VALÉRIA FONTENELLE ANGELIM PEREIRA

A diminuição da reserva coronariana impede a
melhora da função sistólica ventricular esquerda e
compromete a sobrevida na miocardiopatia
dilatada hipertensiva

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Clovis de Carvalho Frimm

São Paulo
2007

VALÉRIA FONTENELLE ANGELIM PEREIRA

A diminuição da reserva coronariana impede a
melhora da função sistólica ventricular esquerda e
compromete a sobrevida na miocardiopatia
dilatada hipertensiva

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Emergências Clínicas
Orientador: Prof. Dr. Clovis de Carvalho Frimm

São Paulo
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Valéria Fontenelle Angelim

A diminuição da reserva coronariana impede a melhora da função sistólica ventricular esquerda e compromete a sobrevida na miocardiopatia dilatada hipertensiva / Valéria Fontenelle Angelim Pereira. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Emergências Clínicas.

Orientador: Clovis de Carvalho Frimm.

Descritores: 1.Circulação coronária 2.Hipertrofia ventricular esquerda 3.Disfunção ventricular esquerda 4.Prognóstico 5.Cardiomiopatia dilatada

USP/FM/SBD-249/07

Aos meus amados filhos, Ricardo e André,
por estarem sempre ao meu lado, sendo
incentivos constantes na trilha da minha
vida

Ao meu marido e amigo Ricardo Augusto,
pelo apoio dado durante todos esses anos
de convivência

Aos meus amados pais, exemplos de
amor e luta pela vida

Aos meus irmãos, Adriana, Cláudio e
Alexandre pelo amor e carinho que
sempre estiveram presentes entre nós,
fruto dos ensinamentos dos nossos
amados pais

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Clovis de Carvalho Frimm, meu orientador, por ter sido um grande amigo e companheiro em todas as etapas deste trabalho, com a sua presença constante, inteligente e criativa. Os seus ensinamentos estiveram presentes nos planejamento, execução, discussão e escrita deste trabalho. Entretanto houveram ensinamentos maiores: o da amizade, retidão e correteza. O seu companherismo nos momentos turbulentos por mim vividos, sempre de forma positiva e incentivadora, acreditando que eu terminaria a minha tarefa foi fundamental para o término desse trabalho.

À Dr^a. Mariana Cúri, pela amizade, companherismo e pelo desvelo e paciência na análise estatística deste trabalho.

À Dr^a. Márcia Koike, pela amizade e apoio na realização deste trabalho.

À Dr^a. Ana Clara Tude Rodrigues, pelos ensinamentos técnicos ecocardiográficos , além da sua amizade e companheirismo. Também agradeço por ter participado da minha banca de exame de

qualificação, contribuindo com sugestões e idéias fundamentais à reelaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco, pela oportunidade de cursar esta pós-graduação e realizar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Garcia Soriano e Prof. Dr. Augusto Scalabrini, por terem também participado da minha banca de exame de qualificação, contribuindo com sugestões, críticas e idéias fundamentais à reelaboração deste trabalho.

Ao Prof.Dr.Wilson Mathias e Dr^a Jeane Tsutui, pela compreensão deste período da minha vida, dos quais obtive apoio em relação ao trabalho no Departamento de Ecocardiografia do Instituto do Coração.

A todos do LIM-51, pela amizade que desenvolvemos durante esse período de convivência, compreensão da equipe de pós-graduação durante esse período e pela partilha dos anseios, vitórias, etc. Esse é sem dúvida um início para amizades mais duradouras.

A todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho, e participaram durante esse período da minha vida.

O meu muito obrigada a todos, com muito amor !

