



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Morte Súbita e Hipertensão Arterial: um conceito teórico ou uma realidade da prática clínica**

**Patrícia Perestrelo Passos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

**Covilhã, abril de 2018**

# Dedicatória

Aos meus pais.

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues, por me ter sugerido o tema deste trabalho, pela total disponibilidade, dedicação e paciência que revelou e pela enorme sabedoria com que me soube orientar. Será para mim, sempre, uma referência enquanto médico e pessoa.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela cordialidade, compreensão, total disponibilidade e apoio demonstrados neste percurso universitário.

Aos meus pais, por serem os meus pilares, pelo amor incondicional, pela paciência, pela ajuda incansável e motivação na superação dos obstáculos que ao longo destes seis anos foram surgindo e por me ensinarem, desde sempre, a acreditar em mim.

À minha família e amigos, por todo o carinho, incentivo e apoio que sempre, de forma incondicional, demonstraram.

## Resumo

**Introdução:** A hipertensão arterial é, em pleno século XXI, um problema de saúde pública emergente, que afeta cerca de 42,2% da população adulta portuguesa e cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, pelo que tem sido descrita como o principal e mais prevalente fator de risco na etiologia das doenças cérebro e cardiovasculares. As complicações cardíacas resultantes do aumento persistente da pressão arterial, designada de doença cardíaca hipertensiva, incluem a dilatação auricular esquerda, a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e a hipertrofia ventricular esquerda. A hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma complicação precoce da hipertensão e, numa primeira fase, representa um mecanismo compensatório ao aumento da pós-carga. Porém, a longo prazo, associa-se a alterações estruturais e funcionais que aumentam o risco de eventos cardiovasculares, como é o caso das arritmias cardíacas e da morte súbita.

**Objetivos:** Investigar e analisar criticamente dados da literatura sobre hipertensão arterial e morte súbita, de modo a esclarecer a sua relação, não só na teoria como na prática clínica.

**Métodos:** A presente monografia foi realizada com base numa extensa e crítica pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Up To Date*, as páginas web da *WHO*, as *guidelines* da *European Society of Cardiology*, da *European Society of Hypertension*, da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, da Sociedade Portuguesa de Cardiologia e as normas e circulares normativas da Direção Geral de Saúde.

**Conclusão:** A hipertensão arterial é uma doença silenciosa, multifatorial, de carácter crónico que, pela elevada prevalência, incidência e morbimortalidade cardiovascular, exige uma abordagem e tratamento adequado, de modo a permitir a prevenção e controlo dos fatores de risco e complicações associadas. Simultaneamente, constitui também um fator de risco importante para o comprometimento cardíaco, provocando doença cardíaca hipertensiva. Nos últimos anos assistiu-se a avanços consideráveis na compreensão da relação entre hipertensão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo e morte súbita. Aceita-se que a hipertensão arterial, pelas suas implicações, provoque uma hipertrofia ventricular esquerda, que predispõe a arritmias e morte súbita. Evidências sugerem que a redução da hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos se associa à redução do risco de morte súbita, pelo que uma redução da pressão arterial com vista à sua reversão é altamente benéfica, constituindo um dos principais objetivos da abordagem e tratamento do paciente hipertenso. Apesar da baixa frequência destas situações na prática clínica, as comorbilidades e o possível desfecho trágico, exigem, por parte da comunidade científica e dos profissionais de saúde, particular atenção.

## Palavras-Chave

Hipertensão Arterial; Morte Súbita; Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo; Cardiopatia Hipertensiva; Arritmia.

# Abstract

**Introduction:** In the 21st century, hypertension is still an emerging public health problem, that affects about 42.2% of the portuguese adult population and around 1 billion people worldwide, hence being described as the most prevalent risk factor in the etiology of brain and cardiovascular diseases. The constant increase in blood pressure, mostly known as hypertensive heart disease, can cause several cardiac complications which include left atrial dilatation, diastolic dysfunction of left ventricle and left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy is an early complication of hypertension and represents, in a first scenario, a compensatory mechanism to the increased afterload, however, in the long term and together with the structural and functional changes, it increases the risk of cardiovascular events, as is the case of cardiac arrhythmias and sudden death.

**Objectives:** To investigate and analyze critically the literature data on hypertension and sudden death, to clarify their relationship, not only in theory, but also in clinical practice.

**Methods:** The present literature review was conducted with the intention of extensive and critical literature research using the following sources: PubMed, ScienceDirect, and Up To Date databases; the WHO website; the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the Portuguese Society of Hypertension and the Portuguese Society of Cardiology guidelines and the Directorate General of Health standards and regulatory circulars.

**Conclusion:** Arterial Hypertension is a silent disease with multifactorial and chronic nature that, by high prevalence, incidence and cardiovascular morbidity and mortality, requires an appropriate approach and treatment in order to prevent and control the risk factors and associated complications. Therefore, it constituted a major risk factor for heart failure, causing hypertensive heart disease with high rates of cardiovascular morbidity and mortality. Over the last few years, there have been considerable advances in the understanding of the relationship between the arterial hypertension, left ventricular hypertrophy and sudden death. It is accepted that arterial hypertension, due to its implications, causes a left ventricular hypertrophy which predisposes arrhythmias and sudden death. Evidence suggests that the reduction in LVH in hypertensive patients is associated with the reduced risk of sudden death, thus a blood pressure reduction for reversal purposes of LVH is highly beneficial for hypertension patients as it constitutes one of the treatment's main goals. Despite the low frequency, situations in clinical practice, such as comorbidities and the possible tragic outcome, require special attention from the scientific community and health professionals.

## Keywords

Arterial Hypertension; Sudden Death; Left Ventricular Hypertrophy; Hypertensive Cardiopathy; Arrhythmia.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-Chave .....	v
Abstract.....	vi
Keywords .....	vii
Índice .....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Capítulo 1. Introdução .....	1
Capítulo 2. Materiais e Métodos.....	4
Capítulo 3. Hipertensão Arterial .....	5
Capítulo 4. Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo .....	6
4.1. Prevalência e Fatores de Risco .....	6
4.2. Fisiopatologia da hipertrofia do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial .....	8
4.3. Diagnóstico de HVE .....	14
4.3.1. Tipos de hipertrofia .....	17
Capítulo 5. Doença Cardíaca Hipertensiva e Morte Súbita .....	19
Capítulo 6. Regime terapêutico .....	23
6.1. Implicações do tratamento da hipertensão arterial na regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e na prevenção da morte súbita .....	23
Capítulo 7. Conclusões, considerações finais e perspectivas futuras. ....	27
Bibliografia.....	29

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Definição e classificação dos níveis de pressão arterial no consultório .....	1
Tabela 2 - Fatores de risco para HVE.....	7
Tabela 3 - Consequências da HVE .....	13
Tabela 4 - Mudanças do estilo de vida para prevenção e controle da HTA.....	24

# Lista de Figuras

Figura 1 - Hipertensão Arterial - Fatores de Risco .....	2
Figura 2 - Fatores de risco no desenvolvimento de HVE .....	7
Figura 3 - Mecanismos adaptativos à HTA .....	9
Figura 4 - Fisiopatologia da doença cardíaca hipertensiva .....	11
Figura 5 - Padrões Geométricos do Ventrículo Esquerdo .....	17
Figura 6 - Padrões geométricos do ventrículo esquerdo em hipertensos .....	18
Figura 7 - Eletrogênese das arritmias ventriculares na HVE.....	19
Figura 8 - Doença cardíaca hipertensiva e morte súbita.....	22

## Lista de Acrónimos

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CV	Cardiovascular
DCCV	Doenças Cérebro e Cardiovasculares
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECD	Exame Complementar de Diagnóstico
ECG	Eletrocardiograma
ERP	Espessura Relativa da Parede
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
HTA	Hipertensão Arterial
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMV	Índice de Massa Ventricular
mmHg	Milímetro de Mercúrio
MS	Morte Súbita
MSC	Morte Súbita Cardíaca
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
SPH	Sociedade Portuguesa de Hipertensão
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

# Capítulo 1. Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) tem vindo a ser descrita como o principal e mais prevalente fator de risco na etiologia das doenças cérebro e cardiovasculares (DCCV), consideradas como a maior causa de morbidade e mortalidade do nosso país, representando, em pleno século XXI, um problema de saúde pública emergente. (1-3)

Define-se HTA, pela avaliação em consultório, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 milímetros de mercúrio (mmHg) e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg. (4)

Segundo a Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH), a classificação dos níveis de pressão arterial em consultório divide os grupos tensionais de referência em 7 categorias: ótimo, normal, normal alto, hipertensão de grau 1, hipertensão de grau 2, hipertensão de grau 3 e hipertensão sistólica isolada. Os valores em causa encontram-se descritos na Tabela 1. (5)

Tabela 1 - Definição e classificação dos níveis de pressão arterial no consultório (5)

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão de grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e	<90

Esta classificação apenas é aplicável a pessoas de idade igual ou superior a 18 anos, não sujeitas a tratamento farmacológico anti-hipertensor e que não apresentem patologia aguda concomitante ou gravidez. (4)

Segundo o estudo *PHYSA*, levado a cabo pela SPH, calcula-se que a prevalência de HTA na população adulta seja 42,2%, sinónimo do crescente conhecimento, consciência e tratamento da hipertensão na última década, traduzindo-se na redução acentuada na morbimortalidade cardiovascular (CV). A nível mundial, estima-se que a prevalência de HTA seja 40%, afetando cerca de 1 bilião de pessoas. (5)

Apesar dos avanços na prevenção e controlo das DCCV, estas, se nada for feito, continuarão a ser as principais causas de morbimortalidade, contribuindo para uma despesa de saúde que poderá ser insustentável para a maioria das economias mundiais, uma vez que acarretam um elevado custo anual, quer diretamente, em consultas, exames complementares de diagnóstico (ECD) e medicação, quer indiretamente, através da morbilidade a longo prazo. (6)

Em todo o mundo, as doenças CV são responsáveis por cerca de 17 milhões de mortes por ano (aproximadamente um terço do total de óbitos), sendo que 9,4 milhões dessas resultam de complicações da HTA. (3)

Existem diversos fatores risco que podem conduzir à HTA, daí dizer-se que esta é uma doença multifatorial, podendo aqueles serem divididos em modificáveis ou não modificáveis. Dentro dos modificáveis podem destacar-se: a obesidade; o sedentarismo; a dieta rica em sal e gorduras e pobre em fruta e vegetais; o consumo excessivo de álcool e o tabagismo, ao passo que dos não modificáveis destacam-se: a predisposição hereditária; a idade avançada; a raça negra e o sexo masculino. (6,7)



Figura 1. Hipertensão Arterial - Fatores de Risco (6,7)

Relativamente às causas de HTA, a grande maioria são desconhecidas e raramente acompanhadas de sinais e/ou sintomas, podendo alguns doentes referir dores de cabeça na região occipital, sobretudo durante a manhã, vertigens, zumbidos, distúrbios da visão ou, raramente, episódios de síncope. (7)

