



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Biomarcadores de Hipertrofia Ventricular Esquerda em doentes com Hipertensão Arterial

Cláudia Cristina Santos Fontes Pereira

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

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo Branco

Covilhã, maio de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador PROFESSOR DOUTOR MIGUEL CASTELO BRANCO por todo o carinho, preocupação e apoio prestado na elaboração desta dissertação.

À Minha MãE, por toda a paciência, incentivo e amor incondicional.

Ao meu PAI, por se sacrificar e estar longe da família para me dar melhores condições de vida.

Ao meu NAMORADO, pela compreensão, incentivo e suporte emocional nos momentos menos bons.

Ao meu IRMÃO, por fazer os meus dias mais felizes.

Ao meus AVÓS, pelos conselhos, receção calorosa e ensinamentos de vida

À restante FAMÍLIA por ter depositado confiança em mim

Aos meus AMIGOS, pelos risos, convívios e companheirismo

E aos que direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação profissional e pessoal, o meu muito obrigado.

Prefácio

“É na humildade que reside o poder.
Os humildes são como a pedra: está no chão,
mas é sólida. Os orgulhosos são como o fumo:
é alto, mas dissipa-se”

Santo Agostinho

Resumo

Introdução: A Hipertensão Arterial constitui um problema grave de Saúde Pública por ter elevada prevalência no Mundo e ser um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs). A exposição crónica ao aumento da pressão arterial leva a um conjunto de alterações estruturais e funcionais em vários tecidos, nomeadamente no coração, resultando em Doença Cardíaca Hipertensiva. Esta entidade tem como principal característica, a **Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)** que se define por um aumento da massa do ventrículo esquerdo. Numa primeira fase, esta surge como mecanismo compensatório de forma a manter o débito cardíaco, apesar do aumento da pós-carga imposta pela Hipertensão Arterial. No entanto, numa fase mais avançada, poderá evoluir para disfunção ventricular esquerda e consequente Insuficiência Cardíaca, entre outras complicações. Deste modo, A Hipertrofia Ventricular Esquerda constitui, por si só, um fator de risco cardiovascular independente. É, tradicionalmente, avaliada por eletrocardiograma, ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca, embora estes tenham algumas limitações como a eficácia dependente da experiência de quem executa, custos elevados, entre outras. **Objetivos:** Nesta revisão bibliográfica pretende-se: 1. Estudar possíveis biomarcadores capazes de identificar, precocemente, a Hipertrofia Ventricular Esquerda em doentes com Hipertensão Arterial; 2. Avaliar a capacidade desses biomarcadores poderem monitorizar a regressão de HVE. **Métodos:** Na elaboração desta revisão, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed e Google Scholar, com enfoque para artigos científicos publicados a partir de 2012. **Resultados:** Os biomarcadores selecionados foram Cardiotrofina-1 (CT-1), NT-proBNP, ST-2, FDG-15, Galectina-3, Troponina de alta sensibilidade e Micro-RNAs. **Conclusão:** Estes biomarcadores selecionados, embora ainda estejam em estudo, poderão ser promissores na identificação precoce da HVE associada a hipertensão arterial, podendo ser alternativas ou complementares aos métodos convencionais de diagnóstico e/ou para estratificação do risco. Poderão, ainda, vir a ser úteis em monitorizar o efeito do tratamento anti-hipertensor na reversão da HVE e/ou funcionar como novos alvos-terapêuticos. Deste modo, os biomarcadores ajudariam a identificar a hipertrofia ventricular esquerda de forma precoce, acompanhar a sua evolução e prevenir futuras complicações da mesma.

Palavras-chave

"Biomarcadores"; Hipertensão Arterial"; "Hipertrofia Ventricular Esquerda"; "Cardiotrofina-1"; "NT-proBNP"; "ST-2"; "FDG-15"; "Galectina-3"; "Micro-RNAs"; hs-cTnT"

Abstract

Introduction: Hypertension is a serious public health problem because it has a high prevalence in the world and is one of the main modifiable risk factors for the development of cardiovascular diseases (CVDs). Chronic exposure to increased blood pressure leads to a set of structural and functional changes in various tissues, notably the heart, resulting in hypertensive heart disease. This entity has, as its main characteristic, Left Ventricular Hypertrophy (LVH) defined by an increase in left ventricular mass. In the first phase, this appears as a compensatory mechanism in order to maintain cardiac output, despite the increase in post-load imposed by arterial hypertension. However, at a later stage, it may progress to left ventricular dysfunction, heart failure and other complications. Thus, Left Ventricular Hypertrophy alone is an independent cardiovascular risk factor. It is traditionally evaluated by electrocardiogram, echocardiogram or cardiac magnetic resonance imaging, although these have some limitations such as efficacy dependent on the experience of the performer, high costs, among others. **Objectives:** In this literature review we intend to: 1. Study possible biomarkers capable of identifying early Left Ventricular Hypertrophy in patients with Arterial Hypertension; 2. Evaluate the ability of these biomarkers to monitor LVH regression. **Methods:** In the preparation of this review, a bibliographic search was carried out in the Pubmed and Google Scholar databases, with a focus on published scientific articles from 2012. **Results:** The selected biomarkers were Cardiotrophin-1, NT-proBNP, ST-2, Galectin-3, FDG-15, high-sensitivity cardiac Troponin T and Micro-RNAs). **Conclusion:** These biomarkers selected, although still under study, may be promising in the early identification of LVH associated with arterial hypertension, and may be alternative or complementary to conventional diagnostic methods and / or for risk stratification. They may also be useful in monitoring the effect of antihypertensive treatment on the reversal of LVH and / or to function as novel therapeutic targets. Thus, biomarkers would help to identify left ventricular hypertrophy early, monitor its evolution and prevent future complications of it.

Keywords

"Biomarkers"; "Hypertension", "Left Ventricular Hypertrophy"; "Cardiotrophin-1"; "NT-proBNP"; "ST-2"; "GDF-15"; "Galectin-3"; "hs-cTnT"; "Micro-RNAs".

Índice

Agradecimentos	iii
Prefácio	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1: Introdução à Hipertrofia Ventricular Esquerda	
1.1 Hipertensão Arterial	1
1.2 Hipertrofia Ventricular Esquerda associada a Hipertensão Arterial	2
1.3 Prevalência da Hipertrofia Ventricular Esquerda	3
1.4 Fisiopatologia da Hipertrofia Ventricular Esquerda	4
1.5 Classificação da Hipertrofia Ventricular Esquerda	6
1.6 Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda	8
1.7 Progressão da Hipertrofia Ventricular Esquerda para Insuficiência Cardíaca	10
1.8 Significado Clínico da Hipertrofia Ventricular Esquerda	11
1.9 Regressão da Hipertrofia Ventricular Esquerda	12
Capítulo 2: Biomarcadores	
2. Biomarcadores	13
2.1 De estiramento miocárdico	
2.1.1 Cardiotrofina-1	14
2.1.2 NT-proBNP	16
2.2 De Remodelamento da Matriz/Fibrose	
2.2.1 ST-2	18
2.2.2 Galectina-3	20
2.3 De Inflamação	
2.3.1 FDG-15	21
2.4 De Lesão Miocárdica	
2.4.1 Troponina de alta sensibilidade (hs-cTnT)	23
2.5 Outros	
2.5.1 Micro-RNAs	25
Tabela-Resumo	27
Conclusões e Perspetivas Futuras	29
Referências Bibliográficas	31

Lista de Figuras

Figura 1 -Prevalência da Hipertensão Arterial a nível Nacional e por grupo etário - INSEF 2015	1
Figura 2 - Quadro Esquemático sobre os padrões de hipertrofia e geometria ventricular Esquerda	6

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios eletrocardiográficos mais usados e respetivos pontos de <i>cut-off</i> para definição de HVE por ECG	8
Tabela 2 – Definição ecocardiográfica de HVE, medidas ecocardiográficas de IMVE e RWT	9
Tabela 3 - Tabela - Resumo	27

Lista de Acrónimos

ANF	Fator Natriurético Auricular
AngII	Angiotensina II
AUC	Área sobre a curva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueadores de Canais de Cálcio
B-Bloq.	Beta-bloqueantes
BNP	Péptido Natriurético tipo B
Ca ²⁺	Íon cálcio
Cam	Calmodulina
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CMH	Cardiomiopatia Hipertrofica
CT-1	Cardiotrofina-1
Cn	Calcineurina
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doenças Cardiovasculares
DCCV	Doenças Cérebro-Cardiovasculares
EAM	Enfarte Agudo Do Miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
ET-1	Endotelina-1
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
Gal-3	Galectina-3
GDF-15	Fator de Diferenciação de Crescimento-15
Gp-130	Glicoproteína 130
GPCR	Recetores de ligação a Proteínas G
hs-cTNT	Troponina de alta sensibilidade
HTA	Hipertensão Arterial
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IFN- γ	Interferão-Gama
IGF-1	Fator de insulina-like
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMVE	Índice de Massa Ventricular Esquerda
INSEF	Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico
JNF	Jun-cinase N-terminal
LIFE	Losartan Intervention for endpoint Reduction in Hypertension
LIFR B	Fator recetor inibitório de leucemia B
LVID	Dimensão Interna do Ventrículo Esquerdo
LVPWT	Espessura da Parede Posterior
MAPK	Proteínas cinase ativadas por mitogénio
MEC	Matriz extracelular
MHC- α	Cadeias Pesadas da alfa-miosina

MHC-B	Cadeias Pesadas da beta-miosina
MIR/MiRNAs	Micro-RNAs
MVE	Massa Ventricular Esquerda
NFAT	Fator Nuclear das Células T ativadas
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
NT-proBNP	Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PKC	Proteína Cinase C
RMN	Ressonância Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
RVP	Resistência Vascular Periférica
RWT	Espessura Relativa da Parede
SCA	Síndrome Coronário Agudo
ST-2L	Forma transmembrana do ST-2
sST-2	Forma solúvel do ST-2
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador-Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
VE	Ventrículo Esquerdo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

Capítulo 1: Introdução à Hipertrofia Ventricular Esquerda

1.1 Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial (HTA) é definida quando os valores de pressão arterial sistólica (PAS) são iguais ou superiores a 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg e/ou quando um paciente já esteja em uso habitual de medicação antihipertensora (1)(2).

A HTA constitui um problema grave de Saúde Pública pela sua elevada ocorrência no Mundo e ser um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de Doenças Cérebro-Cardiovasculares (DCCV), tais como Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), Insuficiência Cardíaca (IC), Doença Arterial Periférica (DAP) e Acidente Vascular Cerebral (AVC)(3). Em 2015, a sua prevalência global no Mundo foi estimada em cerca de 1,13 mil milhões de pessoas (1). Em Portugal, afeta cerca de 36% dos portugueses entre os 25 e os 74 anos, sendo mais prevalente nos homens do que nas mulheres e aumenta com a idade, afetando mais de 71% dos portugueses na faixa etária dos 65-74 anos (como mostrado na figura 1) (4).

