

CORAÇÃO E HIPERTENSÃO ESSENCIAL

CELSO AMODEO, EDWARD D. FROHLICH

Hipertensão arterial sistêmica é doença das arteríolas, que produz aumento na resistência periférica total, a qual é mais ou menos uniformemente distribuída pelas circulações regionais.

Em resposta a esse aumento da pós-carga, há um progressivo aumento do trabalho cardíaco e, como resultado, o coração responde com aumento na massa muscular, através do processo de hipertrofia ventricular esquerda¹. Posteriormente, como a doença vascular hipertensiva progride em severidade, há aumento em paralelo da pressão arterial e da resistência periférica total e o coração sofre as conseqüências. O coração responde inicialmente a esse aumento da pós-carga, aumentando o débito cardíaco e dessa forma preservando a perfusão tecidual, até que surja insuficiência cardíaca². A hipertrofia ventricular esquerda serve como um processo adaptativo que é bem tolerado e clinicamente silencioso. Entretanto, quando intensa, está associada a aumento na incidência de eventos mórbi-dos, inclusive morte súbita³.

A prevenção do desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda deve ser, portanto, a maior meta da terapêutica anti-hipertensiva. A hipertrofia ventricular esquerda detectada pelo eletrocardiograma pode ser um indicador de complicações potenciais. Pacientes com hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma, devido à doença hipertensiva, apresentam significativo encurtamento na expectativa de vida, quando comparados com indivíduos normais⁴.

A facilidade com que a hipertrofia ventricular esquerda pode ser reconhecida está na dependência da sensibilidade, especificidade e relativa disponibilidade da técnica diagnóstica empregada⁵.

Respostas cardíacas em hipertensão essencial Hipertensão Limítrofe

O termo hipertensão limítrofe tem sido utilizado para os pacientes que algumas vezes apresentam pressão arterial normal (diastólica menor que 90 mmHg), enquanto outras vezes apresentam pressão diastólica acima de 90 mmHg⁶. Pacientes com esse grau de severidade da doença hipertensiva apresentam um risco aumentado de mortalidade e morbidade devido a problemas cardiovasculares⁶.

Eles formam um importante grupo para estudo, visto que desde esse estágio inicial já possuem certos fatores que predisõem a aumento na incidência de problemas cardiológicos. Entretanto, nesse estágio, não temos condições de prever qual paciente irá permanecer limítrofe, progredir na elevação da pressão arterial (hipertensão estabelecida), ou qual irá ficar num estado de pressão arterial normal. Não obstante, quando estudados fisiologicamente, demonstram certas características que os distinguem do grupo de pacientes normotensos.

Pacientes jovens mostram uma circulação hiperdinâmica, que se manifesta por aumento na frequência cardíaca e do débito cardíaco, bem como na contratilidade e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo^{3,7,8}. Quando um agente parassimpaticolítico (v.g., atropina) é administrado, a frequência cardíaca não aumenta na mesma proporção que em indivíduos-controle normais⁹. Quando um bloqueador beta-adrenérgico (v.g., propranolol) é administrado, esse estado hiperdinâmico se normaliza, mesmo se a pressão arterial permanece elevada⁹. Esses pacientes podem ter um volume intravascular normal⁷ ou contraído¹⁰, o qual pode estar associado a níveis elevados de noradrenalina circulante e de atividade da renina plasmática^{7,10}, além de excreção aumentada de AMP cíclico¹¹. O volume circulante normal é redistribuído da periferia para a área cardiopulmonar, aumentando dessa forma o volume cardiopulmonar, o retorno venoso e o débito cardíaco^{11,12,14}.

Em contraste, pacientes mais idosos podem não demonstrar esse estado de circulação hiperdinâmica¹¹⁻¹⁴, mas isso pode ser explicado por outras alterações, incluindo aumento dos níveis circulantes de noradrenalina e volume intravascular contraído, com redução do volume cardiopulmonar, do retorno venoso e do débito cardíaco^{10,11,15}. Portanto, a idade do paciente parece ter importância na doença hipertensiva que evolui por um prolongado período de tempo e está associada com resistência periférica total aumentada, volume plasmático contraído e níveis elevados de noradrenalina, a despeito do nível similar de pressão arteriais¹⁵. O resultado é a mudança do

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil e Department of Internal Medicine, Section on Hypertensive Diseases, Ochsner Clinic and the Division of Research, Alton Ochsner Medical Foundation, New Orleans, Louisiana, USA.

perfil hemodinâmico de uma circulação hiperdinâmica em pacientes jovens, para um alto tônus arterial em pacientes mais idosos. Cada uma dessas condições requer adaptações cardíacas. Em pacientes jovens, o coração responde com aumentos na pré-carga e na pós-carga ^{3,7,8,11,15}.