Valéria F.A. Pereira

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	5
3. Materiais e métodos.....	6
3.1 População de Estudo.....	6
3.2 Avaliação da estrutura e função do ventrículo esquerdo.....	8
3.3 Reserva da velocidade do fluxo coronariano.....	11
3.4 Seguimento.....	14
3.5 Análise estatística dos resultados.....	14
3.5.1 Investigação dos fatores associados à mortalidade.....	14
3.5.2 Investigação dos fatores associados à melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo.....	16
4. Resultados.....	18
4.1 Seguimento.....	22
4.1.1 Evolução da função do ventrículo esquerdo.....	23
4.1.2 Fatores associados à melhora da função sistólica do	

ventrículo esquerdo.....	25
4.1.3 Sobrevida.....	29
4.1.4 Fatores associados à mortalidade total.....	30
5. Discussão.....	36
6. Conclusão.....	43
7. Referências bibliográficas.....	44

Lista de abreviaturas e siglas

CAPPesq-HCFMUSP	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DIVEd	Diâmetro interno diastólico do ventrículo esquerdo
DIVes	Diâmetro interno sistólico do ventrículo esquerdo
ESIVd	Espessura diastólica do septo interventricular
EPPVEd	Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
ASC	Área da superfície corpórea
FenVe	Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
VDF	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
onda E	Pico de velocidade da onda de enchimento precoce do fluxo transvalvar mitral
onda A	Pico de velocidade da onda de enchimento atrial do fluxo transvalvar mitral
TD	Tempo de desaceleração da onda E do fluxo transvalvar mitral

Razão E/A	Razão entre as ondas E e A do fluxo transvalvar mitral
PVs	Pico da velocidade do componente sistólico do fluxo das veias pulmonares
PVd	Pico da velocidade do componente diastólico do fluxo das veias pulmonares
Razão PVs/PVd	Razão entre os picos das velocidades dos componentes sistólico e diastólico do fluxo das veias pulmonares
VFCbas	Velocidade basal de pico diastólico do fluxo arterial coronariano
VFCmax	Velocidade máxima de pico diastólico do fluxo arterial coronariano
RVFC	Reserva da velocidade do fluxo coronariano
i.v.	Intravenoso
IC	Intervalo de confiança
%	Porcentagem
mmHg	Milímetro de mercúrio
mm	Milímetro
g.m ⁻²	Gramas por metro quadrado
dL	Decilitro
mL	Mililitro

cm	Centímetro
cm/s	Centímetro por segundo
ms	Milisegundos
mg	Miligramma
µg	Micrograma
Kg	Quilograma
min	Minuto
IMC	Índice de massa corpórea
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica

Lista de figuras

Figura 1. Fotos representativas da determinação da velocidade do fluxo da artéria coronária descendente anterior pela ecocardiografia transesofágica.....**13**

Figura 2. Ilustração demonstrando as medicações anti-hipertensivas e para insuficiência cardíaca prescritas ao longo do seguimento aos pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva.....**22**

Figura 3. Ilustração demonstrando a fração de encurtamento dos diâmetros do ventrículo esquerdo inicial e final (de seguimento) dos pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva.....**24**

Figura 4. Fotos representativas do Doppler transesofágico das velocidades bifásicas do fluxo da artéria coronária descendente anterior em condições basal e de vasodilatação máxima e traçados transtorácicos em modo M obtidos a partir do corte bidimensional transversal do ventrículo esquerdo no início e durante o seguimento de paciente que não apresentou melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo**27**

Figura 5. Fotos representativas do Doppler transesofágico das velocidades bifásicas do fluxo da artéria coronária descendente anterior em condições basal e de vasodilatação máxima e traçados transtorácicos em modo M obtidos a partir do corte bidimensional transversal do ventrículo esquerdo no

início e durante o seguimento de paciente que apresentou
melhora da função sistólica do ventrículo
esquerdo28

Figura 6. Gráfico representativo da sobrevida dos 45
pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva.....29

Figura 7. Gráfico representativo da sobrevida dos 45
pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a
reserva da velocidade do fluxo coronariano.....34

Figura 8. Gráfico representativo da sobrevida dos 45
pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a
fração de encurtamento do ventrículo esquerdo34

Figura 9. Gráfico representativo da sobrevida dos 45
pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a
mediana do índice de massa do ventrículo esquerdo.....35

Figura10. Gráfico representativo da sobrevida dos 45
pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a
mediana da pressão arterial diastólica.....35

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínicas e ecocardiograma inicial dos pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva.....**20**

Tabela 2. Características clínicas e ecocardiograma dos indivíduos normais.....**21**

Tabela 3. Variáveis potencialmente associadas com a mortalidade na miocardiopatia dilatada hipertensiva (análise univariada).....**31**

Tabela 4. Variáveis identificadas como associadas de modo independente com a mortalidade na miocardiopatia dilatada hipertensiva (análise multivariada).....**32**

Resumo

Pereira, VFA. *A diminuição da reserva coronariana impede a melhora da função sistólica ventricular esquerda e compromete a sobrevida na miocardiopatia dilatada hipertensiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 53p.