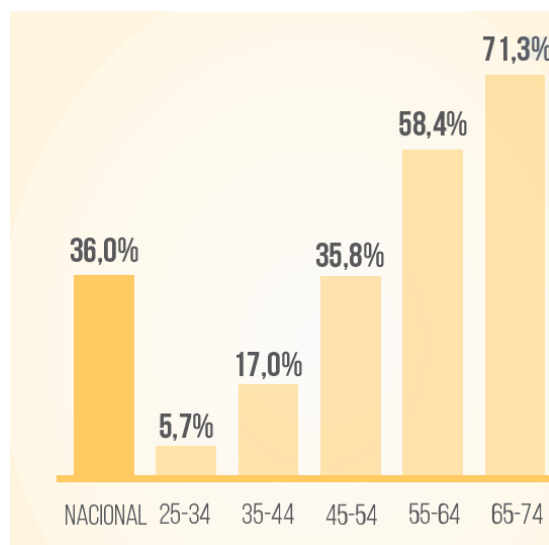


Fig.1 Prevalência de hipertensão a nível nacional e por grupo etário - INSEF 2015

1.2 Hipertrofia Ventricular Esquerda na Hipertensão Arterial

A exposição crónica à pressão arterial elevada leva a um conjunto de alterações estruturais e funcionais em vários tecidos do organismo, nomeadamente no coração, resultando em Doença Cardíaca Hipertensiva, tendo esta, como principal característica, a **Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)** (5).

A Hipertrofia Ventricular Esquerda, definida quantitativamente como um aumento na massa do ventrículo esquerdo (MVE), resulta, essencialmente, da hipertrofia dos cardiomiócitos pré-existentes, ou seja, aumento do seu tamanho, na ausência da sua divisão celular, uma vez que, estes perderam essa capacidade, logo após o nascimento (6)(7). Os cardiomiócitos constituem cerca de 30% do número total de células cardíacas, representando, no entanto, 70 a 80% da massa cardíaca (8). Adicionalmente, como parte da resposta hipertrófica, fibroblastos cardíacos sofrem uma mudança fenotípica, assumindo a configuração de miofibroblasto. Estes, proliferam e aumentam a produção de proteínas da matriz extracelular (MEC), incluindo fibronectina, laminina e colagénio tipo I e III, resultando em fibrose intersticial (9).

Numa primeira fase, a HVE surge como um mecanismo compensatório/adaptativo em resposta à sobrecarga hemodinâmica induzida pela hipertensão arterial, numa tentativa de normalizar o stress exercido na parede ventricular, preservando assim, a função mecânica do VE e o débito cardíaco, segundo a lei de Laplace (3)(6)(10)(11). De acordo com esta, a sobrecarga/stress exercido de qualquer região do miocárdio é dada da seguinte forma: $(\text{pressão} \times \text{raio}) / (2 \times \text{espessura da parede})$, ou seja, o stress é diretamente proporcional à pressão e ao raio e inversamente proporcional à espessura da parede. Assim, um aumento na pressão pode ser compensado por um aumento da espessura da parede e, portanto, o stress da parede diminui (6)(12).

No entanto, em fases mais avançadas de HVE, esta pode ser prejudicial, uma vez que, se põe em marcha uma série de mudanças significativas no miocárdio como o aumento progressivo de fibrose miocárdica e alterações na microvasculatura intramiocárdica, que ocasionam complicações significativas a longo prazo, nomeadamente insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita (12)(13).

Assim sendo, uma vez já estabelecida, a HVE é um importante fator de risco e precursor, por si só, para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo considerado como um dos mais robustos e validados marcadores prognósticos na Hipertensão Arterial (3).

1.3 Prevalência da Hipertrofia Ventricular Esquerda

Estabelecer, de forma precisa, a prevalência de HVE em doentes hipertensos tem sido, de alguma forma, difícil, por esta, ser afetada, em parte, pela duração e severidade da HTA e, ainda, pelos métodos de detecção de hipertrofia cardíaca (14)(15).

Cerca de 5% dos pacientes com hipertensão arterial leve a moderada têm evidência de HVE no eletrocardiograma (ECG) (16). A prevalência de HVE, no ecocardiograma, é de 15% a 20% em pacientes hipertensos leves a moderados e acima de 50% em pacientes com hipertensão arterial grave (17)(18)(19)(20)(21).

A HVE tem sido, continuamente, associada com os níveis de pressão arterial, especificamente, com a pressão arterial sistólica (PAS). Esta interação sugere uma relação dose-dependente que ocorre, mesmo quando os valores de PAS são inferiores a 140 mmHg, comumente considerados, ainda, dentro dos limites normais. Segundo o estudo de *Framingham*, por cada aumento de 20 mmHg na PAS, o risco de desenvolver HVE aumenta em cerca de 43% nos homens e 25% nas mulheres. No mesmo estudo, foi, ainda, possível verificar que, 10% da variação da massa ventricular ficou a dever-se a diferenças na pressão arterial sistólica (22). Similarmente, a pressão arterial média (PAM) obtida durante os períodos de vigília nos pacientes hipertensos foi responsável por 10 a 25% da variação da massa do VE, enquanto a não queda noturna da PA esteve associada a maior aumento na massa do VE (9)(11).

Além da pressão arterial e dos métodos de diagnóstico, a idade avançada e comorbilidades como a obesidade, diabetes, consumo de álcool influenciam na determinação da massa ventricular esquerda em pacientes hipertensos, sendo responsável por uma considerável variabilidade interindividual em cerca de 60% (11)(14)(16)(23)(24). Por exemplo, a coexistência de hipertensão com diabetes aumenta a prevalência de HVE (17). Também, o risco de HVE em doentes hipertensos está aumentado se associado a obesidade (22)(23). Por cada aumento de 2kg/m² no IMC, o risco de ter HVE aumenta 47% nos homens e 51% nas mulheres (22). Uma análise de estudo com 4176 pacientes hipertensos mostrou que, naqueles com peso normal, sobrepeso e obesidade apresentaram taxas de prevalência de HVE de 12%, 25% e 48%, respetivamente (25). Adicionalmente, o consumo de álcool e idade avançada aumentam a prevalência de HVE, em doentes hipertensos (9).

1.4 Fisiopatologia da Hipertrofia Ventricular Esquerda

A sequência de eventos que ocorre entre o aumento de stress na parede ventricular provocado pelo aumento crónico da pressão arterial até à hipertrofia celular tem sido elucidada e pensa-se que se deve à interação entre os vários sistemas abaixo mencionados (26).

A nível celular e molecular, a hipertrofia dos cardiomiócitos é caracterizada por um aumento do tamanho celular, aumento de síntese proteica e organização aumentada dos sarcómeros (27).

- **Stress mecânico/hemodinâmico**

O stress mecânico parece ser suficiente para induzir a resposta hipertrófica através de moléculas mecanossensíveis, que são responsáveis pela transdução mecânica do sinal induzido pelo stress, um processo chamado de “mecanotransdução”. As moléculas mecanossensíveis conhecidas pertencem à família de proteínas específicas do disco Z chamadas de **cal sarcinas** ou de **miozeninas**. Estas, ligam-se a proteínas do aparelho esquelético cardíaco, como a proteína âncora de miofilamento de disco Z, α -actinina e teletonina e, posteriormente, são sinalizadas moléculas que influenciam diretamente a expressão génica, que inclui a re-expressão de genes cardíacos imaturos característicos da vida fetal, conferindo ao cardiomiócito hipertrófico, características fenotípicas de imaturidade, de forma a poderem aumentar de tamanho. Esses genes sobre-expressos resultam na produção de isoformas fetais de proteínas contráteis como a α -actina esquelética e cadeias pesadas da β -miosina (MHC- β) (7)(13)(27)(28)(29). É ainda, acompanhado da sub-regulação dos genes normalmente expressos no adulto como o gene da isoforma alfa predominante do adulto (MHC- α). (27)(29)

- **Estímulos Humorais**

Adicionalmente, o estímulo humoral parece também exercer influência no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, amplificando o sinal desencadeado pelo próprio evento mecânico induzido pela sobrecarga de pressão (14)(30)(31)(32).

Moléculas como catecolaminas, angiotensina II (Ang II) e endotelina-1 (ET-1) ligam-se a recetores de ligação a proteínas G (GPCR) levando a aumento dos níveis intracelulares de iões cálcio (Ca^{2+}) a jusante de GPCR, sendo depois, detetado pela calmodulina (Cam) e transportado até a calcineurina (Cn). Esta última, uma vez ativada, liga-se e desfosforila o fator nuclear das células T ativadas (NFAT) citoplasmático, permitindo a sua translocação para o núcleo, onde participa, também, na ativação da expressão génica hipertrófica (10)(27).

Complementarmente, a aldosterona, controlada parcialmente pela angiotensina II, parece regular o crescimento e metabolismo dos fibroblastos cardíacos, aumentando a

produção de proteínas da matriz extracelular como colagénio e fibronectina, induzindo fibrose cardíaca (9)(31).

- Papel da Inflamação

É importante, também, ressaltar que a inflamação mostrou ser uma característica proeminente da hipertrofia ventricular, nomeadamente a infiltração intersticial de células inflamatórias envolvendo macrófagos, linfócitos T, expressão elevada de citocinas como as interleucinas (IL)-6, IL-1 β , IL-1RA e fator de necrose tumoral -alfa (TNF- α) e ativação de vias de sinalização inflamatórias. O papel patológico da inflamação não está bem claro; no entanto, o mais provável é exacerbar a condição da doença. Por exemplo, IL-6 mostrou induzir diretamente a hipertrofia *in vitro* e *in vivo*. Igualmente, os macrófagos desempenham funções importantes no coração, sendo que macrófagos M1 desempenham funções inflamatórias e, contrariamente, macrófagos M2, funções anti-inflamatórias (27).

- Papel da sinalização redox

O stress oxidativo está envolvido na patogénese da hipertrofia ventricular. Espécies reativas de oxigénio (ROS) mostraram ativar vias de sinalização implicadas no crescimento hipertrófico, incluindo aquelas que envolvem tirosinas cinases, proteínas cinases C (PKC) e proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPK), entre outras. Ainda, ROS mostraram mediar a hipertrofia induzida pela angiotensina II e noradrenalina a jusante de GPCR. Tratamento antioxidante mostrou abolir a hipertrofia induzida por TNF- α por via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), sugerindo um importante papel da sinalização redox na hipertrofia induzida por inflamação (27).

1.5 Classificação da Hipertrofia Ventricular Esquerda

O padrão geométrico do ventrículo esquerdo pode ser classificado com base em dois parâmetros medidos ecocardiograficamente: o **índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE)**, que corresponde à massa do VE normalizado para a área de superfície corporal ou altura elevado à potência de 2.7) e a **espessura relativa da parede (RWT)**, que traduz a relação entre a espessura da parede posterior (LVPWT) e a dimensão interna do ventrículo esquerdo (LVID).

Esta classificação permite a categorização da geometria do VE em 4 tipos (como pode ser visto na figura): **normal** (IMVE normal e $RWT \leq 0,42$), **remodelamento concêntrico** (IMVE normal e $RWT > 0,42$), **hipertrofia concêntrica** (aumento de IMVE e $RWT > 0,42$) ou **hipertrofia excêntrica** (aumento de IMVE e $RWT \leq 0,42$) (24)(33)(34).