As complicações cardíacas resultantes do aumento persistente da PA, chamado de doença

cardíaca hipertensiva ou cardiopatia hipertensiva, incluem a doença das coronárias, a hipertrofia do ventrículo esquerda (HVE), a dilatação auricular, as arritmias cardíacas, a insuficiência cardíaca (IC) e a morte súbita (MS). (8,9)

A HVE é uma complicação precoce da HTA representando, numa primeira fase, um mecanismo compensatório ao aumento da pós-carga, porém, a longo prazo, associa-se a alterações estruturais e funcionais que aumentam o risco de eventos CV, como é o caso da MS. (8,10)

Define-se MS como o evento fatal inesperado, não traumático que ocorre no período de 1 hora a partir do início dos sintomas num indivíduo aparentemente saudável, ou caso a morte não seja presenciada, a definição aplica-se quando a vítima gozava de boa saúde 24 horas antes do evento. (11) Para que esta definição seja aplicável, têm que ser excluídas causas de violência ou trauma. (11) Outros autores defendem que o tempo que decorre entre o início dos sintomas e a morte é controverso, podendo ser de 24h, 6h ou 1h, conforme as definições utilizadas. (12)

Quanto ao termo morte súbita cardíaca (MSC), este é utilizado quando: uma situação cardíaca potencialmente fatal, congénita ou adquirida foi identificada durante a vida; ou a autópsia identificou uma anomalia cardíaca ou vascular como causa provável do evento; ou não foram identificadas causas extracardíacas óbvias através de exame *post-mortem* e por conseguinte um evento arritmico foi provavelmente a causa da morte. (11)

As principais causas de MS são as doenças CV e os principais fatores de risco a aterosclerose, a HTA (13), a idade (45-75 anos de idade), o sexo masculino, a história de tabagismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidade, a história familiar de doença coronária prematura e os fatores hereditários de alto risco, como nos casos de cardiomiopatia hipertrófica e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. (14,15)

A MS é mais frequente em homens, em negros, na faixa etária dos 60-70 anos, nas populações urbanas e nas classes sociais mais baixas, refletindo a importância do estilo de vida, *stress* e fatores ambientais no despoletar deste acontecimento. (14)

O objetivo da presente monografia é a realização de uma revisão bibliográfica sobre HTA e MS, uma vez que, pelas suas implicações e possível desfecho fatal, é pertinente esclarecer a sua relação, não só na teoria, como na prática clínica.

## Capítulo 2. Materiais e Métodos

A presente monografia foi elaborada com base numa extensa e crítica pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Up To Date*. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, dando preferência a artigos mais recentes, apesar de não ter havido restrição relativamente à data de publicação. Os artigos apresentados na pesquisa foram restringidos aos idiomas de inglês e português. Foram também consultadas páginas *web* da *WHO*, guidelines da *European Society of Cardiology*, da *European Society of Hypertension*, da Sociedade Portuguesa de Hipertensão e da Sociedade Portuguesa de Cardiologia e as normas e circulares normativas da Direção Geral de Saúde.

## Capítulo 3. Hipertensão Arterial

A HTA é o fator de risco mais prevalente na população portuguesa e conseqüentemente, apesar de ser simples o seu diagnóstico, este deve obedecer a um processo criterioso e rigoroso de avaliação e classificação. (4)

Para proceder à avaliação de um doente com HTA é necessária a realização de uma história clínica detalhada, exame físico minucioso e exames complementares de diagnóstico. (2)

Portugal é referido na literatura como um dos países com maiores níveis de PA média na população. (3) Dados recentes indicam que a prevalência de HTA está a aumentar, e as taxas de controlo entre aqueles com hipertensão permanecem baixas. (16)

*Appel et al*, na sua revisão bibliográfica, concluíram que a elevação da PA começa muito antes da idade adulta, durante as primeiras duas décadas de vida ou mesmo na vida uterina (16) e que o risco de doença cardiovascular aumenta progressivamente à medida que aumenta a PA, incluindo na gama de pré-hipertensos. (16)

O desenvolvimento da HTA assenta na relação entre a predisposição genética e fatores ambientais (6), sendo a consequência de várias alterações estruturais e funcionais do sistema CV, que amplificam o estímulo hipertensivo e causam dano no coração. (10)

A HTA é responsável pelo desenvolvimento e/ou agravamento de doenças CV (17), sendo a sua relação consistente e independente de outros fatores de risco. (2,16)

O Estudo de *Framingham* concluiu que complicações CV ocorrem 2 a 3 vezes mais frequentemente em hipertensos, quando comparados a normotensos da mesma idade. (18)

*Kannel* documentou que, em todas as faixas etárias, a PAD não apresenta maior impacto que a PAS na determinação do risco para desenvolvimento de doença CV. (6) Em contrapartida, em indivíduos com hipertensão diastólica, a participação da elevação do componente sistólico era altamente informativa sobre o risco de eventos CV. (18)

A longo prazo, a HTA provoca uma lesão de órgão-alvo, denominada cardiopatia hipertensiva, resultante de alterações anatómicas e funcionais no coração, sendo que esta engloba dilatação da aurícula esquerda, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e HVE. (10,19)

# Capítulo 4. Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

## 4.1. Prevalência e Fatores de Risco

A HTA é um fator de risco conhecido para a hipertrofia cardíaca (19), sendo que o grau de hipertrofia se correlaciona com os níveis de PA e com fatores genéticos, ambientais, bioquímicos e humorais. (18)

Dados da literatura sugerem a existência de variabilidade individual para a propensão ao desenvolvimento de doença CV mais agressiva em hipertensos, o que obriga a uma abordagem individual para avaliação do risco CV e da possível existência de complicações. Na abordagem do paciente hipertenso deve ter-se em conta, além da coexistência de outros determinantes de risco CV, como o género masculino, a idade avançada, a elevação dos lípidos séricos, o tabagismo e a intolerância à glicose, também a evidência de acometimento de órgãos alvo, destacando-se os vasos retinianos, o coração, os rins e a circulação cerebral. As lesões de órgão-alvo devem ser precocemente avaliadas, de modo a prevenir o seu desenvolvimento e complicações delas resultantes. (10) Posto isto, é de salientar o particular interesse na deteção precoce de acometimento cardíaco, principalmente a presença de HVE. (18) A HVE, mecanismo adaptativo do ventrículo esquerdo ao aumento crónico da pós-carga, pode levar a disfunção diastólica e disfunção sistólica. (20,21)

Valores relativos à prevalência de HVE na população de hipertensos não são consensuais. *Teresa et al* concluíram que a prevalência de HVE atinge em média 40% da população de hipertensos (8) e *Feitosa et al* descrevem que a prevalência de HVE varia entre 20 e 70%, de acordo com a forma de hipertensão, leve ou complicada, respetivamente. (17)

*Artham et al* distinguiram na sua revisão bibliográfica diversos fatores de risco implicados no desenvolvimento de HVE, nomeadamente a idade, o peso, os níveis de PA, a raça afro-americana, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o consumo de sódio, a obesidade, a diabetes mellitus, a hipercolesterolemia, entre outros referidos na tabela 2. (20)

Tabela 2 - Fatores de risco para HVE (20)

<b>Major risk factors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• Weight</li> <li>• Arterial pressure (especially ambulatory, at work site, or during exercise)</li> </ul>
<b>Other risk factors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renin-angiotensin-aldosterone system</li> <li>• Race (higher in African Americans) Increased sodium intake</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Obesity</li> <li>• Hypercholesterolemia</li> <li>• Aortic stenosis and regurgitant valvular heart disease</li> <li>• Job strain</li> <li>• Catecholamines</li> <li>• Various growth factors</li> </ul>

Outros autores referem ainda, para além dos fatores de risco já citados, outros determinantes na HVE designadamente, a sobrecarga hemodinâmica, o sexo, a altura, a duração e magnitude da HTA, o índice de massa corporal (IMC), o consumo excessivo de álcool, a atividade física e fatores humorais, genéticos e de crescimento. (8,17,22)

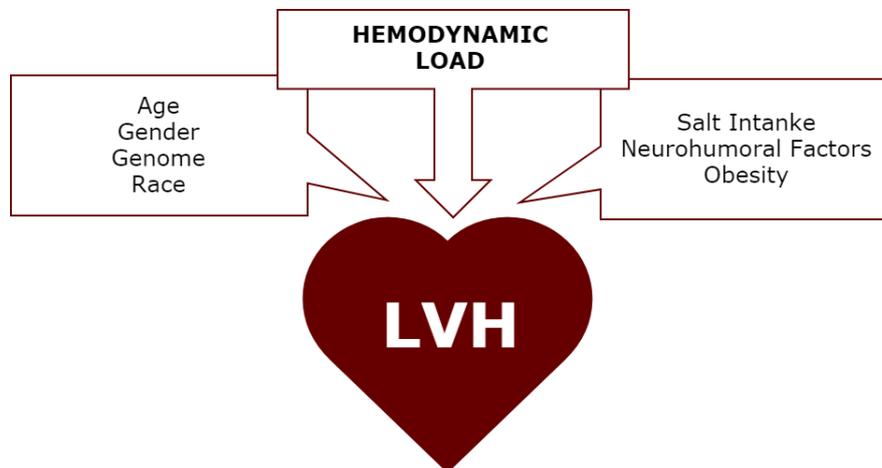


Figura 2 - Fatores de risco no desenvolvimento de HVE (22)

Ganau et al entenderam que a PA e outros fatores hemodinâmicos desempenham um papel fundamental na patogenia da HVE, sendo responsáveis por 66% da variabilidade da massa ventricular em hipertensos. Os mesmos autores identificaram os fatores genéticos e raciais, a idade, o sexo, a obesidade, a alimentação rica em sal e certos fatores tróficos, nomeadamente as catecolaminas, a angiotensina e a aldosterona, como capazes de influenciar o aumento da massa ventricular. (23)

*Messerli et al* e *Samesina et al* concluíram que o sexo feminino, para o mesmo valor de PA, apresenta menor massa ventricular, quando comparado com o sexo masculino. Este fenômeno é passível de ser explicado através dos efeitos das hormonas sexuais. A ação androgénica desencadeia maior ação trófica no músculo cardíaco, enquanto o estrogénio produz, para além do efeito de vasodilatação periférica, que diminui a pós-carga e a contratilidade ventricular, ação protetora em relação ao desenvolvimento de HVE. (24,25)

Os indivíduos de raça negra, além de apresentarem maior prevalência de HTA, apresentam para o mesmo nível de PA, maior intensidade de lesões de órgãos-alvo. (25) De maneira similar, a HVE é mais prevalente, ocorrendo duas vezes mais para o mesmo nível de PA. (26)

A presença de diabetes mellitus aumenta significativamente o aparecimento da HVE associada à HTA, sendo o risco de desenvolvimento de HVE entre diabéticos 1,7 a 2 vezes superior que em não diabéticos, para os mesmos níveis de PA. (8)

