

O Potencial Arritmogênico da Cardiomiopatia Hipertensiva. Valor Prognóstico da Monitorização pelo Holter

Ivan G. Maia
Rio de Janeiro, RJ

Existem dados epidemiológicos e clínicos, indicativos de que pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE), independente da causa determinante, têm maior mortalidade cardíaca, inclusive de morte súbita, quando comparados com uma população normal controle¹⁻³. A potencialidade da morte súbita nesses pacientes, levanta sempre a hipótese de se relacionar com instabilidade elétrica ventricular e desenvolvimento de taquicardia/fibrilação ventricular, causas básicas deste tipo de acidente^{4,5}. Assim, embora ainda não existam na literatura, trabalhos correlacionando de forma definitiva, o prognóstico da cardiomiopatia hipertensiva com a presença de arritmias ventriculares, torna-se prudente e adequado avaliar o potencial arritmogênico da condição. A HVE é considerada como um mecanismo adaptativo e compensatório, frente às sobrecargas de pressão ou volume, sendo necessária para a manutenção de um padrão contrátil ventricular adequado e preservação das funções hemodinâmicas do coração. No entanto, os mecanismos envolvidos na produção da hipertrofia podem induzir uma série de alterações, maiores ou menores, que modificam o comportamento do sistema nervoso autônomo cardíaco, a nutrição e as características eletrofisiológicas das fibras miocárdicas, especialmente no que se refere a sua recuperação não homogênea (dispersão da refratariedade)⁶, a produção de fibrose que, ao se associarem, poderão comprometer a finalidade básica do mecanismo, a adaptação aos novos padrões circulatórios.

Revisaremos as alterações estruturais básicas acarretadas pela HVE e suas possíveis conseqüências.

Comportamento autonômico do HVE - O papel do sistema nervoso autônomo na gênese das arritmias cardíacas é fundamental. Funciona como um agente modulador, participando de todos os eventos cardíacos maiores, inclusive a morte súbita⁷. O sistema parassimpático exerce um efeito protetivo miocárdico, elevando o limiar fibrilatório ventricular. A exposição à atividade simpática intensa e constante é deletéria para a atividade eletrofisiológica cardíaca, facilitando a ocorrência de mecanismos arritmogênicos, muitas vezes graves e fatais⁸. Assim, condições que evoluem com um nítido predomínio do sistema simpático sobre o

miocárdio, potencialmente são capazes de facilitar a ocorrência de arritmias ventriculares.

O sistema simpático exerce um papel fundamental no desenvolvimento da HVE. Estudos experimentais, usando bandagem aórtica, demonstraram a existência de significativa elevação dos níveis miocárdicos de catecolaminas, após a instalação da HVE. A depleção das reservas de catecolaminas com reserpina, previne o desenvolvimento de hipertrofia ventricular pelo exercício^{9,10}. Experimentos com perfusão utilizando noradrenalina, podem induzir HVE¹⁰. Vários trabalhos clínicos, usando diversas técnicas de avaliação da função autonômica cardíaca, têm demonstrado a existência de depressão da atividade parassimpática cardíaca, em pacientes com HVE, levando, como conseqüência, a um aumento da atividade simpática^{11,12}. Tais achados são proporcionais ao estágio evolutivo do processo. Bozza¹³, estudando pacientes com HVE, por análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (FC), produzindo bloqueio autonômico com o uso de esmolol e atropina, concluiu haver nessa população uma diminuição do controle parassimpático da FC, que a mesma encontra-se em estágio intermediário, entre normais e pacientes com insuficiência cardíaca (IC), havendo globalmente uma redução na variabilidade da FC. Isto significa dizer que na HVE, existe um aumento da atividade simpática miocárdica, sem, no entanto, alterar as concentrações de catecolaminas circulantes, como na IC. Assim, existem dados suficientes na literatura, demonstrando que os indivíduos com HVE estão expostos a uma maior atividade simpática. As conseqüências de tais achados ainda não foram completamente esclarecidas.