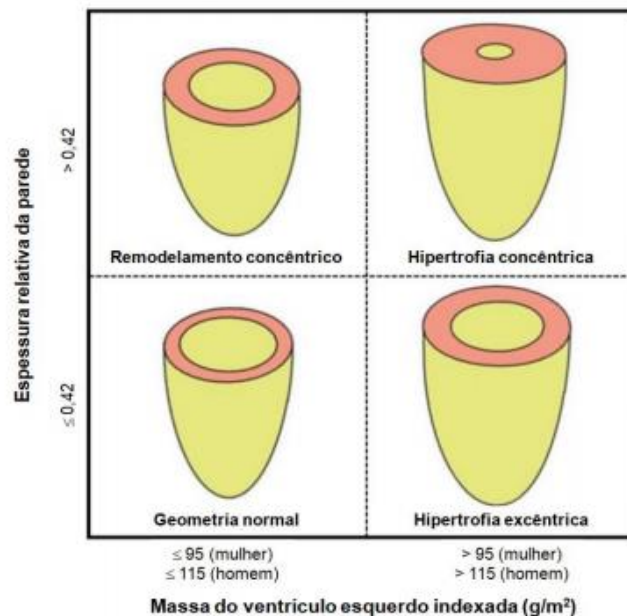


Fig.1 Quadro esquemático sobre os padrões de hipertrofia e geometria ventricular esquerda

A Hipertrofia Ventricular Esquerda pode manifestar-se por Hipertrofia Concêntrica ou Hipertrofia Excêntrica.

A **Hipertrofia Concêntrica** é um padrão geométrico em que o aumento da massa do VE fica a dever-se ao aumento da espessura da parede e/ou septo interventricular, sem haver aumento das dimensões internas do VE (6)(9). Está tipicamente associado a sobrecarga de pressão e resulta do espessamento das células através da adição de novos sarcômeros em paralelo (9)(16).

Por sua vez, a **Hipertrofia Excêntrica** é um padrão geométrico em que o aumento da massa do VE se deve ao aumento do diâmetro interno do VE, mas a espessura relativa da parede permanece normal em proporção ao diâmetro da cavidade do VE, ou seja, menor que 0,45. Está tipicamente associado com a sobrecarga de volume e obesidade e resulta, primariamente, do alongamento da célula, já que os sarcómeros são adicionados em séries. (7)(9).

Alguns pacientes com Hipertensão Arterial podem desenvolver hipertrofia concêntrica e outros hipertrofia excêntrica. Esta aparente variabilidade no padrão geométrico do ventrículo esquerdo entre pacientes hipertensos pode ser atribuída a diferentes fatores. Incluem: (I) a gravidade, duração e rapidez de início da sobrecarga de pressão; (II) sobrecarga de volume; (III) idade, raça / etnia e sexo; (IV) comorbidades como doença arterial coronária (DAC), diabetes mellitus, obesidade e valvulopatias; (V) fatores neuro-hormonais (ex: renina, angiotensina II, aldosterona); (VI) alterações da matriz extracelular; e (VII) fatores genéticos (3)(35).

Por exemplo, hipertensão associada a valores maiores de pressão arterial sistólica (PAS), elevada resistência vascular periférica (RVP) e normal débito cardíaco aumenta a suscetibilidade para hipertrofia concêntrica. Contrariamente, a hipertrofia excêntrica é mais comum naqueles que apresentam aumento do débito cardíaco. Ainda, mulheres são mais propensas a desenvolver HVE concêntrica, enquanto os homens, HVE excêntrica. A raça negra e o aumento da idade, também se associam, mais frequentemente, a HVE concêntrica (9)(17). Por fim, a diabetes mellitus, obesidade e doença arterial coronária também afetam o padrão de resposta hipertrófica. A diabetes associa-se, com maior frequência a HVE concêntrica, enquanto a obesidade e doença arterial coronária, a HVE excêntrica (3)(9)(35)(36).

1.6 Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda

A Hipertrofia Ventricular Esquerda pode estar presente, na ausência de sintomas, por muitos anos antes do desenvolvimento de complicações e, portanto, a sua identificação está, atualmente, dependente de exames complementares de diagnóstico (6).

- **Eletrocardiograma (ECG)**

O ECG é considerado o método de primeira linha usado na deteção de HVE em pacientes hipertensos, por ser o método mais barato. (31) (37)

Existem vários critérios eletrocardiográficos, sendo que, os mais usados estão listados na tabela, com os respetivos pontos de corte: (1)

Tabela 1. Critérios eletrocardiográficos e respetivos pontos de corte para definição de HVE por ECG.

ECG voltage criteria	Criteria for LVH
$S_{V1}+R_{V5}$ (Sokolow-Lyon criterion)	>35 mm
R wave in aVL	≥ 11 mm
$S_{V3}+R_{aVL}$ (Cornell voltage) ^a Cornell duration product ^b	>28 mm (men) >20 mm (women) >2440 mm.ms

ECG = electrocardiogram; LVH = left ventricular hypertrophy.
^aSum of limb and precordial lead voltage.
^bProduct of Cornell voltage x QRS duration (mm.ms).

ESC/ESH 2018

Estes critérios eletrocardiográficos têm, geralmente, elevada especificidade (acima dos 90%). No entanto, a sua principal limitação é a sua baixa sensibilidade (em torno dos 20%), ou seja, um ECG normal não consegue excluir a presença de HVE (31)(37).

- **Ecocardiograma**

O ecocardiograma é específico e muito mais sensível na identificação de HVE comparativamente com o ECG. (38)

A massa do VE pode ser calculada, pela equação válida de Devereux, a partir das medidas obtidas nas imagens 2D e M-mode. Esta equação, atualmente, é a recomendada pelas Sociedade Americana e Europeia de Ecocardiografia, sendo que, LVID indica diâmetro interno do VE; LVPWT, espessura da parede posterior e IVST, espessura do septo intraventricular. (38)

$$MVE (g) = 0.8 \times [1.04 \times (LVID + LVPWT + IVST)^3 - LVID^3] + 0,6 \quad (1)$$

A massa do VE calculada é, ainda, indexada à área da superfície corporal ou altura elevada à potência de 2,7, sendo que, para pacientes obesos é recomendado a segunda. (38)

As guidelines recentes da Sociedade Americana e Europeia de ecocardiografia consideram o diagnóstico de HVE quando os valores de massa do VE indexada à área corporal são superiores a 95 g/m² em mulheres e 115 g/m² nos homens ou quando a massa do VE indexada à altura^{2,7} é superior a 47g/m^{2,7} nas mulheres e 50g/m^{2,7} nos homens. O índice de espessura relativa da parede (RWT) possui 0,42 como ponto de *cut-off* (19)(24).

Tabela 2. Definição ecocardiográfica de HVE, medidas ecocardiográficas de IMVE e RWT

Parameter	Measure	Abnormality threshold
LVH	LV mass/height ^{2.7} (g/m ^{2.7})	>50 (men)
		>47 (women)
LVH ^a	LV mass/BSA (g/m ²)	>115 (men)
		>95 (women)
LV concentric geometry	RWT	≥0.43

Para diferenciar HVE concêntrica da HVE excêntrica, é necessário o cálculo da espessura relativa da parede, segundo a fórmula:

$$RWT = (2 \times \text{espessura da parede posterior}) / \text{dimensão interna do VE} \quad (2)$$

Apesar das suas vantagens, o ecocardiograma pode implicar um possível erro em 10 a 15% no diagnóstico de HVE como resultado do próprio método usado, da qualidade do exame, ou inexperiência do observador.

- **Ressonância Magnética**

A Ressonância Magnética (RMN) é um exame, também, usado para a quantificação anatômica e funcional do coração (1). Fornece medições mais precisas da massa do VE e constituição do tecido cardíaco em relação ao ecocardiograma; Contudo, o custo da RMN impede o uso em grande escala na Hipertensão Arterial (31). É, ainda, limitado a quem faça uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI) ou pacemaker (39).

1.7 Progressão da Hipertrofia Ventricular Esquerda para Insuficiência Cardíaca

O *Framingham Heart Study* foi o primeiro grande estudo prospectivo que comprovou a associação entre HVE e posterior desenvolvimento de IC clinicamente, mostrando que, cerca de 20% dos indivíduos com IC tinham antecedentes de HVE identificado ao ECG e 60 a 70% dos indivíduos com IC demonstrou HVE no ecocardiograma (14). Ainda, em 1987, Kannel et al. relataram, também, que indivíduos com HVE ao eletrocardiograma (ECG) apresentaram risco aumentado de duas a cinco vezes no desenvolvimento de IC (34).

Em concordância com essas observações, diversas evidências clínicas e epidemiológicas demonstraram que a HVE é um importante fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (diastólica) e com fração de ejeção reduzida (sistólica). Além da massa miocárdica, a geometria ventricular também influencia o desenvolvimento de IC. Nesse contexto, a hipertrofia concêntrica tem sido, mais vezes, associado à progressão para IC (34).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a transição de HVE para IC. Apesar de estes ainda não serem totalmente compreendidos, estima-se que, alterações na micro e na macrocirculação coronária e fibrose intersticial, são os principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de IC que comprometem o fornecimento de oxigênio e nutrientes para os miócitos cardíacos hipertrofiados, induzindo a disfunção miocárdica e impedindo um desempenho mecânico satisfatório dessas células, mesmo antes de ser clinicamente evidente (21)(34).

As alterações na circulação coronária compreendem 1) diminuição na densidade de arteríolas e capilares coronários resultante de um aumento desproporcional dos miócitos cardíacos e do interstício; 2) aumento da espessura parietal das artérias coronárias e presença de fibrose perivascular, com conseqüente redução do fluxo coronário, ocasionando isquemia (34).

Adicionalmente, o acúmulo de fibras de colagênio compromete, inicialmente, a taxa de relaxamento do miocárdio, resultando em disfunção diastólica. Com o passar do tempo, essa acumulação contínua de fibras de colagênio compromete a contração dos cardiomiócitos, levando a disfunção sistólica (5).

1.8 Significado Clínico da Hipertrofia Ventricular Esquerda

A Hipertrofia Ventricular Esquerda é uma complicação comum da Hipertensão Arterial que coloca o paciente em elevado risco de eventos cardiovasculares clínicos subsequentes como insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e morte súbita (24). Existe uma associação contínua entre o aumento da massa do ventrículo esquerdo e o risco desses tais eventos cardiovasculares, verificando-se que, por cada aumento de 39 g/m² na massa do ventrículo esquerdo, há um aumento de 40% no risco de eventos cardiovasculares adversos major (37). Os dados do estudo de “Framingham Heart” mostraram que, a presença de HVE diagnosticada no ECG foi associado a aumento do risco em três vezes para a incidência de doença arterial coronária, dezassete vezes para a IC em pacientes com idade inferior a 65 anos e seis vezes em pacientes com mais de 65 anos de idade. Foi, ainda mostrado, um aumento de risco de cinco a nove vezes para morte cardíaca súbita, sendo que 35% de homens e 20% de mulheres morreram dentro de 5 anos após o diagnóstico de HVE (13). O aumento da incidência de arritmias, especialmente ventriculares, nos pacientes hipertensos com HVE, poderá explicar o aumento de morte subita nestes doentes, mesmo sem evidências de doença arterial coronária (24)(40)(41).