A prevalência da HVE aumenta progressivamente com o IMC, sendo nos obesos 1,5 a 2 vezes superior. (27) *Conrady et al* concluíram que a obesidade, em particular a abdominal, aumenta significativamente a prevalência de HVE em pacientes hipertensos, como comprovado no estudo russo de *St. Petersburg*. (28)

## **4.2. Fisiopatologia da hipertrofia do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial**

*Artham et al* concluíram que entre os fatores que contribuem para o desenvolvimento de HVE, a HTA ocupa um lugar central (20) e *Aro et al* afirmaram que a HTA é o maior e mais prevalente fator de risco no desenvolvimento de HVE. (29)

*Abreu-Lima* descreveu a existência de uma relação bidirecional entre a HVE e a HTA, pois se é indubitável que esta última, pelo recrutamento das propriedades tróficas dos mecanismos adaptativos neuro-humorais e pela sobrecarga hemodinâmica, promove a hipertrofia ventricular, há quem proponha que a massa ventricular esquerda medida por ecocardiografia se relaciona diretamente com o risco de indivíduos normotensos virem a desenvolver HTA. (10)

O aumento da pós-carga ventricular esquerda e a sobrecarga mecânica, quer de volume quer de pressão, imposta persistentemente ao coração pela HTA, com consequente aumento do esforço da parede ventricular, origina uma remodelação adaptativa do miocárdio, que tende a dilatar e aumentar a massa ventricular esquerda, de modo a otimizar o processo contrátil e o equilíbrio funcional. (18,30)

Shenasa et al e Artham et al concluíram que a HVE constitui uma forma de adaptação do músculo cardíaco ao aumento persistente da pós-carga, resultante da HTA, que provoca alterações estruturais e funcionais no sistema CV. (20,31)

Simões et al afirmaram que a HVE consiste na via final do processo adaptativo estrutural e funcional, em resposta à elevação persistente da resistência arterial periférica. (18)

Inicialmente pensava-se que a HVE seria somente um processo de adaptação do coração ao aumento da pós-carga (24), no entanto evidências recentes mostram que estas não apresentam relação linear com os níveis de PA, o que sugere a participação de fatores neuro-hormonais no seu desenvolvimento. (8,24,32)

A sobrecarga mecânica imposta persistentemente ao coração pela HTA resulta numa adaptação do miocárdio com aumento da massa ventricular. Esse aumento determina uma expansão da massa mitocondrial e multiplicação das miofibrilas, que resulta no espessamento dos miócitos, aumento da deposição de matriz extracelular e aumento do esforço parietal. Simultaneamente, há ativação de mecanismos neuro-hormonais que resultam numa estimulação simpática do coração e do SRAA, provocando aumento da frequência e contratilidade cardíacas, expansão do volume e aumento da sobrecarga imposta ao coração. (30)

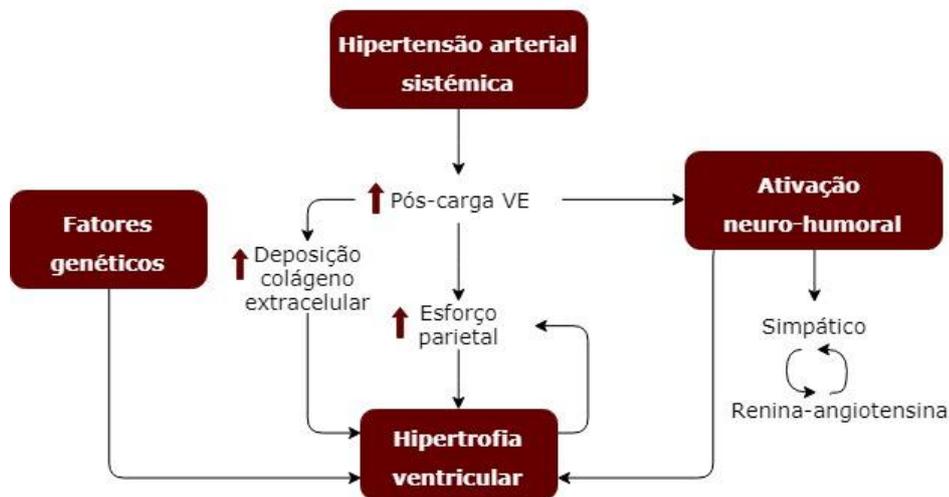


Figura 3 - Mecanismos adaptativos à HTA (30)

A HVE é, numa primeira fase, fisiológica e compensatória ao aumento da pós-carga, constituindo uma forma de adaptação à sobrecarga de pressão e volume induzida pela HTA (33), no entanto, a longo prazo, pode tornar-se patológica. (31) Há uma relação contínua

entre o aumento da massa ventricular esquerda e o desenvolvimento de doenças CV, não sendo possível estabelecer com precisão o limite entre a HVE compensatória e a patológica. (8,34) Inicialmente, a HVE funciona como um mecanismo compensatório para reduzir o esforço parietal do ventrículo esquerdo, no entanto, é certo que a sua progressão ao longo do tempo não é benigna e contribui para o aumento de eventos CV. (20) Apesar disso, como já citado por outros autores, o ponto exato de transição entre a hipertrofia compensatória, adaptativa e reversível e a hipertrofia patológica, que se acompanha de dano miocárdico permanente, não é ainda conhecido. (8)

O coração é constituído por células musculares, fibras elásticas e uma quantidade variável de colagénio, sendo a proporcionalidade normal desses elementos determinada geneticamente. (24)

*Samesina et al* concluíram que a hipertrofia das células cardíacas, típica da HVE, ocorre por alterações na síntese proteica, consequência de variados estímulos hemodinâmicos e neuro-hormonais. (24) *Benjamin et al* afirmaram também que o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca depende de fatores hemodinâmicos, que determinam o estiramento mecânico das fibras miocárdicas, fatores ativadores de recetores alfa-1-adrenérgicos, da angiotensina II, da endotelina, dos recetores hormonais tiroideos e insulínicos. (35) O estímulo destes recetores determina um aumento do influxo de sódio, cálcio e hidrogénio para dentro da célula, ativação da síntese de proteína G, AMPc e o desencadeamento de uma série de cascatas de eventos bioquímicos que, através de modificações nos mecanismos de transdução celular, determinam uma mensagem errada na formação de uma nova proteína. (24) No caso do coração, essa alteração no código genético, resulta na formação de tecido miocárdico com proporcionalidade diferente de fibras elásticas, colagénio e células musculares cardíacas, comparativamente ao miocárdio normal. (24)

*Shenasa et al* concluíram que a HTA, e consequente sobrecarga hemodinâmica e ativação do SRAA, está na origem da proliferação dos fibroblastos, que substituem as células normais, e causam fibrose miocárdica. Os mesmos autores identificaram também os mecanismos fisiopatológicos existentes associados à HVE, destacando-se a hipertrofia das células do miocárdio, que provoca aumento dos fibroblastos, a acumulação de colagénio intersticial, a fibrose, a disfunção diastólica, a remodelação miocárdica, as anormalidades celulares e estruturais e a arritmogénese. (31)

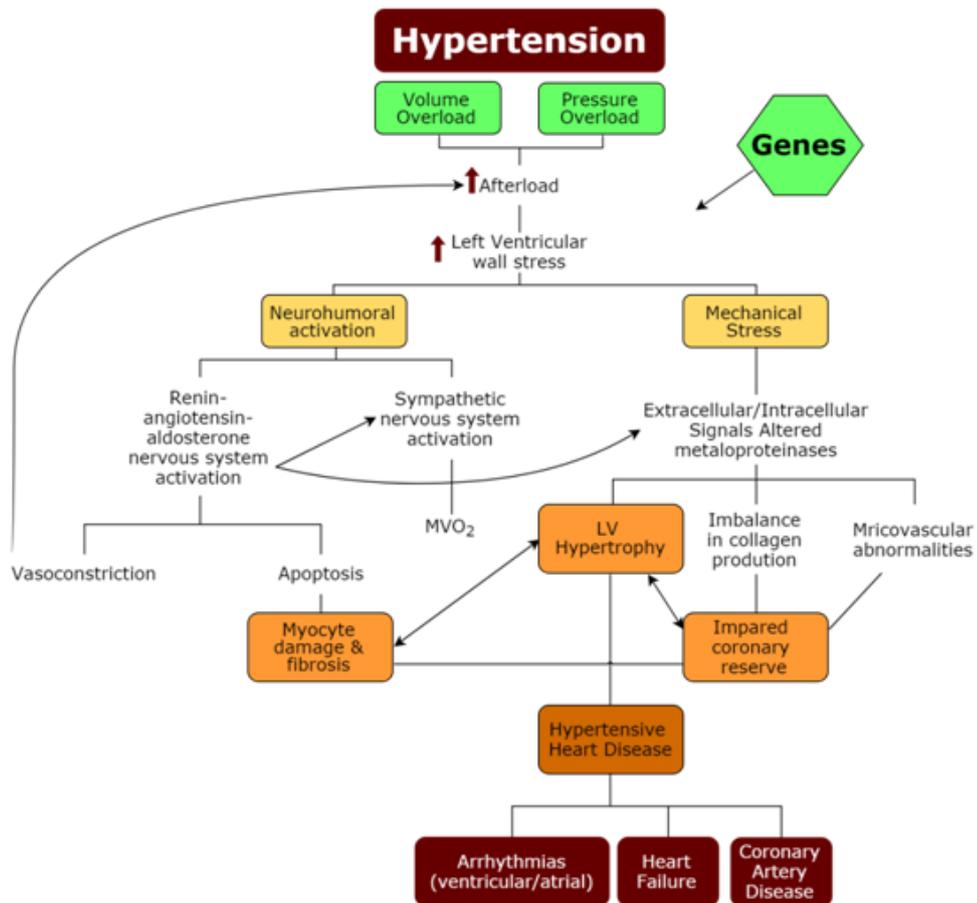


Figura 4 - Fisiopatologia da doença cardíaca hipertensiva (31)

O coração hipertensivo responde ao aumento da carga hemodinâmica com mudanças estruturais e funcionais. As mudanças estruturais incluem hipertrofia dos miócitos, adição de sarcômeros e aumento do tecido conjuntivo que resulta num aumento da massa ventricular esquerda e as mudanças funcionais incluem ativação neuro-hormonal do sistema nervoso simpático e do SRAA. (17,20,21,24,30,31,36)

*Costa et al* descreveram que, do ponto de vista morfológico, a HVE implica o aumento de volume dos cardiomiócitos, através da síntese de novas unidades de sarcômeros e da proliferação de fibras elásticas e de colagénio, constituintes fundamentais da arquitetura miocárdica. (37,38) Estas mudanças estruturais causam, entre outros efeitos adversos, disfunção diastólica e sistólica. (21) Além disso, a acentuação do processo fibrótico pode também induzir atrofia dos cardiomiócitos, com conseqüente isquemia e isolamento elétrico dessas células, facilitando a instalação de substrato anatómico para o desenvolvimento de arritmias e outras manifestações cardíacas. (37)