Comportamento eletrofisiológico do músculo hipertrofiado - Vários trabalhos experimentais têm demonstrado que o achado mais relevante do músculo hipertrofiado, sob o ponto de vista eletrofisiológico, é a presença de um potencial de ação transmembrana prolongado^{14,15}. As diversas fases do processo de ativação e recuperação encontram-se individualmente normais, no entanto, observa-se sistematicamente que a duração total da recuperação, envolvendo as fases 2 e 3 do potencial de ação encontram-se retardadas. As correntes iônicas envolvidas neste processo, não se encontram completamente esclarecidas, havendo várias possibilidades para justificar os achados, com participação das trocas entre sódio e potássio e/ou cálcio¹⁵. O prolongamento iso-

lado da repolarização ventricular não tem potencial arritmogênico. No entanto, quando associado a outros fatores, poderá facilitar o aparecimento de atividade elétrica de disparo (*trigger activity*), pelo aparecimento de pós-potenciais. Este tipo de atividade elétrica anormal, envolve correntes despolarizantes desenvolvidas na fase 3 (pós-potenciais precoces) ou 4 (pós-potenciais tardios) do potencial de ação que, dependendo de suas intensidades, poderão atingir o potencial limiar da célula, a despolarizando em respostas isoladas ou sucessivas. Esta parece ser a gênese dos mecanismos arritmogênicos na HVE com nítida predominância dos pós-potenciais precoces. Curiosamente, tem sido observado que o músculo hipertrofiado, poderá desenvolver dois tipos de pós-potenciais elétricos conhecidos, sendo os precoces favorecidos pela presença de FC baixa, hipopotassemia e hipocalcemia, acidose, quinidina, procainamida, cafeína, bem como pelo uso dos agonistas beta-adrenérgicos. Os tardios poderiam ser precipitados em função da presença de FC elevada, altas concentrações de cálcio e baixas de potássio, componentes digitálicos, isquemia e acidose, bem como o diabetes¹⁵. Todas estas condições são clinicamente passíveis de existirem no paciente hipertenso.

Apesar da possível existência de fibrose intersticial, não existem evidências experimentais de que os mecanismos reentrantes exerçam algum papel relevante, na gênese das arritmias ventriculares na cardiopatia hipertensiva. Tais mecanismos são fundamentais na cardiopatia isquêmica, no entanto, paradoxalmente não se tem conseguido demonstrá-los na condição aqui estudada¹⁶.

Caracterização clínica de um substrato arritmogênico - Dois métodos têm sido amplamente utilizados, para a definição da existência de um substrato arritmogênico miocárdico; a eletrocardiografia de alta resolução (ECGAR) e a estimulação elétrica ventricular programada, durante estudos eletrofisiológicos. Ambos indicam a presença de um substrato reentrante. Pela ECGAR, define-se a existência de potenciais lentos intramiocárdicos, conseqüentes a um desarranjo estrutural das fibras. Potenciais que ao produzirem condução lenta e não homogênea, favorecem a ocorrência de reentrada¹⁷. Na experiência do autor, concordante com os dados de literatura¹⁸, é muito rara a existência na cardiomiopatia hipertensiva, de ECGAR anormais, a menos que a doença associe-se a cardiopatia isquêmica, com infarto do miocárdio. No que se refere a estimulação elétrica ventricular programada, procura-se com esta técnica, induzir no laboratório de eletrofisiologia clínica, através da liberação de extra-estímulos, surtos de taquicardias ventriculares monomórficas, sustentados ou não sustentados. A inducibilidade de tais arritmias, define a existência de um substrato reentrante. Novamente, a presença de tal mecanismo é questionável, frente a muito baixa indução de tais arritmias pela técnica des-

crita e na condução aqui estudada¹⁸. Assim, os dados clínicos e experimentais são concordantes, indicando que os mecanismos indutores de arritmias ventriculares na cardiomiopatia hipertensiva, são complexos, difíceis de caracterização e que não envolvem o mecanismo responsável pela quase maioria das taquiarritmias ventriculares, a reentrada. Esses achados têm implicações clínicas importantes, especialmente no que se refere a escolha de antiarrítmicos, quando se decide tratar um paciente com cardiopatia hipertensiva e arritmias ventriculares¹⁹.