Hipertensão Arterial Estabelecida

Muitos estudos têm sido feitos para detectar as características que permitam identificar estágios clínicos durante a progressão do comprometimento do ventrículo esquerdo pela doença hipertensiva. Eletrocardiograma e raio-X foram e continuam a ser usados como critérios clínicos não invasivos. Utilizando esses métodos pode-se classificar os pacientes hipertensos em 3 estágios ²: estágio I - nenhuma evidência clínica de hipertrofia ventricular esquerda; estágio II - presença de sinais de aumento do átrio esquerdo; estágio III - presença de sinais de hipertrofia ventricular esquerda.

Estudos comprovam que o débito cardíaco medido em decúbito horizontal permanece normal até que a hipertrofia ventricular esquerda possa ser reconhecida clinicamente (estágio III); neste estágio, o débito cardíaco começa a diminuir. Entretanto, mesmo antes que o débito cardíaco esteja reduzido na posição de repouso, em decúbito horizontal, alguns pacientes podem demonstrar uma significante piora na fração de ejeção, enquanto no estágio II somente anormalidades do átrio esquerdo podem ser detectadas. Este último grupo de pacientes apresenta um estágio funcional que precede a fase de hipertrofia ventricular detectável clinicamente.

Estudos demonstram a contínua progressão do comprometimento cardíaco provocado pela doença hipertensiva, com base em evidências clínicas. Todos os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (estágio III), apresentam também critérios eletrocardiográficos de crescimento atrial esquerdo. Com o emprego de técnicas ecocardiográficas, demonstraram-se similarmente evidências anatómicas de hipertrofia ventricular esquerda progressiva ¹⁶.

Portanto, assim como a pressão arterial e a resistência periférica total aumentam progressivamente do estágio I para os estágios II e III, o mesmo ocorre com a massa ventricular esquerda, a espessura da parede ventricular, e a massa atrial esquerda. Pacientes no estágio II também mostram significante piora da contratilidade ventricular esquerda, manifesta por diminuição da velocidade de encurtamento da fibra ventricular esquerda e da fração de ejeção ^{7,16}.

Um outro critério que permite observar anormalidades no átrio esquerdo, mesmo antes que essas possam ser detectadas por critérios eletrocardiográficos, é através do estudo do índice de esvaziamento atrial esquerdo. Este índice pode ser medido ecocardiograficamente e permite analisar a piora da função de enchimento do ventrículo

esquerdo, produzida pela doença hipertensiva. A diminuição do índice de esvaziamento do átrio esquerdo na hipertensão não reflete doença intrínseca dessa câmara cardíaca, porém uma redução da complacência ventricular esquerda, que é manifestação inicial da hipertrofia ventricular esquerda ¹⁷.

Regressão da Hipertrofia Ventricular Esquerda

Modelos experimentais de hipertensão são os melhores meios para demonstrar a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, uma vez que se pode pesar o músculo cardíaco e estudá-lo "in vitro" após a terapêutica. Considera-se regressão da hipertrofia ventricular quando se constata redução da massa cardíaca em comparação com a massa pré-tratamento.

Os primeiros estudos demonstraram que nem todas as drogas anti-hipertensivas são capazes de reverter a hipertrofia ventricular. Assim observou-se que, enquanto a metildopa, os bloqueadores beta-adrenérgicos e os inibidores da enzima de conversão foram capazes de produzir regressão da hipertrofia ventricular em ratos espontaneamente hipertensos ¹⁸⁻²², outros agentes, como a hidralazina e o minoxidil, vasodilatadores potentes e redutores da pós-carga do ventrículo esquerdo, não o foram ^{18,22}.

Essas investigações evidenciaram que paralelamente à diminuição da área cardíaca, houve redução relativa da quantidade de proteína no músculo cardíaco e aumento proporcional da quantidade de colágeno no ventrículo esquerdo ^{19,23}. Isto sugere que fatores hemodinâmicos, por si só, não são suficientes para explicar a regressão da hipertrofia ventricular e que, provavelmente, fatores secundários devem estar envolvidos no processo. O sistema renina-angiotensina pode ser um desses fatores secundários, uma vez que metildopa e beta-bloqueadores inibem a liberação de renina pelos rins e, em contraste, hidralazina e minoxidil estimulam esse mecanismo.