*Aro et al* concluíram que a diminuição da velocidade do impulso de condução, achado comum no miocárdio hipertrofiado, pode resultar num aumento do tamanho dos miócitos

ventriculares, aumento da matriz extracelular, redução da comunicação célula-a-célula, bem como da excitabilidade da membrana, devido a alterações nos canais iônicos. Para além disso, a HVE associa-se a um prolongamento do potencial de ação ventricular, fator que predispõe à ocorrência de arritmias, e a um aumento da dispersão de repolarização. O aumento da fibrose intersticial e da deposição de colagénio, presente na HVE, pode conduzir a um desacoplamento dos miócitos, que conduzem a um prolongamento da condução, sinónimo de como um QRS anormal quer em morfologia quer em duração. (29)

*Feitosa et al* e *Maciel et al* perceberam que a HVE resulta de importantes alterações estruturais e funcionais, entre as quais se incluem, hipertrofia dos cardiomiócitos, aumento do conteúdo de fibroblastos e elementos intersticiais e uma ativação de sistemas neuro-hormonais. (17,30)

A curto prazo, as alterações, quer estruturais quer funcionais, atuam como mecanismos compensatórios de modo a preservar a estabilidade e funcionamento do sistema cardiovascular, no entanto, a longo prazo, estas mudanças apresentam efeitos extremamente adversos. O aumento excessivo da pós-carga, consequência da vasoconstrição periférica, e a elevação da frequência e contratilidade cardíacas provocam um aumento do consumo de oxigénio e do trabalho cardíaco e diminuem o fluxo sanguíneo que chega ao miocárdio. Adicionalmente, as catecolaminas provocam efeitos nefastos no coração, aumentando o risco de arritmias e morte súbita. (30)

*Polose et al* identificaram duas consequências comuns da HVE, nomeadamente a disfunção do relaxamento do ventrículo esquerdo, isto é, disfunção diastólica, e a isquemia sub-endocárdica. (17,39) Esta isquemia surge pela redução da reserva coronária, consequência da disfunção endotelial e também fibrose dos vasos. Adicionalmente, a retificação e o estiramento dos vasos que se destinam às porções sub-endocárdicas diminuem a sua capacidade vasodilatadora, diminuindo o fluxo sanguíneo comparativamente ao aumento da massa. (17,31)

*Simões et al* concluíram que o aumento da massa ventricular, imposta pela HTA, exige uma maior disponibilidade de oxigénio e nutrientes para a célula, cujo metabolismo se encontra aumentado. (18) Assim, para que seja reestabelecido o equilíbrio entre oferta e o consumo de oxigénio, utiliza-se a reserva coronária que, ao esgotar-se, desencadeia o aparecimento de isquemia miocárdica e, posteriormente, necrose celular, propiciando o aparecimento de arritmias associadas à ocorrência de MS. (18) A isquemia e fibrose resultantes estão no centro de muitas das consequências reconhecidas da HVE, como o aumento da dispersão temporal do QT, as arritmias, a IC e a MS. (17)

A HVE causa complicações no coração, nomeadamente comprometimento da função sistólica e diastólica, diminuição da reserva coronária e consequentemente fenómenos isquémicos e alteração do ritmo cardíaco, conduzindo a arritmias potencialmente graves e fatais. (20,33)

Tabela 3 - Consequências da HVE (20)

<b>Consequences of LVH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Decreased coronary flow reserve</i></li><li>• <i>Increase CAD</i></li><li>• <i>Decreased ventricular systolic reserve</i></li><li>• <i>Diastolic ventricular dysfunction</i></li><li>• <i>Frequent and complex ventricular arrhythmias</i></li><li>• <i>Increased morbid cardiovascular events</i></li><li>• <i>Increased cardiovascular mortality</i></li></ul>
----------------------------	---

A disfunção diastólica ventricular é comum na hipertensão (10), constituindo um marcador precoce do envolvimento ventricular na HTA. (26)

*Gradman et al* concluíram que a disfunção diastólica, enquanto parte da cardiopatia hipertensiva, é considerada um fator de risco independente associado a maior mortalidade CV. (40) Constitui um sinal precoce de doença cardíaca hipertensiva e coortes populacionais identificaram o dobro de mortalidade em indivíduos com critérios ecocardiográficos de disfunção diastólica. (41)

A disfunção diastólica, que ocorre precocemente na história natural de HTA, consequência dos mecanismos adaptativos ao aumento persistente da pós-carga ventricular, tem vindo a ser reconhecida como um importante fator de risco no despoletar de eventos CV, incluindo MS. (41)

*Abreu-Lima* concluiu que, pelo exame ecocardiográfico é possível definir três padrões de disfunção diastólica, por ordem crescente de gravidade: perturbação do relaxamento, pseudo-normalização e fisiologia restritiva. Importante referir que estes padrões são apenas marcadores de presença da disfunção diastólica, não a quantificando. (10)

*Galderisi et al* afirmaram que a disfunção diastólica é avaliada na prática clínica qualitativamente pela relação entre fluxos diastólico transmitral inicial e auricular, com o uso de ECD, como fluxo venoso pulmonar e Doppler tecidual do anel mitral. (21) Embora a ecocardiografia com Doppler seja um exame utilizado rotineiramente na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, a sua interpretação clínica exige bastante rigor, devendo ser sempre associada a uma correlação clínica criteriosa, tendo em consideração o momento que o exame foi realizado, as condições técnicas, os valores de PA e frequência cardíaca, para que seja possível e fidedigno fazer comparações com exames anteriores e tomar decisões clínicas o máximo efetivas. (42)

Como já descrito anteriormente nesta monografia, a elevação persistente dos valores da PA obriga ao aumento da espessura cardíaca, aumento do diâmetro dos cardiomiócitos, fibrose

intersticial, perivascular e da matriz extracelular e aumento do colagénio, com desequilíbrio na proporção entre colagénio I e III. (41,43) *Opie et al* concluíram que estes mecanismos subjacentes ao aumento da PA diminuem a complacência do ventrículo esquerdo e aumentam as pressões de enchimento da aurícula esquerda, originando, a curto prazo, disfunção diastólica. (36) A função diastólica avalia, essencialmente, as pressões de enchimento da aurícula esquerda e a complacência do ventrículo esquerdo (41), pelo que os efeitos cada vez maiores da HTA provocam a dilatação das cavidades cardíacas e a falência ventricular, fechando o espectro da doença hipertensiva com a disfunção sistólica. (36)

A diminuição da complacência ventricular esquerda e consequente restrição ao enchimento ventricular dependem de diversos fatores como a magnitude da hipertrofia, o grau de deposição de colagénio na parede vascular e no endocárdio ventricular, o aumento da resistência vascular e a diminuição da reserva coronária. (20,30)

### 4.3. Diagnóstico de HVE

*Artham et al* concluíram que prevalência de HVE em hipertensos varia de acordo com a gravidade da HTA, a idade e o método de diagnóstico (20) e *Teresa et al* afirmaram que a prevalência da HVE varia de acordo com o método utilizado para sua deteção e aumenta progressivamente com a idade, sendo diretamente proporcional aos níveis de PA. (8)

Neste sentido, o eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma constituem os métodos de diagnóstico mais utilizados na abordagem, avaliação e monitorização da HVE em pacientes hipertensos. (9,20,29)

*Devereux et al* concluíram que o ECG e, mais recentemente, o ecocardiograma têm demonstrado fortes evidências como preditores de morbilidade e mortalidade CV em pacientes com HTA. (9)

No estudo de *Framingham*, a HVE foi detetada em 2,1%, com base em critérios de ECG, e em 16%, com base em critérios ecocardiográficos. (44) Num estudo norueguês, a prevalência de HVE pelo ecocardiograma foi de 14,9% no sexo masculino e 9,1% no sexo feminino. (45) Um estudo italiano, objetivou a prevalência de HVE de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ecocardiograma, em hipertensos não-complicados. (46)

O ECG foi o primeiro método usado para detetar o aumento da massa ventricular, existindo na literatura diversos critérios para o seu diagnóstico. (10,47) Trata-se de um exame barato, amplamente difundido, de fácil realização e interpretação e com excelente reprodutibilidade, no entanto apresenta baixa sensibilidade em detetar HVE. (47,48)

*Abreu-Lima* refere que no diagnóstico de HVE, a principal limitação do ECG é a baixa sensibilidade, ficando bastante aquém do desejável. Para níveis de especificidade na ordem dos 90 a 100%, a sensibilidade varia entre 1,3% e 60%. (10) *Levy et al* afirmaram que relativamente à deteção de HVE pelo ECG este apresenta uma sensibilidade de 6,9%, em oposição a uma especificidade de 98,8%. (44) *Feitosa et al* concluíram que este método tem uma sensibilidade inferior à do ecocardiograma, sendo 4% a 6% nas hipertrofias leves e de 22% a 77% nas hipertrofias mais acentuadas, em pacientes do sexo masculino e feminino, respetivamente. (17)

Existem diversos determinantes que influenciam a expressão de HVE no ECG destacando-se a massa ventricular, a pressão e volume cavitário, o esforço parietal e a velocidade de condução intraventricular do estímulo excitomotor. (10) De salientar que o risco de desenvolvimento de HVE diagnosticada pelo ECG relacionou-se fortemente com os níveis de PA, em ambos os sexos. (44)

Dados do estudo de *Framingham* mostram que a HVE diagnosticada pelo ECG tem um impacto independente enorme na morbilidade, quer nos homens, quer nas mulheres, entre os 35 e os 64 anos de idade seguidos ao longo de trinta e seis anos. (10) Apesar disso, a sua identificação pelo ECG é afetada por um desempenho pouco satisfatório, quando confrontado com a necropsia e a ecocardiografia. (10,41)

Diversos estudos permitiram concluir que o ECG não deve ser usado com o propósito de excluir ou confirmar a presença de HVE nos indivíduos com HTA, no entanto é uma ferramenta fulcral na avaliação do doente hipertenso (10), uma vez que a informação relativamente ao prognóstico, nomeadamente no que diz respeito a arritmias ventriculares, é bastante apreciável e fidedigna. (10,29,41,47) *Aro et al* concluíram que o ECG fornece uma informação prognóstica única, mesmo quando é completado pelos achados ecocardiográficos. (29)

Como abordado mais adiante nesta monografia, a grande maioria dos anti-hipertensores, exceto os vasodilatadores diretos, como o minoxidil e a hidralazina, são capazes de promover a regressão da HVE. (10) Neste sentido, o ECG pode testemunhar essa regressão, permitindo assim ao clínico acompanhar as alterações cardíacas decorrentes de maneira económica, célere e pouco laboriosa, fornecendo informação útil relativamente ao prognóstico de doenças cardíacas. (10,29,47)

*Sundström et al* concluíram que outra aplicação do ECG consiste no acompanhamento de doentes hipertensos, com o intuito de aferir o impacto que os níveis de PA persistentemente elevada têm num dos principais órgãos alvo, de modo a orientar o tratamento e a estabelecer o prognóstico. (47,49)