Cardiomiopatia hipertensiva e arritmias ventriculares ao Holter - Em um elevado número de pacientes, com cardiomiopatia hipertensiva isolada com HVE, consegue-se detectar pela eletrocardiografia dinâmica, a presença de arritmias ventriculares. Em um estudo, envolvendo 90 pacientes, Pringle e col¹⁸ observaram que em apenas 3 (3%), não havia ectopias ventriculares isoladas nos registros, 13% do grupo apresentou >30 extrasístoles/h, sendo, freqüentemente, de caráter polimórfico e em 12% dos pacientes detectou-se pelo menos um episódio de taquicardia ventricular não sustentado, definido pela presença de 3 ou mais despolarizações ectópicas sucessivas, com FC >120bpm. Em uma série de 11 pacientes, com as mesmas características clínicas, encontramos pelo Holter, dados semelhantes aos citados e não publicados. A incidência global de arritmias ventriculares foi de 73% (8 pacientes), sendo em 6 (55%) de ocorrência freqüente (>30 eventos/h), havendo em dois, um surto não sustentado de taquicardia ventricular. Resultados paralelos foram observados por Messerli e col³ e Papademetriou e col²⁰. Assim, todos os estudos demonstram ser freqüente a associação entre cardiomiopatia hipertensiva com HVE e taquiarritmias ventriculares, sendo possível que o tipo de remodelamento geométrico imposto ao ventrículo esquerdo, possa influenciar na incidência global de tais arritmias²¹.

Comentários

Significado clínico das arritmias ventriculares - Os dados epidemiológicos indicativos de que pacientes com cardiomiopatia hipertensiva com e sem HVE têm evoluções clínicas distintas¹, associados a importante prevalência de arritmias ventriculares no grupo com hipertrofia, tendem a estabelecer uma relação direta entre arritmogênese e o prognóstico da doença. No entanto, como em outras condições clínicas que evoluem freqüentemente associadas com taquiarritmias ventriculares, como a cardiopatia isquêmica, por exemplo, tais relações são difíceis de serem estabelecidas, pois a simples presença de arritmias ventriculares poderá não interferir com o prognóstico da condição básica. A estratificação de risco na cardiopatia isquêmica passa pela análise de diversos fatores que podem interferir e in-