Estudos em seres humanos demonstraram redução da espessura da parede ventricular esquerda e da massa ventricular, em pacientes tratados com captopril, enalapril ²⁵ e metildopa ²⁶.

Estudos hemodinâmicos sistêmicos e miocárdicos confirmaram a propriedade da metildopa em provocar regressão da massa miocárdica, enquanto mantém normal o fluxo sanguíneo coronário e nas demais partes do organismo. Esses resultados foram obtidos com a forma ativa da metildopa (1-isômero), enquanto a forma destrógera não foi efetiva. Entretanto, a regressão da hipertrofia ventricular esquerda não se associa necessariamente com significante queda da resistência periférica, desde que essa variável, e também o débito cardíaco, diminuam muito pouco. É interessante assinalar que, com a administração de metildopa, houve aumento da frequência cardíaca.

Para determinar se essa resposta resultou das ações farmacológicas e hemodinâmica da metildopa, administrou-se clonidina, um agente com ações farmacológicas similares para ratos espontaneamente hi-

perigosos; embora a clonidina tenha diminuído a frequência cardíaca, não houve regressão da massa cardíaca após tratamento com essa droga. Para tornar a interpretação desse fenômeno ainda mais complexa, quando a dose de clonidina foi aumentada a pressão arterial não caiu adicionalmente, (presumivelmente por sua ação estimuladora dos receptores alfa-periféricos); entretanto, houve diminuição da massa cardíaca. Acrescente-se o fato de a hidralazina, um potente vasodilatador, ter produzido queda da pressão arterial, associada à significativa redução da resistência vascular periférica total e fluxo sanguíneo miocárdico normal em ratos normotensos e hipertensos, sem no entanto provocar redução da massa cardíaca em nenhum dos dois grupos de animais ²⁰.

Portanto, nem todos os agentes anti-hipertensivos são capazes de induzir à regressão da hipertrofia ventricular esquerda, mesmo que seus efeitos hemodinâmicos sejam equivalentes ou, aparentemente, mais eficazes em melhorar a função ventricular esquerda. Como já mencionado anteriormente, a prevenção da hipertrofia ventricular esquerda deve ser meta fundamental na terapêutica anti-hipertensiva ⁴, mas algumas considerações necessitam ser formuladas, principalmente no que se refere à regressão da hipertrofia ventricular esquerda.

Sabemos que a hipertrofia ventricular é fenômeno que permite ao coração trabalhar mais eficazmente, sob um regime de pressão arterial elevada, a longo termo. Com a regressão da hipertrofia ventricular, se a terapêutica anti-hipertensiva é descontinuada abruptamente (o que não é incomum entre os pacientes hipertensos), e os níveis de pressão arterial voltam aos valores pré-tratamento, porém agora de modo mais rápido que na história natural da doença hipertensiva, sem tempo para que se desenvolva novamente esse processo adaptativo de hipertrofia ventricular (e também não sabemos ainda se essa hipertrofia ocorre pela segunda vez ou não), poderá desenvolver-se insuficiência ventricular esquerda, como resultado final do processo ²².

Dessa forma, fica evidente que, apesar de conhecer-se muito sobre a fisiopatologia do coração normal que evolui para o estado de hipertrofia, muito ainda permanece para ser esclarecido ^{24,25}.