*Aro et al* concluíram que devido à baixa sensibilidade, aproximadamente <25%, do ECG,

apesar da elevada especificidade, aproximadamente 95%, este tem vindo a ser substituído pelo ecocardiograma no diagnóstico de HVE. (29)

Atualmente, o ecocardiograma é o *Gold Standard* na definição de presença ou ausência de HVE e na quantificação da massa ventricular esquerda. (10,50) Para além disso, este método complementar de diagnóstico é útil para estimar o risco CV e para fornecer informação acerca de parâmetros anatómicos e características funcionais do sistema CV. (10)

O ecocardiograma é o método de eleição, assumindo-se como a primeira escolha na avaliação e monitorização do comprometimento cardíaco nos hipertensos. (10,51)

*Artham et al* concluíram que o ecocardiograma, método não invasivo que calcula com precisão a massa ventricular esquerda, permite determinar a prevalência de HVE e avaliar a função ventricular esquerda. (20) *Santos et al* designaram o ecocardiograma como importante ferramenta diagnóstica, por ser não invasiva e acessível, auxiliando na avaliação etiológica das doenças CV, predição de eventos CV e estratificação do risco nas decisões terapêuticas. (41) Além disso, concluíram que a ecocardiografia em pacientes hipertensos deve avaliar a massa do VE, determinar a presença ou ausência de hipertrofia, com determinação do seu padrão geométrico, dimensões da aurícula esquerda e dos parâmetros das funções sistólica e diastólica. (41)

Apesar da elevada sensibilidade e especificidade, o ecocardiograma apresenta como desvantagens o alto custo e a difícil reprodutibilidade, sendo muito dependente de quem o executa, nomeadamente no cálculo da massa do ventrículo esquerdo. (47,50)

Dados da literatura referem que o ecocardiograma representa o ECD com melhores resultados na determinação do envolvimento cardíaco em pacientes com HTA. (8,26,30,42) Este método não invasivo, de elevada sensibilidade e especificidade permite: (30,42)

- identificar e quantificar a HVE, baseando-se no valor da espessura e da massa ventricular;
- caracterizar o padrão geométrico ventricular e a espessura relativa da parede (ERP);
- avaliar a função sistólica ventricular, utilizando diferentes índices de desempenho sistólico;
- avaliar a função diastólica ventricular, com base na análise das velocidades de enchimento ventricular, do fluxo em veias pulmonares ou na mobilidade do anel da válvula mitral.

### 4.3.1. Tipos de hipertrofia

A avaliação quantitativa da massa ventricular esquerda quando associada à ERP do ventrículo esquerdo, obtida através da fórmula « $2 \times \text{espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo} / \text{dimensão diastólica do ventrículo esquerdo}$ », permite distinguir quatro tipos padrões geométricos ventriculares: geometria normal, hipertrofia concêntrica (aumento da massa ventricular esquerda associada a aumento da ERP ventricular), hipertrofia excêntrica (aumento da massa ventricular esquerda em associação a uma ERP normal) e remodelamento concêntrico (massa ventricular esquerda normal e aumento da ERP). (24,26,30,41,52)

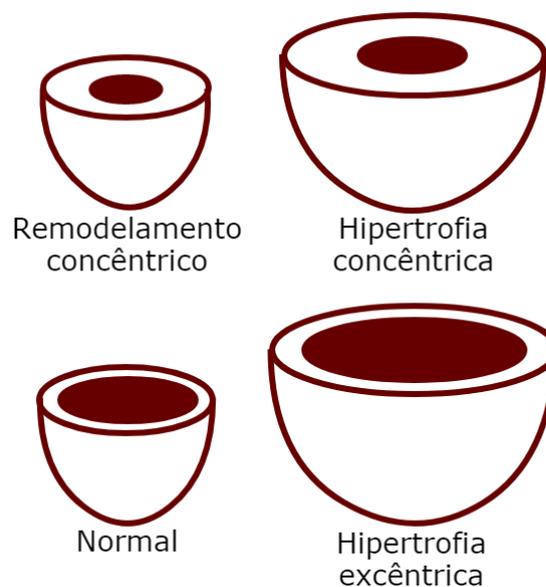


Figura 5 - Padrões Geométricos do Ventrículo Esquerdo (26)

A hipertrofia concêntrica está normalmente associada a níveis mais elevados de PA, enquanto a hipertrofia excêntrica está associada com a obesidade e a sobrecarga de volume. (24,53) No entanto, *Bluemke et al* afirmaram que qualquer um destes padrões pode ocorrer em pacientes hipertensos, compatíveis com a sobrecarga hemodinâmica existente na HTA. (52)

Os valores de IMV e de ERP ventricular a empregar na categorização da geometria ventricular atualmente mais usados são, para o primeiro,  $125 \text{ gr/m}^2$  (homem) e  $110 \text{ g/m}^2$  (mulher), e, para o segundo 0,42. (10)

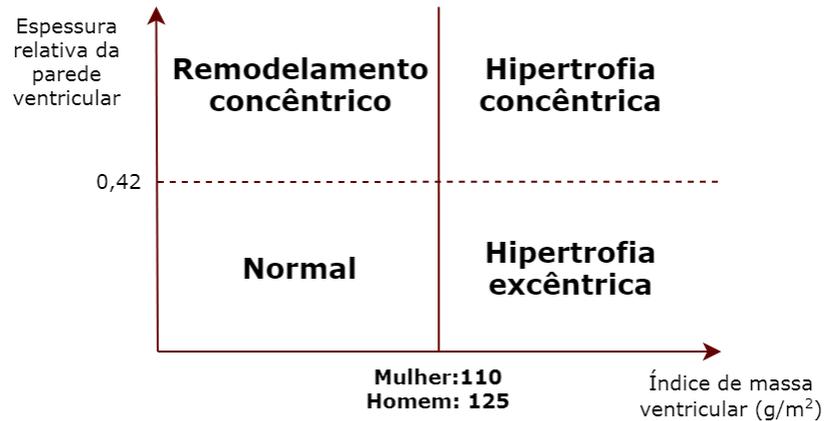


Figura 6 - Padrões geométricos do ventrículo esquerdo em hipertensos (10)

*Maciel* concluiu que, em diversos estudos realizados em hipertensos, 52% a 76% apresentavam padrão ventricular normal, 8% a 11,5% apresentavam hipertrofia concêntrica, 8% a 27% apresentavam hipertrofia excêntrica e 8% a 13,4% mostravam padrão de remodelamento concêntrico (30), e *Abreu-Lima* referiu que a prevalência dos padrões geométricos foi a seguinte: geometria normal (IMV e ERP normais), a mais frequente, 52%; hipertrofia excêntrica (IMV aumentado, ERP normal), 27%; hipertrofia concêntrica, (IMV e ERP aumentados), 8% e remodelamento concêntrico (IMV normal e ERP aumentada), 13%. (10)

*Gottdiener et al* chegaram à conclusão que o padrão de remodelamento concêntrico é o que apresenta pior prognóstico (43), no entanto, em oposição, *Abreu-Lima*, na sua revisão bibliográfica, concluiu que o tipo de geometria ventricular associada a maior risco CV é a hipertrofia concêntrica e que a persistência desta ou o seu desenvolvimento durante o seguimento pode ter significado prognóstico negativo adicional. (10) Na sua revisão bibliográfica, *Messerli et al* concluíram que a hipertrofia excêntrica se associa a arritmias ventriculares mais graves e a hipertrofia concêntrica se relaciona com eventos isquêmicos, resultado da deficiente autorregulação coronária. (22,54)

A estimativa da massa ventricular fornecida pelo ecocardiograma, para além de informação relativamente ao prognóstico, faz prever que o seu aumento se associa a uma incidência acrescida morbimortalidade CV, incluindo MS. (10)

## Capítulo 5. Doença Cardíaca Hipertensiva e Morte Súbita

O estudo de *Framingham* demonstrou que o aumento das evidências de HVE no ecocardiograma se relaciona com o aumento do risco de MS, (20,55,56) e que a detecção no ECG de HVE se relaciona com risco desproporcionalmente elevado de MS. (29)

*Woodiwiss et al* salientaram que o objetivo de identificar a presença de HVE é a predição do risco de eventos CV, como a MS. (57)

Evidências recentes apoiam que a cardiopatia hipertensiva, mais concretamente a HVE, ocupa um lugar central na investigação em cardiologia por se associar a um aumento da incidência de IC, arritmias cardíacas espontâneas, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e MS. (10,58) A HTA predispõe, em consequência das alterações estruturais e funcionais do sistema CV, a arritmias auriculares, ventriculares e MS. (10,31,59)

Dados da literatura apontam o EAM como a principal causa de MS, com uma incidência de 48,1%, tendo como causas de base, entre outras, a aterosclerose (80%) e a HTA (9,21%). (13)

O mecanismo pelo qual a HVE predispõe a arritmias não está ainda completamente esclarecido, no entanto acredita-se que diversos mecanismos associados à HVE possam predispor a tais eventos CV. (22) O fenómeno de reentrada, relacionado com as mudanças anatómicas e funcionais, como o crescimento dos miócitos e o aumento da fibrose miocárdica, o aumento da automaticidade, consequência do estiramento das fibras miocárdicas e a diminuição da reserva do fluxo coronário e a isquemia sub-endocárdica são fatores que contribuem para o surgimento das arritmias cardíacas complexas. (22,54)

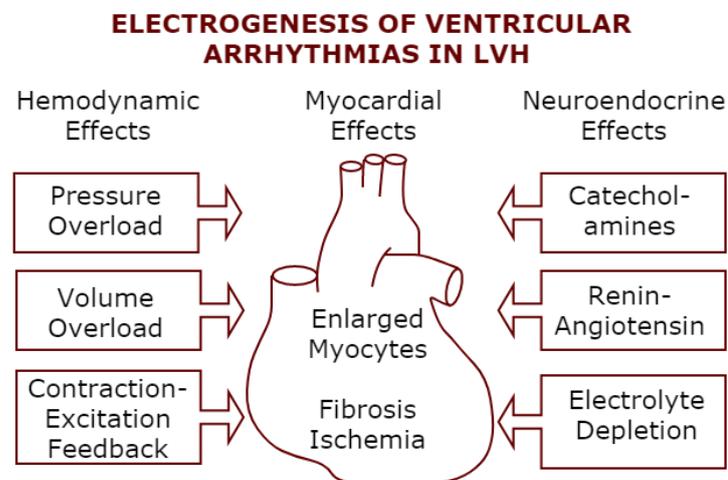


Figura 7 - Eletrogénese das arritmias ventriculares na HVE (22)

Na patogenia das arritmias cardíacas intervêm as alterações morfológicas e funcionais (55) e a doença das coronárias, que induzem a dilatação auricular, a HVE, a disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e a disfunção da circulação microvascular. (10,40)