Também, os diferentes padrões geométricos do VE que se desenvolvem em resposta à HTA têm sido associados a diferentes níveis de risco. Tem sido documentado que, o risco cardiovascular é maior naqueles com hipertrofia concêntrica, seguido daqueles com hipertrofia excêntrica, remodelamento concêntrico e massa ventricular esquerda normal (11)(37). Num estudo de pacientes hipertensos seguidos por 10 anos, a incidência de eventos cardiovasculares foi de 30% naqueles com hipertrofia concêntrica, 25% naqueles com hipertrofia excêntrica, 15% em pacientes com remodelamento concêntrico e 9% naqueles com massa ventricular esquerda normal (24). Num outro estudo, a mortalidade de todas as causas a 10 anos, foi de 20% naqueles com hipertrofia concêntrica, 10% naqueles com hipertrofia excêntrica, 5% naqueles com remodelamento concêntrico e 1% naqueles sem evidência de HVE (20).

Além disso, tem sido demonstrado que o risco de eventos cardiovasculares diminui, significativamente, em cerca de 50 a 75% em pacientes hipertensos nos quais se verificou a regressão de HVE em comparação aqueles em que a HVE persistiu ou desenvolveu-se de novo (5)(20).

1.9 Regressão da Hipertrofia Ventricular Esquerda

Como dito anteriormente, a regressão da massa ventricular esquerda leva a uma diminuição do risco de eventos cardiovasculares futuros e melhoria da sobrevivência em doentes hipertensos (26). Numa meta-análise realizada com 5 estudos, incluindo 3149 pessoas de idades compreendidas 48 e 66 anos, a regressão de HVE no ecocardiograma mostrou estar associado com uma redução de eventos cardiovasculares em 46% (42). No estudo *LIFE*, em 4,8 anos de seguimento, a incidência de mortalidade cardiovascular reduziu-se em 38%, EAM em 15% e mortalidade de todas as causas em 28%, com o uso de tratamento anti-hipertensor (42).

O controlo agressivo da pressão arterial mostrou ser efetivo na diminuição da massa do VE, em pacientes hipertensos e, quanto maior a redução da PA, maior essa regressão.(9)(42) Adicionalmente, a redução do índice de massa do VE parece diferir entre as várias classes de medicamentos anti-hipertensores, independentemente da PA alcançada, sendo que, aqueles que causaram maior redução da massa do ventrículo esquerdo foram os inibidores da ECA (12% a 15%), seguindo-se os diuréticos tiazídicos e bloqueadores de canais de cálcio (8% a 11%) e betabloqueadores, com 5% a 8% (21). Os inibidores da ECA, os inibidores de canais de cálcio e os β -bloqueadores reduziram a massa ventricular, sobretudo pela diminuição da espessura da parede e do septo interventricular enquanto os diuréticos tiazídicos reduziram predominantemente o diâmetro do ventrículo. Os bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos não tiveram impacto na redução da massa ventricular esquerda (21)(42). A maior regressão de HVE alcançada pelos inibidores da ECA pode ser atribuído às suas ações sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (21).

Capítulo 2: Biomarcadores

A Hipertrofia Ventricular Esquerda associada a Hipertensão Arterial, está associada a mau prognóstico, sendo que, é fator de risco, por si só, para o desenvolvimento de arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, morte súbita, colocando o paciente hipertenso em elevado risco de complicações cardiovasculares, como enfatizado anteriormente (43).

Assim, torna-se, de extrema importância, identificar/rastrear, de forma precoce, a presença de Hipertrofia Ventricular Esquerda em pacientes hipertensos e monitorizar a sua regressão. Uma vez que, o ECG tem valor limitado pela sua baixa sensibilidade e o ecocardiograma e a RMN cardíaca estão associados a elevados custos, são dependentes da experiência de quem os executa e o seu uso pode ser dificultado pela presença de comorbidades (como a obesidade e doenças pulmonares), surge a necessidade de se procurar por novos métodos (43)(44).

A Hipertrofia Ventricular Esquerda resulta de uma complexa interação entre diversos fatores como stress mecânico, fatores neuro-hormonais, genéticos e bioquímicos que atuam e influenciam a atividade dos cardiomiócitos, do interstício cardíaco, ou de ambos. Desta forma, a investigação aprofundada desses mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Hipertrofia Ventricular Esquerda, permitiria descobrir novas moléculas que poderiam funcionar como biomarcadores, facilitando a identificação de doentes com HVE ou em risco de a desenvolver, avaliar a sua regressão e/ou tornar-se novos alvos terapêuticos. Tais biomarcadores poderiam ser usados como alternativas ou complementares aos métodos tradicionais de diagnósticos disponíveis, sendo que, seriam mais baratos e fáceis de realizar.(43)

Atualmente, algumas moléculas têm sido propostas como biomarcadores para a identificação de HVE, em doentes com Hipertensão Arterial, que serão abordados a seguir.

2.1 Biomarcador de estiramento miocárdico

2.1.1 Cardiotrofina-1

A Cardiotrofina-1 (CT-1) é uma citocina, pertencente à família das Interleucinas-6 (IL-6), exercendo suas ações ao interagir com o seu recetor transmembrana composto por um heterodímero de glicoproteína 130 (gp130) e fator recetor inibitório da leucemia B (LIFR B) (7)(45)(46)(47)(48)(49)(50).

CT-1 é expressa em muitos órgãos, nomeadamente, no coração, sendo produzida pelos cardiomiócitos (46)(49)(51) e fibroblastos cardíacos (52), em resposta a estímulos mecânicos (ex: estiramento ventricular induzido por hipertensão arterial), hipóxia e fatores neuro-humorais (noradrenalina, angiotensina II, aldosterona) (45)(48)(50)(53)(54).

CT-1, inicialmente, foi descrita como um fator promotor de sobrevivência e potente estimulador de crescimento celular. (49) Desde então, vários estudos têm sido realizados nesse sentido (54)(55)(56).

Num desses estudos, foi demonstrado que, a expressão miocárdica de CT-1 estava aumentada na presença de hipertrofia dos cardiomiócitos durante o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda em ratos espontaneamente hipertensos (48)(52). Numa outra investigação, a concentração sérica de CT-1 correlacionou-se com a presença de HVE evidenciada no eletrocardiograma (57). Mais ainda, CT-1 foi diretamente correlacionada com o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), medido ecocardiograficamente, em pacientes hipertensos (46). Outros estudos também apontam para uma associação entre os níveis aumentados de cardiotrofina com a massa ventricular em pacientes com cardiomiopatia dilatada e hipertrófica.(58)(59) A sensibilidade e especificidade de CT-1 na deteção de HVE, em pacientes hipertensos foi de 70% e 75%, respetivamente, para valor de *cut-off* de 39 fmol/mL, sendo que, a sensibilidade foi, claramente, superior ao do eletrocardiograma (50%) (45)(53). Além disso, 31% dos pacientes hipertensos que não apresentavam evidência ecocardiográfica de HVE exibiram níveis de CT-1 anormalmente elevados, sugerindo que níveis plasmáticos desta citocina podem aumentar numa fase precoce durante a evolução de hipertensão arterial e, portanto, podem identificar aqueles pacientes com predisposição para desenvolver HVE. Aqueles com níveis de CT-1 acima de 39 fmol/ml tiveram um risco aumentado de seis vezes em desenvolver HVE (45). CT-1 correlacionou-se, ainda, com o aumento de risco cardiovascular, nomeadamente no desenvolvimento de IC, em doentes hipertensos (47).

Adicionalmente, em dois estudos, foi estudado a relação dos níveis séricos de CT-1 com a regressão da HVE e os resultados revelaram uma diminuição dos níveis de CT-1

juntamente com a regressão da HVE, após iniciar tratamento anti-hipertensivo, sendo essa associação independente das mudanças na pressão arterial.(46)(47)(48) A sensibilidade e especificidade de CT-1 para prever a regressão da HVE foi de 65% e 96%, respetivamente, com valor de *cut-off* de 41 fmol/ml (60). Pacientes hipertensos tratados com fármacos anti-hipertensores com uma concentração plasmática de CT-1 < 41 fmol/ml têm quarenta e três vezes maior probabilidade de regressão de HVE comparativamente aos pacientes, cujo os níveis de CT-1 são superiores a esse valor (60).

Sendo assim, a CT-1 mostrou ser útil enquanto biomarcador diagnóstico de Hipertrofia Ventricular Esquerda, bem como monitorizar os efeitos do tratamento anti-hipertensor na regressão da massa ventricular esquerda, nos doentes hipertensos. Além disso, CT-1 pode tornar-se num preditor prognóstico de hipertensão arterial ao prever o aparecimento de HVE e desenvolvimento de IC, em pacientes hipertensos.

2.1.2 NT-proBNP

Peptídeos natriuréticos do tipo B (BNP e NT-proBNP) têm sido extensamente estudados como marcadores de sobrecarga cardíaca. São produzidos, principalmente, no miocárdio ventricular, atuando como hormona contra-reguladora em resposta à sobrecarga de pressão e/ou volume dentro do ventrículo esquerdo (44)(61). Tanto o BNP como o NT-proBNP resultam da divisão da hormona proBNP, sendo que o primeiro é a forma biologicamente ativa, enquanto o segundo é um fragmento aminoterminal inativo, apresentando maior semi-vida que o primeiro (62)(63).

A medição dos níveis de NT-proBNP têm sido aceites como método de diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (44)(63). No entanto, a medição dos níveis plasmáticos de NT-proBNP para diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda na população em geral ou em doentes hipertensos, têm gerado resultados controversos (44)(64)(65).

Por um lado, Morillas et al. investigou o valor diagnóstico dos níveis de NT-proBNP para a deteção da HVE em doentes hipertensos com a fração de ejeção ventricular preservada. O estudo envolveu 27 pacientes e a ressonância magnética cardíaca foi usada para determinar a massa do ventrículo esquerdo. Os resultados mostraram uma correlação significativa entre os níveis plasmáticos de NT-proBNP e a massa ventricular esquerda. O ponto de *cut-off* de NT-proBNP de 35 pg/mL permitiu detetar a presença de HVE em pacientes hipertensos com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 70,6%, VPP de 66,7% e VPN de 100%, com uma área sobre a curva (AUC) de 0,867. Um achado importante deste estudo foi o alto valor preditivo negativo da concentração plasmática de NT-proBNP: se isto for confirmado em investigações futuras, a necessidade de realizar um ECG para descartar HVE em pacientes hipertensos assintomáticos seriam evitados naqueles com concentração plasmática de NT-proBNP <35 pg / mL (64). Ainda, num outro estudo, desenvolvido por Courand et al. verificou-se resultados semelhantes para um valor de *cut-off* de 30pg/ml, sendo que a acurácia diagnóstica de NT-proBNP foi semelhante à do ECG, mas inferior ao do ecocardiograma. Mais ainda, a combinação dos critérios de ECG e os níveis de NT-proBNP melhoraram a performance diagnóstica tornando-se comparável à do ecocardiograma. Assim, o uso simultâneo dos critérios de ECG e NT-proBNP poderiam detetar HVE na maioria dos pacientes hipertensos sem insuficiência cardíaca (66). Para além do diagnóstico de HVE, os níveis de NT-proBNP podem, também, ter capacidade de prever a mortalidade em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, uma vez que, aqueles que se encontravam no quartil mais elevado com níveis maiores de NT-proBNP viram o risco de morrer aumentado em duas vezes em comparação com aqueles que se encontravam no quartil mais baixo (67).

