG, anatómica ou sobreposta, a regressão da HVE através do controlo da PA diminui a carga global da doença e melhora o prognóstico. (17) Numa meta-análise de 2010 realizada por Pierdomenico et al., foram analisados os

resultados de 5 estudos, baseados no *follow up* ecocardiográfico de pacientes hipertensos, verificando-se de forma estatisticamente significativa ($P < 0.007$) que aqueles que apresentavam regressão da HVE apresentavam um menor risco de ocorrência de eventos cardiovasculares adversos.(79)

9 – Terapêutica

Através do tratamento com fármacos anti hipertensores é possível reverter a hipertrofia ventricular esquerda e melhorar a função diastólica e a função sistólica. Uma meta-análise de 2009 realizada por Fagard et al. compilou os resultados de 75 estudos comparativos randomizados, encontrando-se comprovada a utilidade das seguintes classes de anti hipertensores:

- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs);
- Antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARAs);
- Beta bloqueantes;
- Bloqueadores dos canais de cálcio;
- Diuréticos. (80)

Verificaram que os beta-bloqueantes foram a classe de anti hipertensores que apresentou menos efeitos na regressão da massa ventricular, principalmente em comparação com os ARAs ($P < 0.05$). (80)

As *guidelines* europeias mais recentes preconizam o uso de um IECA ou ARA, em combinação com um bloqueador de canal de cálcio ou um diurético. Os fármacos que têm demonstrado maior eficácia em estudos comparativos são precisamente os IECAs e ARAs, provocando maior regressão da massa ventricular que os bloqueadores dos canais de cálcio, que por sua vez demonstraram maior eficácia que os diuréticos e beta-bloqueantes.(2)

Em pacientes com causas secundárias de hipertensão, como por exemplo, em casos de aldosteronismo primário, o tratamento deverá ser dirigido à causa. Nesta patologia em particular, demonstrou-se em estudos recentes que pacientes com adenomas adrenais produtores de aldosterona mostraram regressão da HVE após terapêutica com ARAs em proporção semelhante àqueles submetidos a adrenalectomia, ainda que a redução da massa ventricular aparente ser mais rápida nos casos submetidos a intervenção cirúrgica. (31)

O conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos da HVE na HTA permite estabelecer e testar novos alvos terapêuticos.

Em conclusão, o tratamento é essencial para evitar a progressão da doença cardíaca hipertensiva, devendo, no entanto, ser sempre considerados os efeitos adversos e as comorbilidades presentes, na escolha da combinação adequada a cada doente. (17,79)

10 – Conclusão

A HTA é, como referido, um dos maiores problemas de saúde pública da modernidade. É considerada uma síndrome, reconhecendo-se que a presença de vários fatores de risco interdependentes, como anormalidades no metabolismo da glicose e dos lípidos, contribui para a morbidade e mortalidade associadas à HTA.

Ainda que seja reconhecida há muitos anos a relação entre HTA e os seus efeitos cardíacos, nomeadamente a HVE, assistiu-se nos últimos anos a uma proliferação bibliográfica relativa a esta temática, permitindo identificar novos mecanismos envolvidos na etiopatogénese da HVE e uma maior compreensão dos mecanismos previamente conhecidos.

Por um lado, é de salientar a importância do avanço das técnicas imagiológicas na identificação de HVE, permitindo uma intervenção terapêutica mais precoce e a monitorização mais eficaz da doença.

Ainda assim, no respeitante às técnicas diagnósticas, especialistas apontam para a necessidade de estabelecer critérios mais consensuais para definir HVE, principalmente no ECG.

Adicionalmente, evidências recentes sugerem que a hipertrofia dos cardiomiócitos não é a única alteração presente histopatologicamente, podendo a hiperplasia dos cardiomiócitos constituir um mecanismo adicional no aumento da massa ventricular.

Desafiando o paradigma clássico, várias linhas de evidência têm levantado dúvidas sobre se a HVE constitui uma resposta meramente adaptativa a uma sobrecarga mecânica sustentada. Deste modo, atualmente parece fazer mais sentido encarar a HVE como um fenótipo complexo cuja expressão depende da atuação conjunta de diversos fatores, alguns dos quais ainda desconhecidos ou insuficientemente estudados.