Na hipertensão, a hipertrofia ventricular esquerda desenvolve-se como um mecanismo de adaptação ao aumento da pós-carga para manter o estresse da parede e preservar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Paradoxalmente, estudos epidemiológicos identificaram a hipertrofia como um fator de risco de maior mortalidade cardiovascular. É possível que mudanças estruturais associadas, tais como a diminuição da reserva coronariana, possam comprometer esta adaptação e, assim, produzir hipertrofia patológica. O resultado esperado é a diminuição da sobrevida. Pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva têm sobrevida menor quando comparados a pacientes com função sistólica preservada. É possível que na miocardiopatia a sobrevida seja pior quando a diminuição da reserva resultar em maior prejuízo da função ventricular. O objetivo deste trabalho foi investigar o papel

da reserva coronariana na fisiopatologia da hipertrofia cardíaca por meio do estudo prospectivo da função ventricular esquerda e da sobrevida de pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva. De 1996 a 2000, 45 pacientes com hipertensão arterial, 30 homens, com idade média de 52 ± 11 anos e fração de encurtamento do ventrículo esquerdo $< 30\%$ foram incluídos e acompanhados até 2006. O Doppler transesofágico da artéria coronária descendente anterior foi utilizado para a medida da reserva da velocidade do fluxo coronariano. O seguimento clínico foi de $6,9 \pm 1,9$ anos (mediana=6,9; mínimo=1,8; máximo=10,3 anos). Dezesseis pacientes apresentaram aumento $\geq 10\%$ da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo após 17 ± 6 meses. A reserva da velocidade do fluxo coronariano foi a única variável relacionada de modo direto e independente com a melhora da função sistólica. Quatorze pacientes faleceram após $5,2 \pm 2,0$ anos (1,8 a 8,0 anos). A sobrevida em 10 anos foi 62%. A análise univariada identificou associações significativas e positivas da mortalidade com o gênero masculino, a idade e o índice de massa do ventrículo esquerdo; e associações significativas e negativas da mortalidade com a reserva da velocidade do fluxo coronariano, a pressão arterial e a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. O modelo de riscos proporcionais de Cox identificou a reserva da velocidade do fluxo coronariano (razão de chance=0,814, IC95%=0,719-0,923,

P=0,001), o índice de massa do ventrículo esquerdo (razão de chance=1,121, IC95%=1,024-1,228, P=0,014), a pressão arterial diastólica (razão de chance=0,940, IC95%=0,890-0,992, P=0,025) e o gênero masculino como fatores de risco independentes para a mortalidade. Estes resultados sugerem que a diminuição da reserva coronariana afeta negativamente o prognóstico tardio da miocardiopatia dilatada hipertensiva, possivelmente por impedir a melhora da disfunção ventricular esquerda.

Descritores: 1. Circulação coronária 2. Hipertrofia ventricular esquerda 3. Disfunção ventricular esquerda 4. Prognóstico 5. Cardiomiopatia dilatada

SUMMARY

Pereira, VFA. *In hypertensive dilated cardiomyopathy coronary reserve impairment prevents the improvement in left ventricular systolic function and affects negatively the long term survival* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 53p.

In hypertension, left ventricular hypertrophy develops as an adaptive mechanism to compensate for increased afterload in order to maintain wall stress and thereby preserve systolic function.

Paradoxically, epidemiological studies identified hypertrophy as an independent risk factor for cardiovascular mortality. Associated structural changes such as coronary reserve impairment may potentially interfere with this adaptive mechanism and produce pathologic hypertrophy. A poorer outcome is likely to result.