Existem evidências inequívocas de que a ocorrência de HVE em pacientes hipertensos representa um preditor de risco para eventos CV, independentemente dos valores de PA e da idade. (30) *Artham et al* concluíram que a HVE é um fator de risco independente para a ocorrência de MS e lesão de órgão-alvo resultante da HTA crônica. (20) A HVE é uma das complicações cardíacas da HTA e um importante fator de risco para morbidade e mortalidade dos pacientes com hipertensão, independentemente do critério utilizado para seu diagnóstico e da PA elevada. (8)

*Shenasa et al* identificaram a HTA como causa de HVE, que implica remodelação cardíaca, podendo predispor a arritmias e MS. (31) Os mesmos autores concluíram que a fibrose, inflamação e outras alterações estruturais e funcionais cardíacas, resultantes da cardiopatia hipertensiva, aumentam o risco de arritmias cardíacas e MS. (31)

Por sua vez, *Aro et al* entenderam que a HVE, enquanto consequência da HTA, é um fator de risco estabelecido para a ocorrência de arritmias cardíacas, doenças CV e morte. (29)

*Abreu-Lima* considerou que a HVE está estritamente relacionada com a HTA, sendo que, como fator de risco independente, condiciona o aumento da incidência de eventos CV, nomeadamente arritmias cardíacas e MS. (10) Importante referir que a presença de HVE em doentes hipertensos, aumenta substancialmente o risco que a própria hipertensão tem. (10,23)

*Teresa et al* concluíram que há uma relação contínua e gradual entre a massa ventricular esquerda e o desenvolvimento de doença CV, sendo o risco de eventos CV, proporcional à massa ventricular. (8)

No hipertenso a presença de HVE representa um importante marcador de risco para eventos CV e renais, considerado um dos mais relevantes utilizados na prática clínica. (17)

Num estudo italiano de acompanhamento prospetivo de pacientes com HTA leve, a presença de massa ventricular aumentada, medida ecocardiograficamente acima de 125 g/m<sup>2</sup>, confirmou-se como importante marcador de risco para eventos primários de acidente vascular cerebral (AVC), EAM e MS. (17)

Apesar de ainda desconhecido o mecanismo pelo qual a HVE origina arritmias (24), dados da literatura confirmam que os pacientes com HVE apresentam maior prevalência de extrassístoles e arritmias complexas, proporcionais ao aumento da massa ventricular esquerda. (8,24,55) O estudo-coorte de *Framingham* concluiu que o aumento da massa ventricular esquerda no ecocardiograma foi associado a um risco aumentado de MS. (54)

Dados da literatura demonstram que a patogênese das arritmias ventriculares em pacientes com HVE tem origem multifatorial (18,60,61), pelo que *Koplan et al* consideraram que a sua classificação deve ser realizada de acordo com a duração, a morfologia e a estabilidade hemodinâmica. (61)

Alterações dos mecanismos cardíacos, como a existência de áreas de fibrose, que favorecem os fenómenos de reentrada, o prolongamento do potencial de ação e a dispersão refratária, favorecem a ocorrência de arritmias em diversas situações fisiopatológicas. (22,31,54,61) Adicionalmente, a presença de isquemia do miocárdio (por provocar alterações no limiar de excitabilidade celular) e o aparecimento de impulsos ectópicos (por aumentar a despolarização espontânea) são igualmente mecanismos que favorecem a ocorrência de arritmias. (18,54)

A ativação do sistema nervoso simpático e do SRAA ocupa um papel central na patogênese HTA e no desenvolvimento de HVE (62), no entanto não existem evidências conclusivas do efeito arritmogénico direto da angiotensina II. (22)

*Messerli et al* relataram a forte associação entre a presença de HVE em hipertensos e a maior prevalência de arritmias, quando comparados com hipertensos sem HVE e normotensos. (22)

*Abreu-Lima* concluiu que a arritmia ventricular mais comum é a extrassístole que, apesar de ser comum no indivíduo normal, continua a apresentar maior prevalência no grupo de hipertensos, sobretudo com HVE. (10) As arritmias ventriculares na HTA estão ligadas à HVE e parecem ser independentes da doença das coronárias coexistentes ou da disfunção ventricular. (10)

*Shenasa et al* descreveram que a HVE aumenta a prevalência de arritmias ventriculares prematuras, como a fibrilação ventricular e a taquicardia ventricular, e de fibrilação auricular, que subsequentemente aumentam o risco de MS. (31,61) *Zehender et al* concluíram que a maioria dos casos de MS resulta de um taquiarritmia ventricular fatal (60) e *Artham et al* associaram a existência de HVE também ao desenvolvimento de fibrilação auricular. (20,63)

*Koplan et al* concluíram que a ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes com HVE está associada a um pior prognóstico em caso de EAM, com aumento da área enfartada e maior número de mortes por taquiarritmias. (61) Comumente as taquiarritmias precedem a MS em pacientes hipertensos. (18,61) Os mesmos autores observaram, ainda, uma coincidência entre a ocorrência de taquiarritmias ventriculares e MS, sendo esta o aparecimento de isquemia miocárdica silenciosa durante a eletrocardiografia dinâmica e elevações da PA, na forma de ritmos circadianos. No entanto, a relação entre tais fenómenos ainda é bastante controversa. (61)

Concluindo, a MS representa 25% das mortes por doença CV e geralmente é causada por arritmias ventriculares, sendo que o risco depende, entre outros fatores, da gravidade da patologia de base, da idade e do sexo. (64) *Collis et al* concluíram que a principal causa de MS nos países desenvolvidos é de origem cardíaca, quase sempre devido a arritmias ventriculares. Em aproximadamente 80%, a MS de origem cardíaca ocorre por fibrilação ventricular, sendo que 15 a 20% ocorre por bradiarritmia. (65)

A MS pode ocorrer na história natural de pacientes com hipertensão, como resultado da ação conjunta de mecanismos adaptativos resultantes do aumento da pós-carga, causando disfunção sistólica e/ou diastólica e arritmias cardíacas complexas. (30)

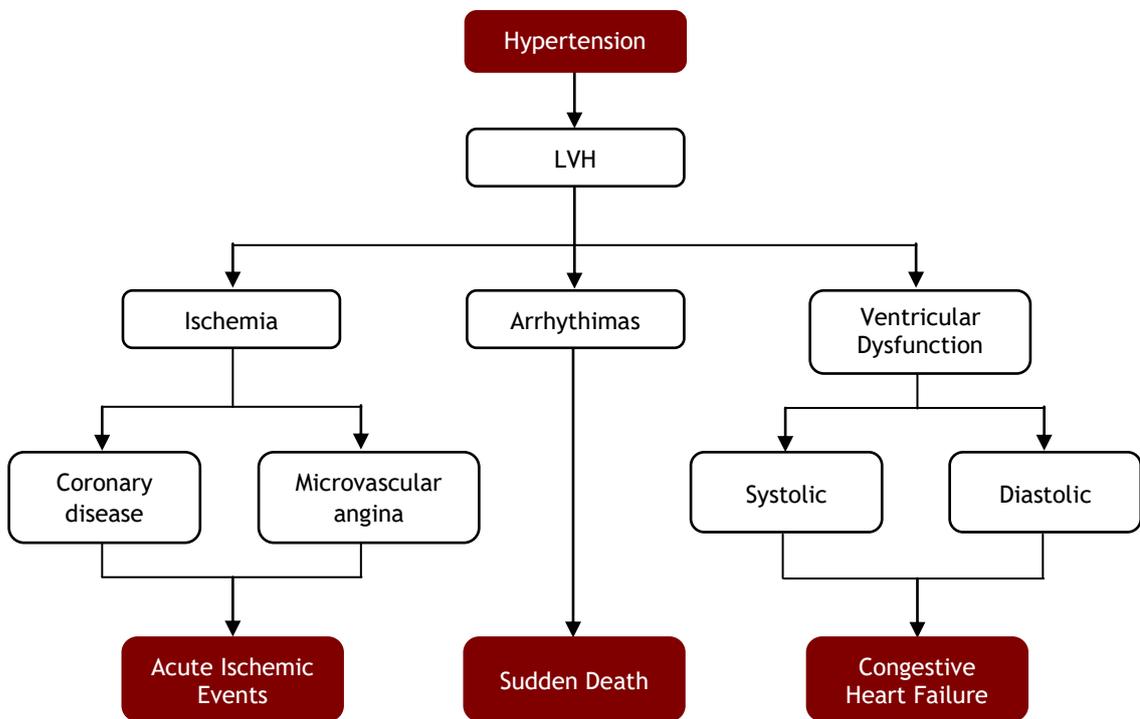


Figura 8 - Doença cardíaca hipertensiva e morte súbita (20)

## Capítulo 6. Regime terapêutico

### 6.1. Implicações do tratamento da hipertensão arterial na regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e na prevenção da morte súbita

O principal objetivo do tratamento da HTA é a redução da morbidade e mortalidade CV, pela redução dos valores de PA. (66-68)

A decisão relativamente ao início e tipo de tratamento depende dos valores de PA e dos fatores de risco e complicações associadas. A caracterização do padrão geométrico, a quantificação da função sistólica e diastólica, do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica e a avaliação da massa ventricular esquerda permitem estabelecer o perfil hemodinâmico de cada paciente hipertenso e a estratificação do risco CV, sendo possível a partir destas, planejar uma abordagem terapêutica ajustada individualmente. (30,41)

A intervenção, quer farmacológica quer não farmacológica, tem elevado impacto e eficácia comprovada no controlo da PA e suas complicações associadas, nomeadamente na redução da HVE e do risco de MS. (20,33)

*Appel et al* e *Mathew et al* concluíram que mudanças na dieta e no estilo de vida reduzem a HTA e têm capacidade de diminuir a ocorrência das suas complicações clínicas. (16,69) Na hipertensão de grau I, alterações dietéticas podem constituir a primeira linha de tratamento, precedendo as medidas farmacológicas com anti-hipertensores. (16) São exemplos de medidas dietéticas e do estilo de vida capazes de reduzir a PA: a perda peso (IMC<25), a redução ingestão de sal (1,5 g/dia de sódio ou 3,8 g/dia de cloreto de sódio), a dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gordura e colesterol, o aumento da ingestão de potássio (4,7 g/dia) e o consumo moderado de álcool (homens: 2 bebidas alcoólicas/dia; mulheres: 1 bebida alcoólica/dia). (16) Juntamente com as mudanças na dieta, a alteração dos estilos de vida e a promoção da atividade física são os pilares fundamentais para controlo não farmacológico da PA, e conseqüente prevenção e regressão das complicações a ela associadas. (69)

Devido à maior prevalência da HTA com a idade e à maior ocorrência de eventos CV em pessoas mais velhas, *Appel et al* concluíram que mudanças na dieta e no estilo de vida são especialmente benéficas na idade adulta. (16)

Tabela 4 - Mudanças do estilo de vida para prevenção e controlo da HTA (69)