No futuro, prevê-se que o avanço das técnicas de biologia molecular permita um maior conhecimento dos mecanismos intracelulares concretos, possivelmente vindo a implicar novos fatores atualmente incógnitos. Da mesma forma, é de esperar a identificação de um maior número de genes promotores de HVE.

O conhecimento dos mecanismos implicados na etiopatogénese da HVE permite uma abordagem mais individualizada deste fenótipo complexo, possibilitando uma otimização das terapêuticas existentes. Adicionalmente, conhecer estes fatores permite a identificação de novos alvos terapêuticos, sendo necessária a realização de ensaios clínicos de maiores dimensões para determinar se a atuação sobre os mesmos poderá influenciar o curso natural da doença e alterar o prognóstico.

Conclui-se assim com este trabalho que ocorreram grandes avanços no conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos da HVE na HTA, proporcionados pelos avanços tecnológicos e pela realização de numerosos estudos sobre o tema. No entanto, muitos destes mecanismos permanecem incertos e requerem investigação adicional, sendo expectável que se venha a ter uma perspetiva mais alargada no futuro.

11 – Referências bibliográficas

1. WHO Hypertension [Internet]. [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 36, Journal of Hypertension. 2018. 1956–2041 p.
3. Polónia J, Martins L, Pinto F et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. J Hypertens. 2014;1211–21.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S et al. Hypertensive Vascular Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2015.
5. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. Ann Transl Med. 2017;5(1):5–8.
6. Drazner MH. The Progression of Hypertensive Heart Disease. J Am Heart Assoc. 2011;327–34.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Clinical Practice Guideline 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention , Detection , Evaluation , and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018. 13–115 p.
8. Ferdinand KC, Maraboto C. Is Electrocardiography-Left Ventricular Hypertrophy an Obsolete Marker for Determining Heart Failure Risk With Hypertension? J Am Heart Assoc. 2019;1–3.
9. Direção Geral de Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Lisboa; 2013.
10. Mendes M, Filho OM, Coelho AS, Capingana DP, Azevedo V, Soares I, et al. Diretrizes de 2017 para manejo da hipertensão arterial em cuidados primários nos países de língua portuguesa. Rev Port Cardiol. 2017;36(11).
11. Glasser SP. Hypertension syndrome and cardiovascular events. Postgrad Med. 2001;5481(March).
12. Bacharova L, Estes EH. Left Ventricular Hypertrophy by the Surface ECG. J

- Electrocardiol [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.06.006>
13. Kubo T, Kitaoka H. Imaging of Left Ventricular Hypertrophy : a Practical Utility for Differential Diagnosis and Assessment of Disease Severity. *Curr Cardiol Rep.* 2017;
 14. Aro A, Chugh S. Clinical Diagnosis of Electrical Versus Anatomic Left Ventricular Hypertrophy - Prognostic and Therapeutic Tmplications. *J Am Heart Assoc.* 2016;1–7.
 15. Goenka A, Flamm S. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Investigation of Cardiovascular Disorders. *Texas Hear Inst J.* 2014;7–20.
 16. Frohlich ED, Susic D. Pressure Overload. *Heart Fail Clin [Internet].* 2012;8(1):21–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.005>
 17. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens [Internet].* 2014;29(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2014.36>
 18. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. *The Framingham Heart Study. Circulation.* 1994 Jul;90(1):179–85.
 19. Schlaich M, Schmieder R. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach. *Am J Hypertens [Internet].* 1998;11(11):1394–404. Available from: [https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/S0895-7061\(98\)00149-6](https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/S0895-7061(98)00149-6)
 20. Santos M, Shah AM. Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;
 21. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens.* 2014;32(1).
 22. Gerdtts E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2008 Apr;51(4):1109–14.
 23. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, Cooper RS, Klassen C, Kazi F, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2005 Jul;46(1):124–9.
 24. Javier D. Towards a New Paradigm About Hypertensive Heart Disease. *Med Clin NA.* 2009;93:637–45.
 25. Saucerman JJ, Tan PM, Buchholz KS, Mcculloch AD, Omens JH. Mechanical regulation of gene expression in cardiac myocytes and fibroblasts. *Nat Rev Cardiol*