Survival is expectedly shorter in patients with hypertensive dilated cardiomyopathy as compared to patients with preserved systolic function is expected. We speculate that survival would be further impaired as long as left ventricular function is put in jeopardy by inappropriate coronary reserve. The aim of this study was to evaluate the role of coronary reserve in the progress of left ventricular hypertrophy by prospectively investigating systolic

function and survival in patients with hypertensive dilated cardiomyopathy. From 1996 to 2000, 45 hypertensive patients, 30 men, aged 52 ± 11 years, with left ventricular fractional shortening $< 30\%$ were enrolled and followed up until 2006. Coronary flow velocity reserve was assessed by means of transesophageal Doppler of the left anterior descendent coronary artery. The duration of follow-up was 6.9 ± 1.9 years (1.8 to 10.3 years). Sixteen patients showed a $\geq 10\%$ improvement in left ventricular fractional shortening after 17 ± 6 months of follow-up. Coronary flow velocity reserve was the only variable independently and positively related to the improvement in systolic function. Fourteen patients died after 5.2 ± 2.0 years (1.8 to 8.0 years). The 10-year survival rate was 62%. Univariate analysis identified significant and positive associations of mortality with male gender, age, creatinine, and left ventricular mass index. Negative associations were found for coronary flow velocity reserve, blood pressure and left ventricular fractional shortening. The Cox proportional hazards model identified coronary flow velocity reserve (hazard ratio=0.814, 95%CI=0.719-0.923, $P=0.001$), left ventricular mass index (hazard ratio=1.121, 95%CI=1.024-1.228, $P=0.014$), diastolic blood pressure (hazard ratio=0.940, 95%CI=0.890-0.992, $P=0.025$), and male gender as independent predictors of mortality. The present findings suggest that coronary reserve impairment

affects negatively the long term outcome of hypertensive dilated cardiomyopathy possibly by impeding the improvement of left ventricular systolic dysfunction.

Descriptors: 1. Coronary circulation 2. Hypertrophy left ventricular
3. Ventricular dysfunction left 4. Prognosis 5. Cardiomyopathy
dilated

1. Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda desenvolve-se como um mecanismo de adaptação ao aumento de pós-carga que ocorre na hipertensão arterial. O espessamento da parede e a conseqüente redução do volume ventricular impedem a elevação do estresse sistólico e contribuem para a preservação da função. A falência deste mecanismo implica em disfunção sistólica. De fato, há uma relação inversa entre o estresse sistólico da parede e a função ventricular¹. Esta capacidade de adaptação tem sido objeto de questionamento diante de evidências epidemiológicas que apontam a hipertrofia como um fator de risco associado a maior morbidade e mortalidade cardiovasculares²⁻³.

Na hipertensão, o aumento de massa do ventrículo esquerdo foi associado a maior ocorrência de eventos cardiovasculares independentemente dos valores da pressão arterial e da função ventricular⁴. Duas linhas de interpretação tentam esclarecer esta contradição aparente entre o desenvolvimento de hipertrofia fisiológica ou patológica no curso da hipertensão arterial. A primeira pressupõe o ventrículo esquerdo em uma posição anatômica central no sistema cardiovascular e a massa ventricular como uma medida do remodelamento vascular sistêmico. A segunda pressupõe a hipertrofia como patológica se acompanhada

de alterações cardíacas desfavoráveis representadas, por exemplo, pela presença de disfunção diastólica ou de arritmias ventriculares⁵⁻⁸.

A proporção de casos de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada é bastante variável segundo as diferentes publicações, podendo chegar até 74% nas casuísticas com predominância de mulheres e faixa etária mais avançada⁹⁻¹⁰. Dos diferentes fatores predisponentes, entre os quais se incluem a doença arterial coronária e o diabetes *mellitus*, destaca-se a hipertensão arterial presente em mais da metade dos casos¹¹.

Em doenças cardíacas diversas a ocorrência de arritmias ventriculares complexas e de morte inesperada é associada à presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. No infarto, há uma relação inversa entre a fração de ejeção e a presença de arritmias ventriculares que concorrem para o aumento da mortalidade¹². Na hipertensão, a prevalência de arritmias e sua complexidade foram relacionadas ao grau de aumento da massa do ventrículo esquerdo^{7,13}, mas não à desadaptação ventricular¹⁴. Ainda na hipertensão, a morte cardiovascular associa-se à presença e ao grau da hipertrofia, independentemente da presença de arritmias ventriculares¹⁵.