<b>Modification</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Approximate sBP Reduction (Range)</b>
<b>Weight reduction</b>	<i>Maintain normal body weight (body mass index 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>)</i>	5-20 mmHg/10 kg
<b>Adopt DASH eating plan</b>	<i>Consume a diet rich in fruits, vegetables, and lowfat dairy products with a reduced content of saturated and total fat.</i>	8-14 mmHg
<b>Dietary sodium reduction</b>	<i>Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mmol per day (2,4 g sodium or 6 g sodium chloride).</i>	2-8 mmHg
<b>Physical activity</b>	<i>Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 min per day, most days of the week).</i>	4-9 mmHg
<b>Moderation of alcohol consumption</b>	<i>Limit consumption to no more than 2 drinks (e.g., 24 oz beer, 10 oz wine, or 3 oz 80-proof whiskey) per day in most men, and no more than 1 drink per day in women and lighter weight persons.</i>	2-4 mmHg

Para avaliar os pacientes hipertensos é fundamental ter em consideração o estilo de vida, os fatores de risco CV, as causas e possíveis lesões de órgão-alvo, que possam ter influência no tratamento e prognóstico. (70)

Anti-hipertensores são frequentemente medidas farmacológicas utilizadas na redução da PA, de modo a prevenir complicações CV, como a HVE e a MS. (71) Diversos estudos comprovaram que anti-hipertensores capazes de diminuir a PA, reduzem também a morbimortalidade por DCCV. (68)

Dados da literatura objetivam que o tratamento anti-hipertensor deverá ser dirigido, não só para redução da HTA, mas também para regressão da HVE e *Artham et al* concluíram que esse tratamento farmacológico causa regressão HVE, associando-se a uma diminuição do risco CV. (20)

A ecocardiografia possibilitou um estudo mais detalhado e preciso da regressão da HVE em pacientes hipertensos. (63,72) *Panidis et al* demonstraram que a redução da PA com diversos anti-hipertensores se associa a uma diminuição de até 20% da massa ventricular esquerda. (73)

No estudo *LIFE*, utilizando-se os achados do ecocardiograma, concluiu-se que a redução de 25,3 g/m<sup>2</sup> de massa do ventrículo esquerdo, provocaria uma redução significativa de mortalidade e morbidade CV. (58)

*Artham et al* demonstraram que tratamento de HTA poderia ser acompanhado de uma redução da massa ventricular esquerda visível no ecocardiograma e que, para além deste, também a regressão da HVE evidenciada no ECG se associa a uma redução do risco de morbimortalidade CV. Quanto maior for a redução da HVE no ECG, maior será a redução do risco de eventos CV. (20)

No estudo de *Framingham*, a regressão dos sinais eletrocardiográficos de HVE associou-se à redução do risco de MS, EAM e IC. (8,20,74) Na população desse estudo, aqueles que regrediram os achados eletrocardiográficos de HVE em visitas sucessivas, apresentaram melhor prognóstico do que aqueles que os mantiveram ou progrediram tais alterações. (17)

Evidências do ensaio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* apoiam a hipótese que a redução da HVE detetada por meios eletrocardiográficos melhora o prognóstico de doentes hipertensos, evidenciando ainda que o ramipril foi associado a uma redução do risco de MS. (69) *Aro et al* demonstraram que o ramipril e o losartan apresentam eficácia na redução da HVE, com conseqüente redução do risco de MS. (29) *Artham et al* concluíram que, com exceção do minoxidil e da hidralazina, os fármacos anti-hipertensores têm eficácia comprovada na redução da HVE (20) e que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), como o enalapril, apresentam um efeito benéfico na regressão da HVE, uma vez que bloqueiam o SRAA, impedindo a hipertrofia do miocárdio e a proliferação das células musculares lisas, efeito mediado pela angiotensina II. Para além disso, associam-se ao melhoramento da função endotelial e da resistência à insulina. (20)

Três meta-análises, cujos pacientes eram portadores de HTA leve ou moderada e submetidos a tratamento durante oito meses, obtiveram resultados bastante uniformes. (68) Os anti-hipertensores utilizados foram os IECA, os bloqueadores dos canais de cálcio, os beta-bloqueantes e os diuréticos tiazídicos. (33) O grupo tratado com anti-hipertensores apresentou, relativamente ao grupo placebo, uma redução da PA e dos índices ecocardiográficos associados à massa ventricular esquerda. Esta última apresentou uma redução média de 10% com o tratamento, sendo que a PA média foi reduzida em cerca de 15%. A diminuição da massa ventricular relacionou-se não só com a redução da PA, mas também com a duração do tratamento e com o grau da hipertrofia anterior. Nas três meta-análises, foi consensual que os IECA foram o grupo farmacológico que causou maior redução da massa ventricular esquerda, cerca de 12-15%, seguindo-se os diuréticos tiazídicos e bloqueadores de canais de cálcio com 8%-11% e, por último, os beta-bloqueantes, com 5%-8%. Acredita-se que o melhor resultado apresentado pelos IECA se deve à sua capacidade de atuar sobre o SRAA. Os IECA, os bloqueadores dos canais de cálcio e os beta-bloqueantes reduziram a massa ventricular, em grande parte graças à diminuição da espessura da parede e do septo interventricular, em contrapartida os diuréticos tiazídicos reduziram predominantemente o diâmetro ventricular esquerdo. (33,68)

*Cacciapuoti et al* demonstraram também que os IECA são capazes de prevenir o desenvolvimento de HVE em hipertensos leves com massa ventricular normal, acompanhados por 12 meses. (75)

Devido à diversidade e heterogeneidade dos ensaios e estudos existentes não existem para já recomendações claras acerca da classe farmacológica mais indicada. Apesar disso, *Artham et al* concluíram que as evidências apoiam a utilização dos IECA e dos bloqueadores dos canais de cálcio na redução da massa ventricular esquerda e que os diuréticos fornecem um nível moderado de redução da HVE. (20) Em contrapartida, os dados acerca do efeito dos beta-bloqueantes não foram consistentes (20), sendo que *Macchia et al* revelaram que esta classe farmacológica apresentou resultados bastante desanimadores. (66) *Póvoa et al* concluíram que, para além dos IECA, outros fármacos como alguns bloqueadores de canais de cálcio, se mostraram eficazes na redução da HVE. No entanto, não foi consensual a reversão da hipertrofia com o uso de diuréticos e alguns beta-bloqueantes. (58)

Apesar dos IECA se demonstrarem eficazes na redução da HVE e no risco de MS, *Macchia et al* concluíram que os cardiodesfibriladores automáticos implantados parecem reduzir consistentemente a MS em hipertensos, especialmente no grupo de pacientes com disfunção diastólica e sistólica esquerda severa. No entanto, o custo dispendioso deste dispositivo faz com quem estes sejam prescritos apenas a pacientes com elevado risco de MS. (66)

Em oposição ao exposto anteriormente, alguns autores sugerem que em pessoas com uma elevação moderada da PA, fármacos anti-hipertensores são capazes de diminuir a incidência de eventos CV, no entanto, esses mesmos medicamentos parecem não reduzir o risco de MS, podendo mesmo associar-se a um aumento da sua incidência. (19)

*Taverny et al* demonstraram que a farmacoterapia anti-hipertensora usada no tratamento da HTA, não reduziu significativamente a MS, apesar de ter reduzido o EAM. Estes achados sugerem que a MS não é total ou principalmente provocada pelo EAM, uma vez que se assim fosse, esta teria sido reduzida em grau semelhante ao EAM. Os mesmos autores concluíram que existem suspeitas que os diuréticos possam induzir a MS, uma vez que propiciam a hipocaliémia e, conseqüentemente, maior ocorrência de arritmias ventriculares. Os mesmos autores encontraram evidências de qualidade moderada que sugerem que os anti-hipertensores provocaram uma pequena redução do EAM, mas não reduziram a incidência de MS. (19)

Infelizmente, o número moderado de resultados contraditórios na literatura tem dificultado a obtenção de uma resposta definitiva para estas questões, no entanto a maioria dos investigadores apoiam a hipótese de que a regressão da HVE e a redução do risco de MS se correlacionam positivamente com o controlo da PA. (33)

## Capítulo 7. Conclusões, considerações finais e perspectivas futuras.

A HTA é uma doença silenciosa, multifatorial, de carácter crónico, que, pela elevada prevalência, incidência e morbimortalidade CV, exige uma abordagem e tratamento adequado, de modo a permitir a prevenção e controlo dos fatores de risco e complicações associadas.

O conhecimento acerca da prevalência, incidência e morbimortalidade da HTA é de grande importância, uma vez que permite conhecer o peso e consequências desta doença na população e um melhor e mais adequado planeamento das medidas clínicas a tomar.

A HTA, pelos motivos suprarreferidos, constituiu um fator de risco importante de comprometimento cardíaco, provocando doença cardíaca hipertensiva, e associando-se a elevadas taxas de mortalidade CV.

Como abordado nesta monografia, nos últimos anos, assistiu-se a avanços consideráveis na compreensão da relação entre a HTA, HVE e MS, podendo concluir-se que a hipertensão, pelas suas implicações, provoca uma hipertrofia ventricular esquerda, que predispõe a arritmias e MS.

A HVE consiste, inicialmente, num mecanismo compensatório à excessiva sobrecarga imposta ao coração pela HTA, no entanto, a longo prazo, apresenta consequências prejudiciais para a função normal do ventrículo esquerdo e restante sistema CV. Além da sobrecarga hemodinâmica, outros fatores participam no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, nomeadamente, aspetos ambientais, genéticos, dietéticos e principalmente neuro-humorais, tais como o sistema nervoso simpático e o SRAA, que são importantes indutores da hipertrofia, causando diversas modificações cardíacas. Estas alterações, quer anatómicas quer funcionais, permitem explicar a associação existente entre a HVE e a ocorrência de arritmias cardíacas, que predispõem a MS.

A MS pode ocorrer na história natural de pacientes com hipertensão, como resultado dos mecanismos fisiopatológicos demonstrados ao longo desta monografia. Apesar da incidência de MS continuar a representar um desafio para os profissionais de saúde, muito já tem sido feito para prevenir e controlar os seus fatores de risco, exemplo disso é a evolução marcada tanto dos métodos de diagnóstico e estratificação do risco, como das medidas preventivas e terapêuticas.

As normativas da *ESH* e da *ESC* sublinham a maior sensibilidade do ecocardiograma, relativamente ao ECG, para diagnosticar HVE e estimar o risco CV na HTA. Assim, a

ecocardiografia tem uma utilidade definida na avaliação do doente hipertenso, constituindo o método não invasivo mais acessível para identificar as alterações da doença cardíaca hipertensiva, principalmente a HVE, e avaliar as complicações associadas. Além disso, é uma ferramenta importante na predição de eventos CV, auxiliando na decisão e otimização da terapêutica.