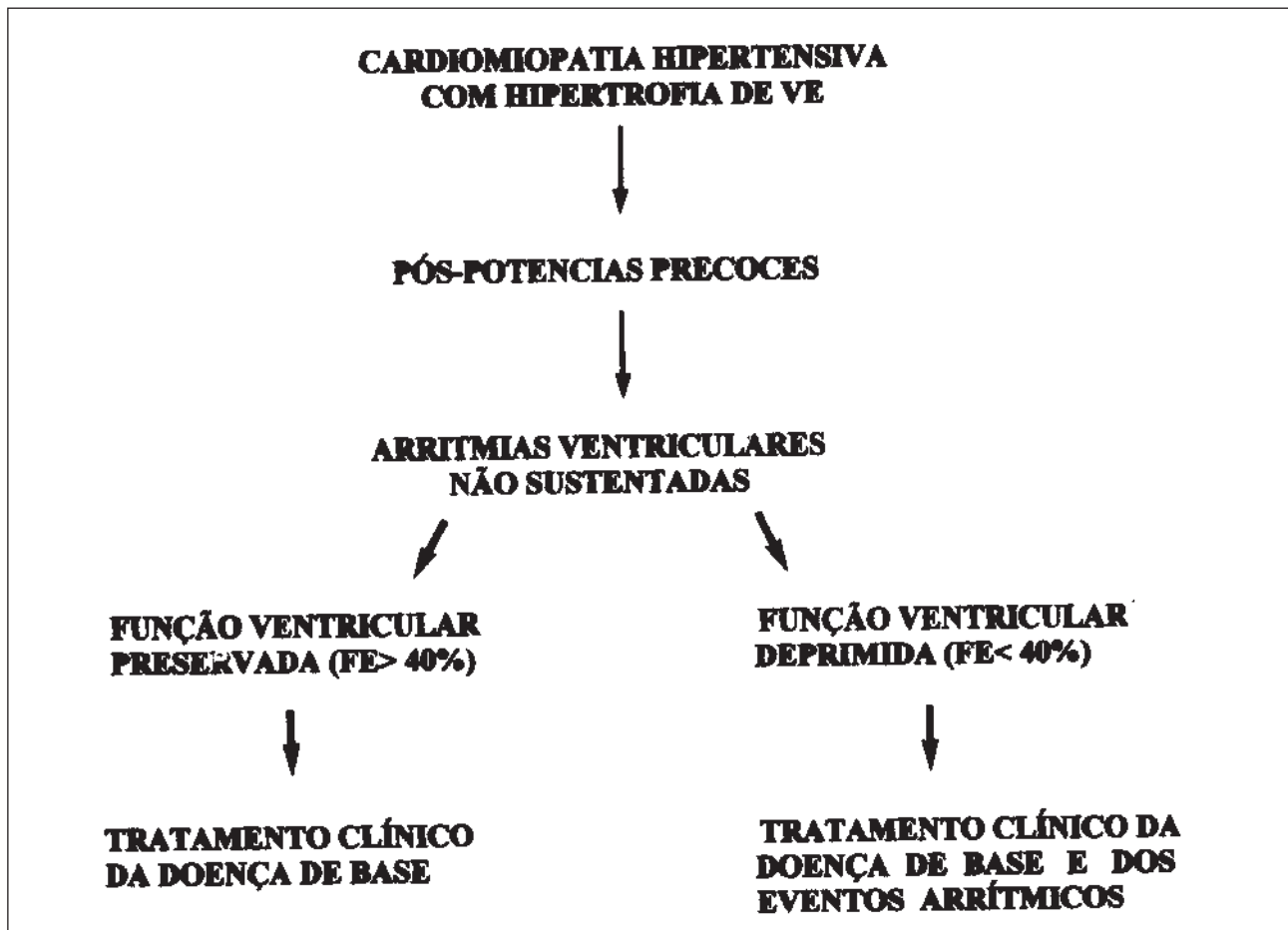


Fig 1- Proposta de conduta clínica na cardiomiopatia hipertensiva, com HVE e arritmias ventriculares

fluenciar na sua evolução, sendo o mais significativo, a função ventricular. Estas mesmas regras poderão, com certeza, serem aplicadas à cardiomiopatia hipertensiva. Pacientes com esta condição, apresentando uma função ventricular preservada têm, muito provavelmente, um prognóstico distinto daqueles com função comprometida. Nestes, ganha importância clínica a presença de taquiarritmias ventriculares, enquanto, naqueles, as arritmias ventriculares supostamente têm um caráter benigno. Um dos dados mais significativos da cardiomiopatia hipertensiva é a ausência de episódios sustentados de taquicardias ventriculares, indicando a inexistência de um substrato arritmogênico clinicamente definível. Este tipo de arritmia, quando presente, representa um elemento prognóstico fundamental na cardiopatia isquêmica, ocorrendo em uma incidência não desprezível. Assim, com os dados clínicos observados e, apesar dos achados epidemiológicos, não dispomos até o momento de elementos suficientes para incriminar as arritmias ventriculares como capazes de interferir no prognóstico da cardiomiopatia hipertensiva. Para estratificação de risco da mesma, há necessidade de uma avaliação global do paciente, considerando-se a função ventricular, o uso crônico de diuréticos como fonte na-

tural de distúrbios eletrolíticos, de outras drogas habitualmente utilizadas no tratamento, que poderão interferir com os mecanismos autonômicos miocárdicos ou com a própria função ventricular, a associação com a cardiopatia isquêmica ou com outras condições clínicas. A presença ou ausência de arritmias ventriculares representa um elemento clínico adicional, avaliável dentro do contexto global da doença.