Outras alterações patológicas podem acompanhar o desenvolvimento da hipertrofia e envolvem a microvasculatura

coronariana. O remodelamento vascular inclui o espessamento da parede arteriolar, a fibrose perivascular e a redução da densidade capilar¹⁶. As conseqüências funcionais destas alterações expressam-se por uma diminuição da reserva coronariana. Na hipertensão, ainda não é certo se há diminuição precoce da reserva, mesmo na ausência de hipertrofia¹⁷, ou se ela surge apenas em graus avançados de aumento da massa cardíaca¹⁸. De qualquer forma, supõe-se ser a doença microvascular um dos fatores limitantes da adequação da hipertrofia ao aumento de pós-carga¹⁹. A limitação da capacidade de dilatação máxima dos vasos de resistência prejudica o aporte adequado de fluxo sanguíneo para o miocárdio. Em estudo prévio, observamos haver diminuição da reserva em pacientes com desadaptação ventricular manifestada por disfunção sistólica. Porém, a implicação fisiopatológica da diminuição da reserva sobre a desadaptação não foi comprovada de maneira inequívoca, uma vez que havia um número não desprezível de pacientes com disfunção ventricular e reserva normal¹⁸. É possível que na hipertensão valores de reserva considerados ainda normais sejam na realidade inadequados para aumentos importantes e sustentados de pós-carga. O balanço entre a reserva e o estresse sistólico da parede explicaria melhor a presença de disfunção ventricular²⁰.

Além desta participação na fisiopatologia da desadaptação ventricular, é possível conjecturar um papel prognóstico para a reserva coronariana na miocardiopatia dilatada hipertensiva, tal como já demonstrado na miocardiopatia dilatada idiopática²¹. Nesta, a diminuição da reserva também implica em piora da função cardíaca. Na doença cardíaca hipertensiva, a diminuição da reserva poderia contribuir para o impedimento da recuperação da função sistólica e, assim, implicar em pior prognóstico.

2. Objetivo

O presente estudo foi desenvolvido para investigar prospectivamente o papel da reserva coronariana na evolução da função sistólica do ventrículo esquerdo e na sobrevida de pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva. É possível que a disfunção dos vasos de resistência coronarianos exerça um papel negativo na história natural da hipertensão por comprometer a capacidade de adaptação ventricular ao aumento de pós-carga. Foram investigados pacientes com disfunção sistólica, em particular, por apresentarem na nossa experiência maior comprometimento da reserva coronariana¹⁸ e por estarem sujeitos a maior risco de complicações cardiovasculares²².

3. Materiais e Métodos

3.1 População de Estudo

Este estudo foi realizado de acordo com as normas estabelecidas pela nossa instituição e o projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq, número: 395/04). Apenas os pacientes instruídos sobre os objetivos e procedimentos envolvidos e que assinaram o documento de consentimento para o estudo foram selecionados e submetidos a exames clínicos e subsidiários, incluindo um ecocardiograma transtorácico. No exame clínico, a pressão arterial foi medida no braço direito, com o paciente sentado, após 5 minutos. Três medidas foram realizadas e a média das 2 últimas computada como correspondente à pressão arterial sistólica e diastólica inicial.

Os critérios de inclusão foram: história de hipertensão arterial, com pelo menos duas medidas prévias maiores do que 140/90 mmHg documentadas em prontuário médico e fração de encurtamento do ventrículo esquerdo <30% ao ecocardiograma.

Os critérios de exclusão foram: angina *pectoris*, história ou evidência eletrocardiográfica de infarto do miocárdio, sorologia positiva para doença de Chagas, doença valvar, diabetes *mellitus*,

ou qualquer outra doença que pudesse afetar a estrutura e a função cardíaca, além da hipertensão.

Setenta e dois pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foram incluídos consecutivamente no período de maio de 1996 a setembro de 2000. Em todos eles, a doença arterial coronariana foi adicionalmente investigada por estudo da perfusão miocárdica com ^{99m}Tc -sestamibi ou Tl^{201} e dipiridamol. Os doentes com defeitos transitórios de pelo menos um segmento ou defeitos persistentes de mais de um segmento da parede do ventrículo esquerdo foram submetidos a estudo contrastado cineangiocoronariográfico.

Dos 72 pacientes incluídos inicialmente, 6 foram excluídos por apresentarem fibrilação atrial, 9 por doença arterial coronariana silenciosa e 12 por apresentarem Doppler coronariano inadequado para a medida da velocidade de fluxo.