O principal objetivo do tratamento do doente hipertenso é a obtenção da máxima redução da morbidade e mortalidade CV, sendo a sua concretização possível através da redução dos valores elevados da PA e pelo controlo e tratamento dos fatores de risco modificáveis e complicações associadas, graças à adoção de medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Como resultado, a prevenção ou reversão da HVE é amplamente aceite como uma das metas principais na abordagem e tratamento do paciente hipertenso. Evidências sugerem que a redução da HVE em hipertensos se associa à redução do risco de MS, pelo que uma redução da PA para reversão da HVE é altamente benéfica em hipertensos.

Neste sentido, a educação para a saúde constitui a única medida eficaz na capacitação do doente hipertenso, tornando-o ativo e capaz de participar na gestão da sua saúde. Através da educação e da elucidação dos pacientes acerca dos riscos da persistente elevação da PA, os médicos têm uma influência poderosa sobre os seus doentes, na medida em que os seus conselhos podem levar os seus pacientes a modificarem o estilo de vida, contribuindo para uma redução da PA e conseqüentemente da morbimortalidade CV.

Conclui-se que apesar da baixa frequência destas situações na prática clínica, as comorbidades e o possível desfecho trágico, exigem, por parte da comunidade científica e dos profissionais de saúde, particular atenção.

## Bibliografia

1. Ferreira RC, Macedo ME. A Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários, em Portugal : contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. Rev Factores Risco [Internet]. 2015;(36):47-56. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.26/10119>
2. Quitério S. Porquê a Hipertensão Arterial?... Rev Port Clin Geral. 2008;24:385-6.
3. Dias CM. Prevalência e Incidência de Hipertensão arterial na população portuguesa. 2014;
4. George HM, George HM. , de acordo com o tipo de medição realizado: Tipo de medição. 2013;1-6.
5. de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. 2014;
6. Kannel WB. Hypertension: Reflections on Risks and Prognostication. Med Clin North Am. 2009;93(3):541-58.
7. Verdecchia P, Angeli F, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, et al. How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice? Hypertension [Internet]. 2016;11(3):102-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452760><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668021><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4741044><http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.08530815><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
8. Teresa M, Bombig N. Cardiopatia hipertensiva : aspectos epidemiológicos , prevalência e fator de risco cardiovascular. 2008;15(2):75-80.
9. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. Eur Heart J [Internet]. 1993;14 Suppl D:8-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8370376>
10. Abreu-lima C. Peculiaridades da cardiopatia hipertensiva na hipertensão arterial de. :12-9.
11. Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC). AV e MSC Recomendações de 2015 da ESC para a Abordagem de Doentes com Arritmias Ventriculares e Prevenção de Morte Súbita Cardíaca. Recom Bols da ESC. 2015;

12. Lorin G, Grandmaison D. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults ? 2006;156:138-44.
13. Observou M. Análise da prevalência de morte súbita e os fatores de riscos associados : estudo em 2 . 056 pacientes submetidos a necropsia. 2006;(Xxv):299-303.
14. Estes NAM. Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation*. 2011;124(5):651-6.
15. Artigos. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2014;12(9):1099-110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25160995>
16. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47(2):296-308.
17. Feitosa GS, Soares G, Filho F, Carvalho EN De. Alterações cardiovasculares da hipertensão arterial : hipertrofia ventricular esquerda , doença arterial coronária e insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(3):280-7.
18. Simões MV, Schmidt A. Hipertensão Arterial Como Fator De Risco Para Doenças Cardiovasculares. *Med (Ribeirao Preto Online)* [Internet]. 1996;29(2/3):214-9. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/741>
19. Norman M Kaplan, MDRaymond R Townsend M. Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death - UpToDate. 2016;(3). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/search?search=Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death&sp=0&searchType=PLAIN\\_TEXT&source=USER\\_INPUT&searchControl=TOP\\_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=es&max](https://www.uptodate.com/contents/search?search=Antihypertensive%20pharmacotherapy%20for%20prevention%20of%20sudden%20cardiac%20death&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=es&max)
20. Artham SM, Lavie CJ, Milani R V., Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical Impact of Left Ventricular Hypertrophy and Implications for Regression. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009;52(2):153-67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2009.05.002>
21. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2005;3(1):9. Available from: <http://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-3-9>
22. Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* [Internet].

- 1999;12(12 Pt 3):181S-188S. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351877>
23. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, et al. Relation of Left Ventricular Hemodynamic Load and Contractile Performance to Left Ventricular Mass in Hypertension. 1990;25:37.
24. Samesina N, Amodeo C. Hipertrofia ventricular esquerda. Rev Bras Hipertens. 2001;8(3):316-20.
25. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, Sundgaard-Riise K, Nunez BD, Amodeo C. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. Ann Intern Med. 1987;107(2):158-61.
26. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? Cardiovasc Ultrasound [Internet]. 2005;3(1):17. Available from:  
<http://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-3-17>
27. Hammond I. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1988;12(4):996-1004. Available from:  
<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1113433>
28. Conrady AO, Rudomanov OG, Zaharov D V, Krutikov AN, Vahrameeva N V, Yakovleva OI, et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy and remodelling patterns in hypertensive patients: the St. Petersburg study. Blood Press. 2004;13:101-9.
29. Aro AL, Chugh SS. Clinical diagnosis of electrical versus anatomic left ventricular hypertrophy. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2016;9(4):1-7.
30. Maciel BC. A hipertrofia cardíaca na hipertensão arterial sistêmica: mecanismo compensatório e desencadeante de insuficiência cardíaca. Rev Bras Hipertens [Internet]. 2001;8(4):409-13. Available from:  
<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-4/hipertrofia.pdf>
31. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension , left ventricular hypertrophy , and sudden cardiac death. Int J Cardiol [Internet]. 2017; Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.002>
32. Glasser SP. Hypertension , hypertrophy , hormones , and the heart. 1998;

33. Jayme J, Lima GDE. Reversão da hipertrofia ventricular esquerda na terapêutica da hipertensão arterial : fato ou ficção ? 1998;45(8).
34. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF STELLENBOSCH on August 13, 2012. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1994;
35. Benjamin EJ, Levy D. Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? Am J Med Sci [Internet]. 1999;317(3):168-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10100690>
36. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. Lancet. 2006;367(9507):356-67.
37. Costa EAS, F<sup>o</sup> BL, Póvoa R, F<sup>o</sup> CF, Murad N, Ferreira M, et al. Enalaprilato na Prevenção da Hipertrofia Ventricular Esquerda Induzida pelo Isoproterenol Hypertrophy Induced by Isoproterenol. 1997;69(nº 1):35-9.
38. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation. 1991;83(6):1849-65.
39. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, Fabbicchi F, Guazzi M, Loaldi A, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. Circulation [Internet]. 1991;83(3):845-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1825626>
40. Gradman a, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. J Am Coll Cardiol. 1989;14(3):564-570-572.
41. Santos ÂBS, Foppa M. Ecocardiograma em hipertensos - Por que fazer ? Rev Bras Hipertens. 2007;14(3):172-6.
42. Cesar O, Filho DA, Maciel BC. Doppler-ecocardiografia na hipertensão arterial sistêmica. 2003;10(16):52-60.
43. Gottdiener JS, Livengood S V., Meyer PS, Chase GA. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1995;25(2):424-30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00375-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(94)00375-Z)
44. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants

- of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1990;81:815-20.
45. Leenen HH. in *Hypertensive*. 1989;86(suppl 16):63-5.
  46. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left Ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: The MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1829-35.
  47. Póvoa R, Souza D. Análise crítica do eletrocardiograma e do ecocardiograma na detecção da hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Bras Hipertens* [Internet]. 2008;15(2):81-9. Available from: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-2/09-eletrocardiograma.pdf>
  48. Fox ER, Alnabhan N, Penman AD, Butler KR, Taylor HA, Skelton TN, et al. Echocardiographic left ventricular mass index predicts incident stroke in African Americans: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2007;38(10):2686-91.
  49. Sundström J, Lind L, Arnlöv J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* [Internet]. 2001;103(19):2346-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352882>
  50. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
  51. O'Neal WT, Efirid JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Europace*. 2015;17(3):358-63.
  52. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JAC, Liu K, Olson J, Burke GL, et al. The Relationship of Left Ventricular Mass and Geometry to Incident Cardiovascular Events. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008;52(25):2148-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.014>
  53. Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ. Left Atrial Size in Hypertensive Men: Influence of Obesity, Race and Age  
Financial support was provided by the Cooperative Studies Program of the Medical Research Service of the Department of

- Veterans Affairs. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):651-8.
54. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus S a, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 1987;60:560-5.
  55. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao YL. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(6):1277-82.
  56. Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: Is it time to put it to the test? *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2013;6(1):212-7.
  57. Woodiwiss AJ, Norton GR. Obesity and Left Ventricular Hypertrophy: The Hypertension Connection. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(4).
  58. Póvoa R, Bombig MTN. Regressão da hipertrofia ventricular esquerda e a terapia anti-hipertensiva. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(2):90-3.
  59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
  60. Hospital G. in Patients with Hypertensive Heart Disease I -. 1995;383:377-83.
  61. Koplan BA, Stevenson WG, Cardiovascular ON. Ventricular Tachycardia and Sudden Cardiac Death. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(3):289-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664600/>
  62. Harrap SB, Mitchell GA, Casley DJ, Mirakian C, Doyle AE. Angiotensin II, sodium, and cardiovascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* [Internet]. 1993;21(1):50-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8418023>
  63. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: The LIFE study. *Circulation.* 2007;116(7):700-5.
  64. Collis R, Elliott PM. Sudden cardiac death in inherited cardiomyopathy. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;237:56-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.006>

65. Generalidades I, Brasil N. MORTE SÚBITA : CAUSAS , IDENTIFICAÇÃO DE PESSOAS SOB RISCO. 2002;6-12.
66. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni A Pietro, Marfisi RM, et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):904-9.
67. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009;119(4):530-7.
68. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* [Internet]. 1992;5(2):95-110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532319>
69. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104:1615-21.
70. Devereux RB, Nieminen MS, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Page P. During Treatment of Hypertension. 2004;292(19):2350-6.
71. Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pathophysiol Pharmacother Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;919-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015>
72. Macmahon S, Collins G, Rautaharju P, Cutler J, Neaton J, Prineas R, et al. Stephen MacMahon,. 1988;63.
73. Panidis IP, Kotler MN, Ren JF, Mintz GS, Ross J, Kalman P. Development and regression of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1984;3(5):1309-20. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med2&AN=6231335%5Cnhttp://oxfordsofx.hosted.exlibrisgroup.com/oxford?sid=OVID:medline&id=pmid:6231335&id=doi:&issn=0735-1097&isbn=&volume=3&issue=5&spage=1309&pages=1309-20&date=1984&titl>
74. Al-Khatib SM, Yancy CW, Solis P, Becker L, Benjamin EJ, Carrillo RG, et al. 2016 AHA/ACC clinical performance and quality measures for prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on performance measures. Vol. 10, Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2017.

75. Cacciapuoti F, Capasso A, Mirra G, Nicola A De, Minicucci F. Prevention of left ventricular hypertrophy by ACE-inhibitor , ramipril in comparison with calcium-channel antagonist , felodipine. 1998;63:175-8.