Contrariamente, Di Stasio et al. mostrou que a medição dos níveis de NT-proBNP não é útil enquanto ferramenta de rastreio de HVE em doentes hipertensos, uma vez que, revelaram baixa especificidade, ou seja, cerca de 38%, para um ponto de *cut-off* de 22.5pg/mL (63). Num outro estudo, os resultados foram semelhantes e constataram que, para

um ponto de *cut-off* de 39 ng/L, a sensibilidade foi de 90% e especificidade de 32% na identificação de HVE (62). Ainda, num outro estudo, para um valor de *cut-off* de 15,5pg/mL, a sensibilidade foi de 80% e especificidade de 34,2% (AUC máxima de 0,571) (65).

Estes resultados contraditórios podem ser explicados pela diferente influência do sistema renina-angiotensina nos níveis plasmáticos de NT-proBNP nos estudos, características distintas da população estudada, ou seja, variabilidade intra-individual, diferente prevalência da HVE na população em estudo, diferenças na forma de medição dos níveis dos péptidos natriuréticos (66)(68).

Concluindo, o NT-proBNP mostrou resultados controversos na utilidade deste ser usado como biomarcador de diagnóstico de HVE em doentes hipertensos, necessitando de mais investigação no futuro. Ainda assim, o NT-proBNP poderá vir a funcionar como preditor prognóstico nestes doentes.

2.2. Biomarcadores de Fibrose Miocárdica

2.2.1. ST-2

ST-2 é um membro da família de recetores da interleucina-1 e apresenta duas isoformas principais: uma forma transmembrana (ST2L) e uma forma solúvel (sST-2), sendo, este último, detetado no sangue (69)(70). A IL-33 foi identificado como sendo o ligante funcional de ST2L e a sua interação está “*up-regulated*” em resposta ao stress miocárdico, exercendo ações cardio-protetoras, para redução de fibrose e hipertrofia do miocárdio, por oposição aos efeitos da angiotensina-II. Contrariamente, a forma circulante de ST-2 (sST-2) atenua as ações benéficas resultantes da interação IL-33/ST2L, ao sequestrar IL-33 e limitar a sua biodisponibilidade para se ligar ao ST2L (43).

Apesar da fonte de sST-2 não ser, ainda, bem estabelecida, crê-se que é produzida por fibroblastos cardíacos e cardiomiócitos em resposta à lesão ou stress mecânico, embora as células endoteliais também têm sido sugeridas (43)(71). Assim, elevadas concentrações séricas de sST-2 em humanos têm sido associadas a processos fisiopatológicos de doenças cardíacas, como insuficiência cardíaca aguda e crónica e enfarte agudo do miocárdio (43) (71)(72). Adicionalmente, ST-2 foi também associada a pacientes hipertensos, com HVE (69)(71).

Ojji et al. investigou a relação da concentração de ST-2 solúvel com a HVE numa amostra de 210 pacientes com hipertensão. Os indivíduos hipertensos com HVE apresentaram maiores concentrações quando comparados com indivíduos apenas com HTA. A sensibilidade e especificidade de distinguir a presença ou ausência de HVE em pacientes hipertensos foi de 87% e 56,7%, respetivamente, com um valor de *cut-off* de 14,45 ng/mL (70). Similarmente, num outro estudo, Farçaş et al. verificou que, os níveis de ST-2 foram significativamente maiores em pacientes do grupo B (com HVE) do que nos grupo A (sem HVE) e o ponto de *cut-off* de 14,04 ng/mL apresentou sensibilidade de 82,1% e especificidade de 53,8% para discriminar entre pacientes com e sem HVE (43). Complementarmente, Ojji et al. investigou a relação entre os níveis de ST-2 solúvel e os padrões geométricos do VE e verificou que, os pacientes com hipertrofia concêntrica tinham níveis mais elevados de ST-2 solúvel em comparação com aqueles com geometria ventricular esquerda normal (20,4 vs 14,3ng/mL) A sensibilidade do ST-2 solúvel na diferenciação da hipertrofia concêntrica e da geometria normal foi de 68,2% e especificidade foi de 88,2%, e VPN de 68% com um ponto de *cut-off* de 17,4ng/mL Assim, os níveis plasmáticos de ST2 estavam aumentados em pacientes hipertensos com todos os 3 padrões de geometria anormal de HVE, mas maior naqueles com hipertrofia concêntrica, apesar de pressões sanguíneas e valores de IMVE comparáveis (69).

Deste modo, ST-2 mostrou ser um biomarcador útil em diagnosticar HVE em doentes hipertensos (43)(70). Ainda, a medição de ST-2 solúvel pode ser útil na deteção do padrão geométrico na HVE na hipertensão, particularmente hipertrofia concêntrica, facilitando a estratificação do risco, já que esta está associado a maior prevalência de complicações cardiovasculares ou morte do que em pacientes com outro tipo de padrões de HVE (69).

2.2.2. Galectina-3

Galectina-3 (Gal-3) pertence à família das lectinas de ligação a hidratos de carbono (β -galactosídeo) (25)(73). É expressa em muitos órgãos, incluindo o coração, sendo que, as principais fontes de produção são os fibroblastos e macrófagos ativados (25)(50). A sua função é de participar na fibrose do miocárdio e inflamação (74).

Evidências experimentais sugerem que, como mediador de fibrose cardíaca, o Gal-3 pode estar correlacionado com o remodelamento cardíaco no estágio inicial da hipertensão. (25) Portanto, o aumento da Galectina-3 pode estar relacionada com a síntese de colagénio e fibrose do miocárdio que ocorrem durante a HVE (73).

Nar et al. investigou a relação do nível de Gal-3 com a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) relacionada à hipertensão arterial (HTA). No estudo, foram incluídos no total 113 indivíduos, dos quais 37 eram indivíduos hipertensos com HVE (grupo I), 38 eram indivíduos hipertensos sem HVE (grupo II) e os restantes 38 eram saudáveis normotensos (grupo III). Os resultados do estudo mostraram que o aumento dos níveis de Gal-3 tem uma correlação significativa com o índice de massa ventricular esquerda (IMVE). O nível sérico de Gal-3 foi de $7,52 \pm 1,81$ ng / ml no Grupo I, tendo sido significativamente maior do que o Grupo II e III ($P < 0,001$). Além disso, o nível de Galectina-3 do Grupo II foi superior ao do Grupo III ($2,84 \pm 0,79$ ng / ml versus $1,97 \pm 0,39$ ng / ml, $P < 0,001$). Ainda, os níveis de Gal-3, mesmo no estágio recém-diagnosticado de hipertensão arterial, estavam aumentados (73).

Adicionalmente, num outro estudo, Yao et al investigou a utilidade da galectina-3 na identificação precoce das geometrias anormais do ventrículo esquerdo (VE) (isto é, hipertrofia concêntrica, hipertrofia excêntrica, remodelamento concêntrico) num grupo de pacientes hipertensos. (25) Um total de 107 pacientes com hipertensão, dos quais 55 tinham HVE, 52 sem HVE e 108 controlos foram incluídos neste estudo. (25) Os resultados mostraram que os níveis de galectina-3 foram significativamente maiores em hipertensos com HVE ($12,5$ ng / mL) comparado com aqueles sem HVE ($7,3$ ng / mL) e os controlos saudáveis ($5,6$ ng / mL). Definiu-se que, o ponto de *cut-off* ideal para identificar/predizer a existência de geometria anormal do VE em pacientes com hipertensão arterial foi de $11,43$ ng / mL, com uma sensibilidade de $67,7\%$ e uma especificidade de $71,1\%$. Neste estudo, foi demonstrado que, o nível sérico de Gal-3 é independentemente correlacionado com IMVE em pacientes com hipertensão (25). Esse achado pode ser de importância clínica porque Gal-3 = $11,43$ ng / mL provavelmente indica HVE precoce e prognóstico adverso em pacientes com hipertensão (25).

Em relação à galectina-3 os resultados mostraram evidência de uma relação entre os seus níveis séricos e o IMVE, sendo que, esta pode ser útil como um marcador precoce de HVE em reconhecimento de pacientes com alto risco cardiovascular (25). Ainda, os níveis de Gal-3 estavam aumentados em pacientes hipertensos sem lesão de órgão-alvo, evidenciando que mesmo alterações miocárdicas sem evidência de hipertrofia detectável também podem ser responsáveis por aumentar os níveis de Galectina-3 (73).

2.3. Biomarcadores de inflamação

2.3.1 FDG-15

O Fator de Diferenciação de Crescimento 15 (FDG-15) (*GDF-15* em inglês) é um membro da superfamília de citocinas do fator de crescimento transformador β (TGF- β).⁽⁷⁵⁾ É produzido por vários tipos de células, incluindo cardiomiócitos, células endoteliais, células musculares lisas vasculares, macrófagos ativados e adipócitos, sendo que, é secretado em baixas concentrações na maioria dos tecidos. Embora o FDG-15 não seja normalmente expresso no coração sob condições fisiológicas, pensa-se que, a sua concentração aumenta rapidamente em resposta à lesão cardiovascular e inflamação associada a sobrecarga de pressão, insuficiência cardíaca, isquemia e aterosclerose ⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾.

O FDG-15 tem sido, recentemente, identificado como uma citocina cardioprotetora em modelos animais, tendo um efeito endógeno anti-hipertrofico, atenuando ou antagonizando a gravidade da hipertrofia dos cardiomiócitos ⁽⁷⁷⁾.

Kou et al estudou a associação dos níveis plasmáticos de FDG-15 com o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos, determinando se FDG-15 é útil enquanto biomarcador de diagnóstico e gravidade da HVE de origem hipertensiva. Para tal efeito, foram selecionados 239 pacientes hipertensos e 63 controlos saudáveis. Os pacientes hipertensos foram divididos em dois grupos: aqueles com HVE (n= 67) e aqueles sem HVE (n= 172). Os resultados mostraram que a concentração plasmática de FDG-15 foi significativamente maior em pacientes hipertensos com HVE do que em pacientes sem HVE (1114,92 vs 809,68 pg/mL) e controlos saudáveis (1114,92 vs 874,88 pg/mL). As concentrações plasmáticas de FDG-15 foram independentemente associadas ao aumento de IMVE. A sensibilidade foi de 95,5% e especificidade de 67% para identificar a HVE em pacientes hipertensos, com um ponto de *cut-off* de 675,413 pg/mL ⁽⁷⁶⁾. Similarmente, num outro estudo, Xue et al encontraram que, níveis séricos de FDG-15 em pacientes hipertensos com HVE (mediana 1101 ng/mL) foram maiores do que em pacientes hipertensos sem HVE (mediana 516 ng/mL). Os níveis plasmáticos de FDG-15 foram positivamente correlacionados com as medidas ecocardiográficas de HVE ⁽⁷⁷⁾.