Os 45 pacientes restantes receberam tratamento médico regular na Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos eles foram acompanhados por no mínimo dois anos.

Um grupo de 19 indivíduos voluntários saudáveis foi constituído para definição do valor normal da reserva da velocidade do fluxo coronariano.

3.2 Avaliação da estrutura e função do ventrículo esquerdo

Após a instalação de monitor não invasivo para medida da pressão arterial (DX27-10; Dixtal Co.; San Francisco, California, EUA) e de eletrodos para monitorização eletrocardiográfica contínua, o paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo para a realização do exame ecocardiográfico. As imagens eram gravadas continuamente em fita cassete VHS para análise posterior.

A ecocardiografia transtorácica foi realizada com transdutor multifreqüencial de 2 a 4 MHz e aparelhos HDI 5000 (Advanced Technologies Laboratories Co.; Bothell, Washington, EUA) e Sequoia (Acuson; Mountain View, CA, USA). Traçados no modo M, eixo curto, ao nível das cordas tendíneas do aparelho valvar mitral, foram obtidos a partir da imagem bidimensional do ventrículo esquerdo em corte paraesternal transverso.

Os seguintes parâmetros da estrutura do ventrículo esquerdo foram determinados conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²³: diâmetros internos diastólico (DIVEd, mm) e sistólico (DIVEs, mm) do ventrículo esquerdo e espessuras diastólicas do septo interventricular (ESIVd, mm) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (EPPVEd, mm).

A hipertrofia cardíaca foi estimada pelo índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), calculado pela seguinte fórmula e

corrigido pela área da superfície corpórea (ASC):

$$\text{IMVE (g.m}^{-2}\text{)} = [1,04 \times (\text{EPPVEd} + \text{ESIVd} + \text{DIVEd})^3 - (\text{DIVEd})^3] / \text{ASC}^{24}$$

A função sistólica do ventrículo esquerdo foi estimada pela fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FenVE), calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{FenVE (\%)} = [(\text{DIVEd} - \text{DIVEs}) / \text{DIVEd}] \times 100^{25}$$

Também foi calculada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), utilizando-se o método de Teichholz, a partir dos volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo (VDF e VSF) respectivamente calculados segundo as seguintes fórmulas:

$$\text{FEVE} = (\text{VDF} - \text{VSF}) / \text{VDF}^{26}$$

$$\text{VDF (mL)} = (7 \times \text{DIVEd}^3) / (2,4 + \text{DIVEd}),$$

$$\text{VSF (mL)} = (7 \times \text{DIVEs}^3) / (2,4 + \text{DIVEs}),$$

onde DIVEd e DIVEs são medidos em cm.

Os diferentes parâmetros utilizados para a avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo foram determinados de acordo com as recomendações do Consenso Canadense²⁷.

A curva do fluxo transvalvar mitral foi obtida no plano apical quatro câmaras pelo Doppler pulsátil com tamanho da amostra entre 1 e 2 mm. A amostra foi posicionada na extremidade dos folhetos da valva mitral.

Os seguintes parâmetros foram determinados: pico da velocidade da onda de enchimento precoce do ventrículo esquerdo (onda E, cm/s), pico da velocidade da onda de enchimento atrial (onda A, cm/s) e tempo de desaceleração da onda E (TD, ms). Ainda, razão E/A foi calculada.

A curva do fluxo pulmonar foi obtida no plano apical quatro câmaras pelo Doppler pulsátil com amostra de tamanho entre 1 e 2 mm. A amostra foi posicionada no interior da veia pulmonar superior direita cerca de 1 cm antes da sua desembocadura no átrio esquerdo. Para facilitar a identificação do fluxo pulmonar, o mapeamento do fluxo em cores com velocidade baixa (<40 cm/s) foi utilizado.

Os seguintes parâmetros foram determinados: pico da velocidade sistólica (PVs, cm/s) e pico da velocidade diastólica (PVd, cm/s).

A partir dos parâmetros do fluxo transvalvar mitral e da veia pulmonar, a função diastólica foi assim classificada:

Tipo I, padrão normal: razão E/A ≥ 1 , TD ≥ 150 ms e razão PVs/ PVd ≥ 1 .