- [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0155-8>
26. You J, Wu J, Zhang Q, Ye Y, Wang S, Huang J. Differential cardiac hypertrophy and signaling pathways in pressure versus volume overload. *Am J Physiol*. 2017;
 27. Mei H Van Der, Berezikov E, Meer P Van Der. Modeling Human Cardiac Hypertrophy in Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2018;10:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.016>
 28. Pitoulis FG, Terracciano CM, Heart N. Heart plasticity in response to pressure- and volume- overload: A review of findings in compensated and decompensated phenotypes. *Front Physiol*. 2020;
 29. Carabello BA. Volume Overload. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2012;8(1):33–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.013>
 30. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System : Cardiorenal Effects and Implications for Renal and Cardiovascular Disease States. *Am J Med Sci* [Internet]. 2003;326(1):15–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200307000-00003>
 31. Catena C, Colussi G, Marzano L, Sechi LA, Unit H. Aldosterone and the Heart : From Basic Research to Clinical Evidence. *Horm Metab Res*. 2012;181–7.
 32. Yang Y, Zhu L, Xu J, Tang X, Gao P. Comparison of left ventricular structure and function in primary aldosteronism and essential hypertension by echocardiography. 2016;(197):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.127>
 33. Mulè G, Nardi E, Guarino L, Cacciatore V, Geraci G, Calcaterra I, et al. Plasma aldosterone and its relationship with left ventricular mass in hypertensive patients with early-stage chronic kidney disease. 2015;(August 2014):1–8.
 34. Mara G, Feniman M, Zanati-basan SG, Stefano LM De, Rugolo V, Xavier PS, et al. Aldosterone is associated with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. 2016;1–10.
 35. Gregori M, Tocci G, Marra A, Pignatelli G, Santolamazza C, Befani A, et al. Inadequate RAAS suppression is associated with excessive left ventricular mass and systo-diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2013;1035–9.
 36. Grassi G, Ram VS. Evidence for A Critical Role of the Sympathetic Nervous System in Hypertension. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2016.02.015>
 37. Fisher JP, Paton JFR. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans : implications for hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2011;26(8):463–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2011.66>
 38. Patel MB, Loud AV, King BD, Anversa P, Sack D, Hintze TH. Global myocardial

- hypertrophy in conscious dogs with chronic elevation of plasma nor-epinephrine levels. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21 (Suppl 5): 49–61.
39. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 2007; 115(15): 1999–2005.
 40. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL, Levick SP, Murray DB, et al. Sympathetic Nervous System Modulation of Inflammation and Remodeling in the Hypertensive Heart. *J Am Heart Assoc.* 2010;270–6.
 41. Karunia J, Susetio B, Puncak E, Nina P, Saka B, Rahmanda R, et al. The Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Intron Deletion and Angiotensin-Converting Enzyme G2350A in Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Meta-analysis. *Indian Heart J [Internet]*. 2019;71(3):199–206. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.07.002>
 42. Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open.* 2016;6(2). e010282.
 43. Saeed M, Saleheen D, Siddiqui S, Khan A, Butt ZA, Frossard PM. Retraction: Association of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphisms with Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertens Res [Internet]*. 2005;28(4):345–9. Available from: <https://doi.org/10.1291/hypres.28.345>
 44. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, Erdmann J, Woods D, World M, et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. Vol. 358, *Lancet (London, England)*. England; 2001. p. 1155–6.
 45. Newton AC, Antal CE, Steinberg SF. Protein kinase C mechanisms that contribute to cardiac remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Sep;130(17):1499–510.
 46. Patel SK, Ramchand J, Crocitti V, Burrell LM. Kruppel-Like Factor 15 Is Critical for the Development of Left Ventricular Hypertrophy. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr;19(5).
 47. Patel SK, Wai B, Lang CC, Levin D, Palmer CNA, Parry HM, et al. Genetic Variation in Kruppel like Factor 15 Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Type 2 Diabetes: Discovery and Replication Cohorts. *EBioMedicine.* 2017 Apr;18:171–8.
 48. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H. C-Reactive Protein , Left Ventricular Mass Index , and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. *Hypertens Res.* 2007;30(12):1177–85.
 49. Paulus WJ, Ph D, Tschöpe C, Ph D. A Novel Paradigm for Heart Failure with

- Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
50. Salvador AM, Nevers T, Vel F, Aronovitz M, Wang B, Abad A. Intercellular Adhesion Molecule 1 Regulates Left Ventricular. *J Am Heart Assoc.* 2016;1–19.
 51. Murdolo G, Angeli F, Reboldi G, Vedecchia P. Left Ventricular Hypertrophy and Obesity : Only a Matter of Fat ? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;
 52. Sarda T, Rathod S, Modak A. Expression of periodontal inflammation into left ventricular hypertrophy in Type 2 diabetes mellitus : A cross-sectional study. *Comtemporary Clin Dent.* 2017;1–6.
 53. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L, et al. Association Between Periodontal Disease and Left Ventricle Mass in Essential Hypertension. *Hypertension.* 2003;488–93.
 54. Franek E, Blach A, Witula A, Kolonko A, Chudek J, Drugacz J et al. Association between chronic periodontal disease and left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2005;
 55. Franek E, Blaschkyk R et al. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J Nephrol.* 2006;
 56. Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E BA et al. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;
 57. Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M et al. R between electrocardiographic abnormalities and periodontal disease: *THSJP* 2004;75:791–7. No Title.
 58. Bo S, Mandrile C, Milanesio N, Pagani A, Gentile L, Gambino R, et al. Is left ventricular hypertrophy a low-level inflammatory state ? A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012;22(8):668–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.11.004>
 59. Medenwald D, Dietz S, Tiller D, Kluttig A, Greiser KH, Loppnow H, et al. Inflammation and echocardiographic parameters of ventricular hypertrophy in a cohort with preserved cardiac function. *Open Hear.* 2014;
 60. Salles GF, Fizman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant

- Hypertension. Hypertension. 2007;
61. Drawnel FM, Archer CR, Roderick HL. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth. *Br J Pharmacol.* 2013 Jan;168(2):296–317.
 62. Tsai S-H, Lu G, Xu X, Ren Y, Hein TW, Kuo L. Enhanced endothelin-1/Rho-kinase signalling and coronary microvascular dysfunction in hypertensive myocardial hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2017 Sep;113(11):1329–37.
 63. Huang Y, Tang S, Huang C, Chen J, Li J, Cai A, et al. Circulating miRNA29 family expression levels in patients with essential hypertension as potential markers for left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):119–25.
 64. Yao SY, Liu J, Li Y, Wang M, Wang C, Xue H. Association between plasma microRNA-29a and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2019 Mar;47(3):215–20.
 65. Wang Y, Chen S, Gao Y, Zhang S. Serum MicroRNA-27b as a Screening Biomarker for Left Ventricular Hypertrophy. *Texas Hear Inst J.* 2017 Dec;44(6):385–9.
 66. Fabiani I, Pugliese NR, Calogero E, Conte L, Mazzanti MC, Scatena C, et al. MicroRNAs distribution in different phenotypes of Aortic Stenosis. *Sci Rep.* 2018 Jul;8(1):9953.
 67. Fallo F, Catena C, Camozzi V, Luisetto G, Cosma C, Plebani M, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Oct;22(10):871–6.
 68. Lin CD, Tona F, Osto E. Coronary Microvascular Function and Beyond: The Crosstalk between Hormones, Cytokines, and Neurotransmitters. *Int J Endocrinol.* 2015;
 69. Messerli FH, Rimoldi S, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. *JAAC Hear Fail.* 2017;
 70. Nadruz W, Solomon SD, Shah A. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin NA* [Internet]. 2017;101(1):7–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>
 71. Stanton T, Dunn F. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Ischemia. *Med Clin NA.* 2016;
 72. Goldberger A. Left ventricular hypertrophy: Clinical findings and ECG diagnosis [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/left-ventricular-hypertrophy-clinical-findings-and-ecg-diagnosis?search=left-ventricular-hypertrophy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&dis

play_rank=1

73. Podrid PJ. Left ventricular hypertrophy and arrhythmia [Internet]. UptoDate. 2020 [cited 2020 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/left-ventricular-hypertrophy-and-arrhythmia?search=left-ventricular-hypertrophy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
74. 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.* 1990 May;322(22):1561–6.
75. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.11.002>
76. Lavie CJ, Milani R V, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2007 Nov;100(9):1460–4.
77. Milani R V, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2006 Apr;97(7):959–63.
78. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1635–40.
79. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010 Aug;23(8):876–81.
80. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment A Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies. *Hypertension.* 2009;