REFERÊNCIAS

1. Frohlich, E. D. - Haemodynamics of hypertension. In: Genest, J.; Koiw, E.; Kuchel, O. (eds) - Hypertension: Physiopathology and Treatment. New York, McGraw Hill, 1977. p. 15.
2. Frohlich, E. D.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P. - Clinical physiological correlations in the development of hypertensive heart; disease. *Circulation*, 44: 446, 1971.
3. Frohlich, E. D. - The heart In hypertension. In: Genest, J.; Kuchel, O.; Hamet, P. - Cantin (eds) . Hypertension. McGraw Hill Book Company. New York. 1983. 2nd ed. p. 791.
4. Kanel, W. B. - Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 75: 4, 1983.
5. Dreslinski, O. R. - Identification of left ventricular hypertrophy: chest roentgenography electrocardiography and echocardiography. *Am. J. Med.* 47, 1983.
6. Julius, S.; Schork, M. A. - Borderline hypertension. A critical review, *J. Chronic Dis.* 23: 723, 1971.
7. Frohlich, E. D.; Kozul, V. J.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P. - Physiological comparison of labile and essential hypertension. *Circ. Res.* 27 (suppl. D): I-55, 1970.
8. Julius, S.; Esler, M. - Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Am. J. Cardiol.* 36: 685, 1975.
9. Julius, S.; Pascual, A. V.; London, R. - Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation*, 44: 413, 1971.
10. Julius, S.; Pascual, A. V.; Reilly, X.; London, R. - Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension. *Arch. Intern. Med.* 127: 116, 1971.
11. Messerli, F. H.; Kuchel, O.; Hamet, P.; Tolis, G.; Guthrie, G. P., Jr.; Frayssé, J.; Nowaczynski, W.; Genest, J. - Plasma cyclic adenosine 3.5. - monophosphate response to isoproterenol and glucagon in hyperkinetic borderline (labile) hypertension. *Circ. Res.* 38 (Suppl. II): II.42, 1976.
12. Ulrych, M.; Frohlich, E. D.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P.; Page, I. H. - Cardiac output and distribution of blood volume in central and peripheral circulation In hypertensive and normotensive man. *Br. Heart J.* 31: 570, 1969.
13. Safer, M. E.; Weiss, Y. A.; London, G. L.; Huchet, Y. D.; Miliez, P. L. - Cardiopulmonary blood volume in borderline hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* 47: 153, 1974.
14. Ellis, C.; Julius, S. - Role of central blood volume in hyperkinetic borderline hypertension. *Br. Heart J.* 35: 450, 1973.
15. Messerli, P. H.; Frohlich, E. D.; Suarez, D. H.; Reisin E.; Dreslinski, G. R.; Dunn, F. G.; Cole, F. E. - Borderline hypertension: Relationship between age, hemodynamics and circulation catecholamines. *Circulation*, 64: 760, 1981.
16. Dunn, F. G.; Chandraratna, P. N.; De Carvalho, J. G. R.; Basta, L. L.; Frohlich E. D. - Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 39: 789, 1977.
17. Dreslinski, G. R.; Frohlich, E. D.; Dunn, F. G.; Messerli, F. H.; Suarez, D. H.; Reisin, E. - Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: Atrial emptying index. *Am. J. Cardiol.* 47: 1087, 1981.
18. Sen, S.; Tarazi R. C.; Khairallah, P. A.; Bumpus F. M. - Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 35: 775, 1974.
19. Sen, S.; Tarazi R. C.; Khairallah, P. A.; Bumpus, P. M.; Cardiac hypertrophy and its reversal by antihypertensive drugs in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.* 3: 173, 1976.
20. Pegram, B. L.; Ishie, S.; Frohlich, E. D. - Effect of methyl-dopa, ionidine, and hydrazine on cardiac mass, and hemodynamics in Wistar - Kyoto and SHR. *Cardiovasc. Res* 16: 40, 1982.
21. Ishise, S.; Pegram, B. L.; Frohlich, E. D. - Disparate effects of methyl-dopa and clonidine on cardiac and hemodynamics in rats. *Clin. Sci.* 59 (Suppl 6): 449s, 1980.
22. Kuwajima, I.; Kardon, M. B.; Pegram, B. L.; Sesoko, S.; Frohlich, E. D. - Regression of left ventricular hypertrophy in two kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *Hypertension*, 4 (Part II): 11: 113, 1982.
23. Sen, S.; Bumpus, F. M. - Collagen synthesis in development, and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Cardiol.* 44: 954, 1979.
24. Frohlich E. D. - Physiologic consideration in left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 75: 12, 1983.
25. Dunn, F. G.; Oigman, W.; Ventura, H. O.; Messerli, F. H.; Kobrin, I.; Frohlich E. D. - Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular man in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 53: 105, 1984.
26. Fouad, F. M.; Nakashima, Y.; Tarazi R. C.; Salcedo, E. E. - Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyl-dopa. *Am. J. Cardiol.* 49: 795, 1982.
27. Ventura H. O.; Frohlich, E. D.; Messerli, F. H.; Kobrin, I.; Kardon, M. B. - Immediate regional blood flow distribution following angiotensin converting enzyme inhibition in patients with essential hypertension. *Arq. J. Med* (in press).