Ainda, num outro estudo, foi demonstrado que, níveis circulantes de FDG-15 foram significativamente maiores em pacientes com HVE de origem hipertensiva do que em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Esta diferença fica a dever-se, ao fato de que, a que a expressão de FDG-15 cardíaco aumenta no ventrículo esquerdo hipertrofiado em resposta à sobrecarga de pressão e na CMH, não havendo essa sobrecarga de pressão, os níveis de FDG-15 não aumentam ⁽⁷⁵⁾.

Deste modo, o FDG-15 mostrou ser um bom biomarcador na identificação de HVE em pacientes com hipertensão arterial (76). Ainda, FDG-15 promete ser útil em distinguir entre cardiomiopatia hipertrófica e HVE de origem hipertensiva e, portanto, os valores séricos de FDG-15 podem ter utilidade clínica nos pacientes com HVE porque as estratégias terapêuticas para o tratamento de CMH e HVE por hipertensão é diferente. Poderia justificar-se a medição do FDG-15 em pacientes com HVE para diferenciar a sua etiologia (75).

2.4 Biomarcadores de Lesão Miocárdica

2.4.1 Troponina de alta sensibilidade (hs-cTnT)

Troponina I e T são proteínas presentes nos cardiomiócitos. Graças aos rápidos avanços nas técnicas laboratoriais, foi possível desenvolver testes de medição da concentração de troponina altamente sensível em relação a métodos anteriores usados e com melhor precisão nos limites inferiores de detecção, sendo possível determinar dez vezes menor a concentração de troponina no sangue, ou seja, até 0,001 µg/L (1 ng/L) em relação ao método anterior que media até 0,01 µg / L (79)(80).

A Troponina T de Alta Sensibilidade (hs-cTnT) é um marcador gold-standard para lesão miocárdica; no entanto, elevações podem ocorrer em condições que não sejam o síndrome coronário agudo (SCA) (45)(79).

Os níveis de hs-cTnT têm sido correlacionados positivamente com a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos e na população em geral (81)(82)(83)(84). Recentemente, Sato et al. relataram que hs-TnT era $\geq 0,003$ ng/ml em 78% dos pacientes que apresentavam hipertensão arterial e correlacionou-se independentemente com a idade, função renal e hipertrofia cardíaca evidenciada no ECG (81). Além disso, a hipertrofia ventricular esquerda evidenciada no ECG foi significativamente mais frequente em indivíduos com concentração de troponina de alta sensibilidade acima de 14 ng/mL, em comparação com níveis de troponina abaixo de 5 ng/mL (79)(80)(82). Kaypakli et al. mostraram, também, que a concentração de hs-TnT foi maior em pacientes com hipertensão com evidência ecocardiográfica de hipertrofia ou disfunção do ventrículo esquerdo (85). Mesmo dentro dos limites normais, a circulação da hs-cTnT correlacionou-se fortemente com anormalidades estruturais, como hipertrofia do VE e disfunção do VE na população geral e em pacientes com hipertensão arterial (85). Complementarmente, UÇAR et al. investigou a possível associação entre os valores de hs-cTnT com os padrões geométricos do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos recém-diagnosticados. Os maiores valores de hs-cTnT foram observados no grupo com hipertrofia concêntrica em comparação com os grupos de hipertrofia excêntrica, remodelamento concêntrico, geometria normal e grupo controlo. Além disso, os valores de hs-cTnT no grupo de hipertrofia excêntrica foram maiores do que nos grupos controlo, geometria normal e remodelamento concêntrico. Os níveis de hs-cTnT do grupo controlo, de geometria normal e de remodelamento concêntrico foram semelhantes. Sendo assim, o estudo mostrou que hs-cTnT foi independentemente associado com a geometria do VE bem como com o IMVE (83). No entanto, Miao et al. mostraram resultados diferentes em que o nível de hs-TnT foi maior em pacientes hipertensos com hipertrofia excêntrica em comparação com aqueles que apresentavam geometria normal, remodelamento concêntrico e hipertrofia concêntrica (79).

Adicionalmente, pacientes com maiores concentrações de hs-cTnT tiveram um risco aumentado de desenvolver HVE após 6 anos, evidente ao ECG, de 2,29 se hs-cTnT de 5 a 8 ng/L; 2,94 se hs-cTnT de 9 a 13 ng/L e 5,19 se hs-cTnT igual ou superior a 14 ng/L (82). Ainda, no estudo de “*Cardiovascular Health*”, os níveis aumentados de TnT (≥ 3 pg/mL) em pacientes com HVE se relacionaram com o risco de desenvolver insuficiência cardíaca ao fim de 8 anos. A incidência de IC foi de 21% (HVE + e cTnT+) versus 1% (HVE- e cTnT-), 4% (HVE-, cTnT+) e 6% (HVE+ e cTnT-). Indivíduos com HVE e com cTnT positivo apresentaram um risco aumentado em quatro vezes em progredir para IC ou morte por doença cardiovascular quando comparado com aqueles sem HVE e cTnT negativo (86).

Deste modo, a Troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs- cTnT) associa-se a lesão subclínica do miocárdio e relaciona-se com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda em indivíduos livres de doença cardiovascular (DCV) (84). A hs-TnT poderia ser um biomarcador confiável de diagnóstico e previsão de HVE em doentes hipertensos, como indicador de lesão sub-clínica de cardiomiócitos, podendo ajudar a identificar o subgrupo de pacientes de alto risco que beneficiariam de uma avaliação por ecocardiograma e tratamento mais agressivo (79)(83)(85). A relação dos níveis de hs-TnT com a geometria do VE em pacientes hipertensos não foi concordante entre estudos (79)(83). Por último, a TnT pode ser útil para melhor estratificar o risco em indivíduos com HVE, identificando aqueles com maior risco de progredir para IC e morte por doenças cardiovasculares (86).

2.5. Outros

2.5.1. Micro-RNAs

Os micro-RNAs (miRs, miRNAs) são pequenas moléculas de RNA, com 20 a 23 nucleótidos de comprimento. A sua função é regular negativamente a expressão génica pós-transcricional, ao inibir a tradução de mRNAs e/ou promover a sua degradação (8)(39)(87).

Recentemente, os micro-RNA (miRs) têm sido associados a várias patologias cardiovasculares, despertando o interesse no seu uso como ferramenta de diagnóstico clínico e prognóstico, uma vez que os miRNAs possuem alta estabilidade na corrente sanguínea e são de fácil deteção (8)(39)(88). Alguns miRNAs têm sido identificados como tendo um papel regulador na HVE, participando na hipertrofia dos cardiomiócitos e/ou fibrose miocárdica, que menciono abaixo.

No estudo 1, foram avaliados os níveis de expressão dos microRNAs miR-1, miR-133a, miR-26b, miR-208b, miR-499 e miR-21, em 102 pacientes com hipertensão essencial e 30 indivíduos saudáveis. Pacientes com HVE apresentaram menores níveis de expressão de miR-1 ($19,59 \pm 3,42$ versus $32,90 \pm 5,07$, $p = 0,030$) e miR-133a ($3,57 \pm 0,49$ versus $6,67 \pm 0,84$) e níveis significativamente maiores de miR-26b ($8,15 \pm 0,84$ versus $5,24 \pm 0,55$), miR-208b ($32,33 \pm 5,01$ versus $11,44 \pm 2,04$), miR-499 ($13,73 \pm 1,78$ versus $6,01 \pm 0,61$) e miR-21 ($3,28 \pm 0,22$ versus $2,17 \pm 0,18$) em comparação com os pacientes sem HVE. Os níveis de miR-1 e miR-133a correlacionaram-se negativamente com o IMVE, enquanto o MiR-26b, MiR-208b, miR-499 e miR-21 mostraram correlações positivas com o IMVE. Adicionalmente, entre os pacientes com HVE, os pacientes com hipertrofia excêntrica apresentaram nível de miR-1 significativamente menor ($15,20 \pm 2,46$ versus $44,29 \pm 16,06$) e nível de miR-208b significativamente maior ($37,33 \pm 5,58$ versus $4,21 \pm 1,16$) em comparação com pacientes com hipertrofia concêntrica. (89) O mi-R-1, miR-26b e miR-133a desempenham um papel anti-hipertrofico, ao contrário de MiR-208b, miR-499 e miR-21 que são agonistas hipertroficantes. O miR-21 parece também contribuir para fibrose cardíaca (89).

No estudo 2, realizado por Huang et al., os níveis de expressão de miR-29a, miR-29b, miR-29c foram positivamente correlacionados com o IMVE, em pacientes hipertensos (39). O miR-29 é produzida, principalmente, por fibroblastos e regula a hipertrofia ventricular modulando outros micro-RNAs de colagénio e outros genes da matriz extracelular (39).

No estudo 3, Kaneto et al. verificou que, de um conjunto de 84 micro-RNAs estudados, miR-7-5p e miR-26b-5p foram os que apresentaram maior correlação positiva com a HVE em pacientes hipertensos em comparação com indivíduos saudáveis (87).

No estudo 4, foi analisado os níveis séricos de miR-27b em 200 pacientes hipertensos com HVE, 100 pacientes hipertensos sem HVE e 100 voluntários saudáveis. Descobriu-se que, os níveis plasmáticos de miR-27b foram significativamente maiores nos pacientes hipertensos com HVE do que nos pacientes hipertensos sem HVE e nos indivíduos saudáveis. O nível plasmático de miR-27b apresentou uma sensibilidade de 91% e especificidade de 73% , com uma área sob a curva de 0,885 para distinguir pacientes hipertensos com HVE dos pacientes saudáveis, com um valor de *cut-off* de 1,98 e uma sensibilidade de 79,1% e especificidade de 70,3% com uma área sob a curva de 0,818 para distinguir pacientes hipertensos com HVE daqueles sem HVE, com um valor de *cut-off* de 2,27. O papel do microRNA-27b é promover o crescimento dos cardiomiócitos (90).

No estudo 4, foi avaliado o nível de expressão do miR155 em 80 pacientes, dos quais 22 pacientes hipertensos com HVE, 28 pacientes hipertensos sem HVE e 30 indivíduos saudáveis. Foi observado um nível maior de expressão do miR155 ($33,22 \pm 2,59$ vs. $27,30 \pm 1,76$) em pacientes hipertensos comparados com controles saudáveis, bem como no grupo com HVE em comparação com o grupo de pacientes hipertensos sem HVE ($33,00 \pm 2,78$ vs. $27,28 \pm 1,76$) (91).