Implicações terapêuticas dos mecanismos arritmogênicos na cardiomiopatia hipertensiva - A decisão clínica de tratar com arritmias ventriculares, passa por uma série de considerações que envolvem a presença ou não de sintomas, correlacionáveis com os eventos arrítmicos, o estado da função ventricular, a potencialidade maligna da arritmia, sua morbidade dentro do contexto da doença, incidência e recorrência da mesma, a possibilidade de um tratamento farmacológico ou não farmacológico. Dentro da terapêutica farmacológica, a opção de escolha de uma droga antiarrítmica, depende da experiência individual de quem a indica, devendo-se sempre que possível, considerar o mecanismo eletrofisiológico indutor. Existem drogas que atuam sobre a condução tecidual, outras sobre a

refratariedade tissular, outras têm ação anti-automática ou sobre os mecanismos elétricos tipo pós-potenciais. Suspeitando-se e atuando-se especificamente sobre determinado mecanismo arritmogênico, as possibilidades de sucesso terapêutico são maiores. Aceitando-se os dados experimentais, que sugerem a presença de pós-potenciais elétricos na gênese das arritmias ventriculares na cardiomiopatia hipertensiva, torna-se necessário para maior eficácia terapêutica, a utilização de drogas com atuação sobre estes mecanismos, quando propomos uma terapêutica farmacológica de controle das arritmias ventriculares.

Os pós-potenciais precoces são sensíveis às drogas tipo bloqueadores de cálcio, magnésio, beta-bloqueadores, bem como aos agentes vagolíticos, por promoverem aumento da FC. Os pós-potenciais tardios respondem às drogas tipo bloqueadores de cálcio, betabloqueadores, especialmente pela redução da FC, que estes agentes promovem. A escolha de um agente com atuação sobre os dois mecanismos, parece ser racional.

A figura 1 mostra-nos esquema, sugerido pelo autor, para ser adotado como conduta clínica na cardiomiopatia hipertensiva.

Referências

1. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR - Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813-22.
2. Bikkina M, Larson MG, Levy D - Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1111-10.
3. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ et al - Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
4. de Luna AB, Coumel P, Leclercq JF - Ambulatory sudden death: mechanisms of production of fatal arrhythmias on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 154-61.
5. Audgey AA, Devlin JE, Webb SW, Mulholland HC - Initiation of ventricular fibrillation outside hospital in patients with acute ischemic heart disease. *Br Heart J* 1982; 47: 55-61.
6. Cranefield PF, Aronson RS - Cardiac arrhythmias: The role of triggered activity and other mechanisms. Mount Kisco, New York: Futura Publishing 1988.
7. Zipes DP - Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 1095-1105.
8. Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM et al - Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 383-93.
9. Ganguly P, Lee S, Beamish RM, Dhalla N - Altered sympathetic system and adrenoceptors during the development of cardiac hypertrophy *Am Heart J* 1989; 118: 520-5.
10. Laks M, Morady F, Swan H - Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in dogs. *Chest* 1973; 64: 75-8.
11. Eckberg D, Drabinskii M, Braunwald E - Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285: 877-83.
12. Coumel P, Hermida J, Wennerblom B et al - Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and effects of beta-blocked. *Eur Heart J* 1991; 12: 412-22.
13. Bozza F - Atividade do sistema nervoso autônomo na insuficiência cardíaca e na hipertrofia ventricular esquerda. Tese Mestrado - Departamento de Farmacologia - UFRJ, 1994.
14. Aronson RS - Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 1980; 47: 443-54.
15. Aronson RS - Mechanisms of arrhythmias in ventricular hypertrophy. *J Cvascular Electrophysiology* 1991; 2: 249-61.
16. Cameron JS, Myerburg RJ, Wong S et al - Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 481-7.
17. Simson MB - Clinical application of signal averaging. *Cardiol Clin* 1983; 1: 109-19.
18. Pringle SD, Dunn FG, Macfarlane PW et al - Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 913-17.
19. The Sicilian Gambit. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; 84: 1831-51.
20. Papademetriou V, Price M, Notargiacomo A et al - Effect of diuretic therapy on ventricular arrhythmias in hypertensive patients with or without left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1985; 110: 595-9.
21. Pinho C, Dias DL Figueiredo MJO et al - Correlação entre arritmia ventricular e remodelamento geométrico do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61: 225-8.