No estudo 5, avaliou-se o nível de expressão de miR-9 em 60 pacientes com hipertensão e 29 pacientes saudáveis. Verificou-se que miR-9 teve correlação positiva significativa com o IMVE, em pacientes hipertensos. Em pacientes com HVE, o micro-RNA está “*up-regulated*”, na tentativa de reverter a resposta hipertrófica do coração, possivelmente como parte do mecanismo de reparo endógeno. Pensa-se que, este micro-RNA é um regulador negativo da hipertrofia cardíaca, desempenhando uma função anti-hipertrófica na presença de HVE (92).

Todos estes micro-RNAs abordados aqui parecem estar relacionados com a hipertrofia cardíaca associada a hipertensão arterial. Estes micro-RNAs podem vir a funcionar como biomarcadores de diagnóstico e, possivelmente, como alvos terapêuticos.(91)

Tabela-Resumo

BIOMARCADORES

RESULTADOS

<p>CARDIOTROFINA-1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para valor de <i>cut-off</i> de 39 fmol/mL, a sensibilidade é de 70% e especificidade de 75% para deteção de HVE, em doentes hipertensos (53). • Para valor de <i>cut-off</i> de 41 fmol/ml, sensibilidade é de 65% e especificidade de 96% para monitorização da regressão da HVE, após tratamento anti-hipertensor (60). • Capacidade de prever o desenvolvimento de HVE; se CT-1 > 39 fmol/ml: risco aumentado de 6x (53). • Relaciona-se com o desenvolvimento de IC em doentes hipertensos com HVE.
<p>NT-proBNP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou resultados controversos enquanto ferramenta diagnóstica de HVE: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Por um lado: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valor de <i>cut-off</i> de 35 pg/mL: sensibilidade de 100% e especificidade de 70,6%, VPP de 66,7% e VPN de 100%, com AUC de 0,867 para detetar a presença de HVE em pacientes hipertensos (64). ❖ Por outro lado: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valor de <i>cut-off</i> de 39 pg/mL: sensibilidade de 90% e especificidade de 32% (62). ▪ Valor de <i>cut-off</i> de 15,5pg/mL: sensibilidade de 80% e especificidade de 34,2% (65). • Capacidade de prever mortalidade em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda: risco aumentado em 2x (67).
<p>ST-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para valor de <i>cut-off</i> de 14,04 ng/mL, a sensibilidade foi de 82,1% e especificidade de 53,8% para discriminar pacientes com e sem HVE (43). • Para valor de <i>cut-off</i> de 14,45 ng/mL, sensibilidade de 87% e especificidade de 56,7% em identificar a HVE, em pacientes hipertensos (70). • Para valor de <i>cut-off</i> de 17,4ng/mL: sensibilidade de 68,2%, especificidade de 88,2% e VPN de 68% na diferenciação da hipertrofia concêntrica da geometria normal (69).
<p>GALECTINA-3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de Gal-3 correlacionaram-se com o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) (73). • Para valor de <i>cut-off</i> de 11,43 ng / mL, sensibilidade de 67,7 % e especificidade de 71,1% para deteção de HVE, em pacientes hipertensos (25).

<p>FDG-15</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis plasmáticos de FDG-15 foram positivamente correlacionados com as medidas ecocardiográficas de HVE (77). • Para cut-off de FDG-15 de 675,413 pg/mL, a sensibilidade foi de 95,5% e especificidade de 67% para identificar HVE em pacientes hipertensos (76). • FDG-15 correlacionou-se positivamente com a HVE de origem hipertensiva, mas não com a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) (75).
<p>TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE (hs-cTnT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hs-TnT correlacionou-se com a hipertrofia cardíaca evidenciada no ECG, sendo que, foi significativamente mais frequente em indivíduos com TnT > 14ng/mL em comparação com aqueles com TnT < 5 ng/mL • hs-cTnT foi associada com o IMVE, bem como com a geometria do VE, embora com resultados diferentes: <ol style="list-style-type: none"> 1) níveis de hs-cTnT foram maiores no grupo com hipertrofia concêntrica; (83) 2) níveis de hs-cTnT foram maiores no grupo com hipertrofia excêntrica; (79) • hs-cTnT correlacionou-se com o aumento de risco de desenvolver HVE no ECG após 6 anos, em 2,29 se hs-cTnT 5 a 8 ng/L; 2,94 se hs-cTnT de 9 a 13 ng/L e 5,19 se hs-cTnT ≥14ng/L (82). • Indivíduos com HVE e cTnT + (≥3 pg/mL) apresentaram um risco aumentado de 4x em progredir para IC ou morte por doença cardiovascular quando comparado com aqueles sem HVE e cTnT - (86).
<p>MICRO-RNAs</p>	<p>Os seguintes micro-RNAs se associaram com a HVE em doentes hipertensos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miR-1; (89) • miR-133a; (89) • miR-26b; (89) • miR-208b; (89) • miR-499; (89) • miR-21; (89) • miR-7-5p; (87) • miR-26b-5p; (87) • miR-27b; (92) • miR155; (91) • miR-9. (92)

Conclusões e Perspetivas Futuras

A Hipertrofia Ventricular Esquerda é um potente marcador prognóstico em pacientes hipertensos, uma vez que se relaciona com o aumento de morbilidade cardiovascular e mortalidade nestes pacientes. É, tradicionalmente, avaliada por eletrocardiograma, ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca, embora estes tenham algumas limitações como a eficácia dependente da experiência de quem executa, custos elevados, entre outras.

Portanto, é de grande utilidade, a investigação científica na área dos biomarcadores, aplicados ao diagnóstico, prognóstico e monitorização/otimização da terapêutica na Hipertrofia Ventricular Esquerda associada a Hipertensão Arterial, por estes serem mais baratos e fáceis de realizar.

Deste modo, os biomarcadores abordados nesta dissertação que mostraram ser úteis neste sentido foram: Cardiotrofina-1, NT-proBNP, ST-2, FDG-5, Galectina-3, Troponina de alta sensibilidade e vários Micro-RNAs.

A Cardiotrofina-1, ST-2, FDG-5, Galectina-3 e os vários Micro-RNAs (miR-1; miR-133a; miR-26b; miR-208b; miR-499; miR-21; miR-7-5p; miR-26b-5p; miR-27b; miR155 e miR-9) mostraram ter capacidade em detetar a HVE, em doentes hipertensos, com boa sensibilidade e especificidade, podendo ter potencialidade para serem usados como biomarcadores de diagnóstico. Além disso, a Cardiotrofina -1 evidenciou ser útil em avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensor na reversão da HVE.

Em relação ao NT-proBNP, os estudos revelaram resultados controversos na utilidade deste como biomarcador diagnóstico de HVE, uma vez que, em alguns estudos a especificidade de NT-proBNP foi relativamente baixa (cerca de 30%), enquanto noutros foi de 70%. Ainda assim, o NT-proBNP poderá vir a ser importante como preditor prognóstico e estratificação de risco, bem como a Troponina de alta sensibilidade, uma vez que, níveis elevados previram aumento do risco de complicações cardiovasculares e mortalidade em doentes hipertensos com HVE.

Os micro-RNAs também têm despertado o interesse da comunidade científica enquanto ferramenta de diagnóstico, uma vez que os miRNAs possuem alta estabilidade na corrente sanguínea e são de fácil deteção. Mais ainda, poderão constituir novos alvos terapêuticos.

Ainda assim, é necessário ter alguma precaução em analisar estes resultados, uma vez que, há um número reduzido de estudos e estes apresentaram algumas limitações, nomeadamente a dimensão da amostra estudada ser pequena e a possibilidade de existência de fatores de confusão que podem enviesar resultados, como a presença de outras patologias.

Portanto, estes achados carecem de mais investigação, antes de serem usados na prática clínica

Referências Bibliográficas

1. Esh H, Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of. 2018. p. 3021-3104
2. Rosa M, Henriques AG, da Cruz e Silva OAB. Caracterização de Pacientes Hipertensos num coorte com base nos cuidados de Saúde Primários na região de Aveiro. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular. 2018;7.
3. Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(5):428.
4. Retrato da Saúde. Ministério da Saúde, Portugal; 2018.
5. Moreno MU, Eiros R, Gavira JJ, Gallego C, González A, Ravassa S, et al. The Hypertensive Myocardium: From Microscopic Lesions to Clinical Complications and Outcomes. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):43-52.
6. Hypertrophy LV. *Clinical Cardiology : New Frontiers Left Ventricular Hypertrophy.* 2000;102:470-9.
7. Sugden PH, Clerk A. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. 1998; 76(11):725-46.
8. Keat Y, Bianca T, Ooi JYY, Weeks KL, Mccullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure : signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol [Internet].* 2015; 89(9):1401-38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-015-1477-x>
9. Oparil S, Weber M. Hypertension: a companion to Brenner & Rector's the Kidney. Saunders W., editor. Philadelphia; 2000.
10. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of Disease : pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. 2005;2(4):209-16.
11. Krauser DG, Devereux RB. Ventricular Hypertrophy and Hypertension Prognostic Elements and Implications for Management. 2006;(4):305-16.
12. Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. 2001;8(1):63-75.
13. Meijs MFL, Windt LJ De, Jonge N De, Cramer MM, Bots ML, Doevendans PA. Left Ventricular Hypertrophy : A Shift in Paradigm. 2007; 14(2):157-71.
14. Izzo JL, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease : from left ventricular hypertrophy to heart failure. 2004;88:1257-71.

15. Shimbo D, Muntner P, Mann D, Barr RG, Tang W, Post W, et al. Original Contribution Association of Left Ventricular Hypertrophy With Incident Hypertension : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. 2011;173(8):898-905.
16. Roman J. Ventricular Hypertrophy Stimuli , Patterns , and in Hypertension : Consequences. 1998; 22(1):1-9
17. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. Via Medica [Internet]. 2010;11(47):8-9. Disponível em: http://plug.vagomo.com.ua/tw_files2/urls_110/79/d-78125/7z-docs/9.pdf#page=89
18. Rosei EA, Muiesan ML, Medica C. European Society of Hypertension Scientific Newsletter : Update on Hypertension Management. 2007;(10):1-2.
19. Lovic D, Erdine S, Çatakoğlu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. 2014;14(4):389-96.
20. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB, York N. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. 2001;
21. Jayme J, Lima GDE. Reversão da hipertrofia ventricular esquerda na terapêutica da hipertensão arterial : fato ou ficção ? 1998;3:202-5
22. Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically Detected Left Ventricular Hypertrophy : Prevalence and Risk Factors. 2015;7-13.
23. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. 1992; 13 Suppl D82-8.
24. Transtorácica E. Padrões de Hipertrofia e Geometria do Ventrículo Esquerdo pela. 2012;25(2):103-15.
25. Yao Y, Shen D, Chen R, Ying C, Wang C, Guo J. Galectin-3 Predicts Left Ventricular Remodeling of Hypertension. 2016;18(6):506-11.
26. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive Heart Disease. 2005;28(3):191-202.
27. Sabashnikov A, Schmack B, Dohmen PM, Wahlers T. Cardiac Hypertrophy : An Introduction to Molecular and Cellular Basis. 2016;22:75-9.
28. Franchini KG. Hipertrofia cardíaca : mecanismos moleculares. Rev Bras Hipertens. 2001;8(1):125-42.
29. Review B. DIFFERENCES BETWEEN PATHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL CARDIAC HYPERTROPHY : NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES TO TREAT HEART FAILURE Julie R McMullen and Garry L Jennings PATHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL. 2007; 34(4):255-62.

30. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A, Society I. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. 2011;26(6):343-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2011.104>
31. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)— possible therapeutic perspectives. J Am Soc Hypertens [Internet]. 2011;5(6):449-55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2011.08.006>
32. Angeli F, Ambrosio G. Mechanisms of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension : More than Just Blood Pressure. 2015; 83:5-6.
33. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. Circ J [Internet]. 2016;80(3):555-64. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/80/3/80_CJ-16-0062/_article
34. Matos-Souza JR, Franchini KG, Junior WN. Hipertrofia ventricular esquerda : o caminho para a insuficiência cardíaca. Rev Bras Hipertens. 2008;15(2):71-4.
35. Krzesinski JM, Rorive G, Van Cauwenberge H. Hypertension and left ventricular hypertrophy. Acta Cardiol. 1996;51(2):143-54.
36. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. Circulation. 2011;123(3):327-34.
37. Ruilope LM, Schmieder RE. Left Ventricular Hypertrophy and Clinical Outcomes in Hypertensive Patients. 2008;21(5):500-8.
38. Affairs V, Narayan P. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. 2017;(December 2016):1-5.
39. 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 [Internet]. 2017;39(2):119-25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2016.1226889>
40. Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and Sudden Death Increased Ventricular Ectopic Activity in Left Ventricular Hypertrophy. 1994;77(July):18-22.
41. D JSZM. What Is the Role of Silent Coronary Artery Disease and Left Ventricular Hypertrophy in the Genesis of Ventricular Arrhythmias in Men With Essential Hypertension?. 1992;19:803-5.
42. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. 2017;5(1):5-8.
43. Farçaş AD, Anton FP, Goidescu CM, Gavrilă IL, Vida-Simiti LA, Stoia MA. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. Dis Markers. 2017; 2017:1-8.

44. Isnard R. NT-BNP / BNP for screening left ventricular hypertrophy in hypertension : What else?. 2008; 101(5):295-7.
45. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, Kanbay M, et al. State of the art paper Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1 , adipokines and galectin-3. (Cvd).2017;13,(4):897-913
46. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Zudaire A, Gallego I, et al. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. *Endocrine*. 2012;42(1):9-17.
47. Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: A meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2014;16(9):686-92.
48. Gluba A, Bielecka A, Mikhailidis DP, Wong ND, Franklin SS, Rysz J, et al. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2012;30(9):1681-9.
49. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Rábago G, Díez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63(3):483-9.
50. Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiou AP, López-andrés N, Jaisser F, et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and / or therapeutic potential. 2015;17(8):764-71
51. Bielecka-Dabrowa A, Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Misztal M, Rysz J, Banach M. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(5): 10715-10733
52. López B, González A, Querejeta R, Barba J, Díez J. Association of plasma cardiotrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: Potential diagnostic implications. *J Hypertens*. 2009;27(2):418-24.
53. López Salazar B, González Miqueo A, Laviades Álvarez C, Querejeta Iraola R, Díez Martínez J. Avances en el diagnóstico de la cardiopatía hipertensiva. *Hipertensión [Internet]*. 2005;22(6):259-65. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021282410571570X>
54. Celik A, Sahin S, Koc F, Karayakali M, Sahin M, Benli I, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Med Sci Monit [Internet]*. 2012;18(1):CR25-31. Disponível em: [internal-pdf://7.223.184.94/Celik-2012-Cardiotrophin-1 plasma levels are i.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560678/pdf/medscimonit-18-1-cr25.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560678/pdf/medscimonit-18-1-cr25.pdf)
55. Moreno MU, José GS, Pejenaute Á, Landecho MF, Díez J, Beloqui Ó, et al. Hypertensive Heart Disease. 2013;468-74.

56. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Nikolaidou B, Chatzopoulou F, Anyfanti P, Triantafyllou A, et al. Association Between Cardiotrophin 1 Levels and Central Blood Pressure in Untreated Patients With Essential Hypertension. 2014;27(May):651-5.
57. Damage DTO, Risk C, Gamella-pozuelo L, Fuentes-calvo I, Go MA, Agudo-conde C, et al. Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and. 2015;94(30):1-8.
58. Schillaci G, Pucci G, Perlini S. From hypertension to hypertrophy to heart failure: The role of cardiotrophin-1. *J Hypertens*. 2013;31(3):474-6.
59. Gonza A, Hermida M, Monserrat L, Barriales-villa R, Castro-beiras A, Dı J. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. 2011;167000:177-83.
60. González A, López B, Martín-Raymondi D, Lozano E, Varo N, Barba J, et al. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2297-304.
61. Ahn M, Yoo B, Lee JH, Lee J, Youn YJ, Ahn SG, et al. Addition of N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels to Electrocardiography Criteria for Detection of Left Ventricular Hypertrophy : The ARIRANG Study. 2015; 30(4):407-13.
62. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W. Capability of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP as Indicators of Cardiac Structural Disease in Asymptomatic Patients with Systemic Arterial Hypertension. 2005;2251:2245-51.
63. Di E, Russo A, Mettimano M, Viviani D, Scagliusi A, Bruno A, et al. Clinica Chimica Acta NT-proBNP : A marker of preclinical cardiac damage in arterial hypertension. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2011;412(11-12):1106-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.02.035>
64. Morillas P, Castillo J, Quiles J, Núñez D, Guillén S, Maceira A. Usefulness of NT-proBNP Level for Diagnosing Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients . A Cardiac Magnetic Resonance Study. 2008;61(9):4-7.
65. Krzesiński P, Uziebło-życzkowska B, Gielerak G, Stańczyk A, Piotrowicz K, Piechota W, et al. Echocardiographic assessment and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertensives with metabolic syndrome. 2017;26(2):295-301
66. Courand P, Gaudebout N, Mouly-bertin C, Thomson V, Fauvel J, Bricca G, et al. Biological , electrical and echocardiographic indices versus cardiac magnetic resonance imaging in diagnosing left ventricular hypertrophy. 2013;37(5):444-51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2013.147>

67. Garcia S, Akbar MS, Ali SS, Kamdar F, Tsai MY, Duprez DA. N-terminal pro B-type natriuretic peptide predicts mortality in patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010;143(3):349-52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.070>
68. Mouly-bertin C, Bissery A, Milon H, Dzudie A, Rabilloud M, Bricca G, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide – a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women. 2008; 101, 307-15
69. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi O, Sliwa K. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens*. 2013;15(12):899-904.
70. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi OM, Sliwa K. The effect of left ventricular remodelling on soluble ST2 in a cohort of hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014;28(7):432-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.130>
71. Pascual-figal DA, Lax A, Perez-martinez MT, Carmen M. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. 2016;54(1):29-35
72. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K. Congestive Heart Failure Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J* [Internet]. 160(4):721-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.033>
73. Nar G, Aksan G, Gorgulu O, Inci S, Soylu K, Ozdemir M, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for the diagnosis of essential hypertension with left ventricular hypertrophy. 2016;33(3):123-8.
74. Cuspidi C, Tadic M, Sala C. Galectin-3 and Hypertensive Heart Disease. 2016;18(6):503-5.
75. Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S, Kojima S, Yamamuro M, Araki S, et al. Growth differentiation factor 15 can distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts. *Heart Vessels*. 2014;29(2):231-7.
76. Kou H, Jin X, Gao D, Ma R, Dong X, Wei J, et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2018;40(1):8-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1273948>
77. Xue H, Fu Z, Chen Y, Xing Y, Liu J, Zhu H, et al. The Association of Growth Differentiation Factor-15 with Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *PLoS One*. 2012;7(10):3-8.
78. Malinowski B, Fulgheri G, Wicinski M, Grzesk E, Sypniewska GO, Grześk G. Potential markers in cardiac hypertrophy? 2012;23(2):1-6.

79. Miao DM, Zhang LP, Yu HP, Zhang JY, Xiao WK, Ye P. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for left ventricular remodeling and performance in hypertensive subjects. 2014;13(3):5143-53.
80. Głuszek J, Kosicka T. Cardiac troponin measured by a high-sensitivity assay in hypertensive patients. 2018;22(3):107-12.
81. Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, Toda K, Hara T, Iwasaki T, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in essential. *J Cardiol* [Internet]. 2011;58(3):226-31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.07.009>
82. Mcevoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. 2015; 132825-33.
83. Akilli RE, G CTÜRKO, Yildiray S. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. 2013;(May): Early Online: 1-8.
84. Kruger R, Schutte AE, Mels CMC, Smith W, Rooyen JM Van. Cardiac Troponin T as Early Marker of Subclinical Cardiovascular Deterioration in Black Hypertensive Women. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2017 Aug;26(8):825-832. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.11.010>
85. Training AN, Hospital MS. Association between high-sensitivity troponin T , left ventricular hypertrophy , and myocardial performance index. 2015 Nov;40(7):1004-10
86. Neeland IJ, Drazner MH, Ms C, Berry JD, Ayers CR, Seliger SL, et al. Biomarkers of Chronic Cardiac Injury and Hemodynamic Stress Identify a Malignant Phenotype of Left Ventricular Hypertrophy in the General Population. *JAC* [Internet]. 2013;61(2):187-95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.012>
87. Kaneto CM, Nascimento JS, Moreira MCR, Ludovico ND, Santana AP, Silva RAA. MicroRNA profile identifies miR-7-5p and miR-26b-5p as differentially expressed in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. 2017;50:1-9.
88. Cristina D, Carneiro FD, Almeida KC De, Fernandes-santos C. Review Article Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. 2018,111,(5):738-746
89. Kontaraki JE, Marketou ME, Parthenakis FI, Maragkoudakis S, Zacharis EA, Petousis S, et al. Hypertrophic and antihypertrophic microRNA levels in peripheral blood mononuclear cells and their relationship to left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2015;9(10):802-10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2015.07.013>
90. Wang Y, Chen S, Gao Y, Zhang S. Serum MicroRNA-27b as a Screening Biomarker for Left Ventricular Hypertrophy. *Texas Hear Inst J* [Internet]. 2017;44(6):385-9. Disponível em: <http://thij.org/doi/10.14503/THIJ-16-5955>

91. Huang Y, Chen J, Zhou Y, Tang S, Li J, Yu X. Circulating miR155 expression level is positive with blood pressure parameters : Potential markers of target-organ damage. 2016;38(3):331-6
92. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, Parthenakis FI, Vardas PE. MicroRNA-9 and microRNA-126 expression levels in patients with essential hypertension : potential markers of target-organ damage. J Am Soc Hypertens [Internet]. 2014 Jun;8(6):368-75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.03.324>
93. Agabiti-Rosei E. Evaluation of Subclinical Target Organ Damage for Risk Assessment and Treatment in the Hypertensive Patients: Left Ventricular Hypertrophy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2006;17(4_suppl_2):S104-8. Disponível em: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2005121336>