Tipo II, padrão de alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo: razão E/A < 1 .

Tipo III, padrão pseudonormal ou padrão restritivo de enchimento do ventrículo esquerdo: razão E/A ≥ 1 , com TD <150 ms ou PVs/PVd <1.

3.3 Reserva da velocidade do fluxo coronariano

A velocidade do fluxo arterial coronariano foi determinada após a identificação e a quantificação das velocidades bifásicas do Doppler do fluxo da artéria coronária descendente anterior. A ecocardiografia transesofágica foi utilizada com os recursos do modo bidimensional, Doppler pulsátil e contínuo e mapeamento de fluxo em cores. O transdutor multiplano multifrequencial de 4 a 7 MHz foi utilizado nos mesmos aparelhos. Após anestesia local com aplicação bucofaríngea de lidocaína 10% e sedação superficial com midazolam (5 a 15 mg, i.v.), o transdutor esofágico foi introduzido através da orofaringe até a porção proximal do esôfago. O terço proximal da artéria coronária foi visualizado logo acima das cúspides semilunares da valva aórtica e o fluxo do sangue identificado. A amostra de volume do Doppler pulsátil foi posicionada no primeiro terço da artéria coronariana descendente anterior. O ângulo entre o feixe ultra-sônico e a direção da artéria coronária descendente anterior foi mantido o mais próximo de zero, nunca excedendo 30 graus. Desta forma, os 2 componentes da velocidade do fluxo arterial coronariano, sistólico e diastólico,

foram registrados e a velocidade de pico diastólica quantificada. A média da medida de três registros consecutivos foi calculada para se obter a velocidade basal de pico diastólico do fluxo arterial coronariano (VFCbas, cm/s).

A velocidade máxima de pico diastólico do fluxo arterial coronariano (VFCmax, cm/s) foi determinada de maneira análoga durante a infusão contínua de adenosina ($140\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, i.v.), administrada por seis minutos²⁸.

Na figura 1, estão representados um mapeamento de fluxo a cores utilizado para a identificação da artéria coronária descendente anterior e um Doppler pulsátil com os componentes sistólico e diastólico obtidos na porção proximal da artéria, em condições basais.

A reserva da velocidade do fluxo coronariano (RVFC) foi calculada pela fórmula seguinte:

$$\text{RVFC} = \text{VFCmax} / \text{VFCbas}^{29,30}$$

3.4 Seguimento

Os pacientes receberam acompanhamento ambulatorial até setembro de 2006. Eles realizaram consultas médicas trimestrais para avaliação do estado clínico e ajuste terapêutico.

Um segundo ecocardiograma transtorácico foi realizado após pelo menos 12 meses de seguimento para reavaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Neste momento, a pressão arterial de seguimento, medida da mesma maneira que a pressão arterial inicial, foi determinada.

O índice de mortalidade total foi examinado e os fatores a ele associados investigados. As causas de morte foram determinadas a partir de anotações hospitalares, diagnósticos de necrópsias, atestados de óbito e entrevistas com familiares dos pacientes falecidos.

3.5 Análise estatística dos resultados

Os resultados são apresentados por média $\pm$ desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, frequências absolutas e porcentagens, quando apropriado.

3.5.1 Investigação dos fatores associados à mortalidade

As seguintes variáveis foram investigadas: idade, gênero, pressão arterial sistólica e diastólica iniciais, classe funcional de

insuficiência cardíaca segundo a “New York Heart Association”, índice de massa corpórea, índice de massa do ventrículo esquerdo, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inicial, classificação da função diastólica inicial e reserva da velocidade do fluxo coronariano.

A reserva da velocidade do fluxo coronariano também foi investigada como variável categorizada, conforme o quinto percentil calculado nos indivíduos normais.

A fração de encurtamento do ventrículo esquerdo também foi investigada como uma variável categorizada, conforme a distribuição empírica dos pacientes com valores $<20\%$ e $\geq 20\%$.

Do segundo ecocardiograma, mais 2 variáveis foram investigadas. A evolução da função sistólica, conforme tenha havido aumento $\geq 10\%$ da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo ou não. A evolução da função diastólica, conforme tenha havido manutenção do tipo I ou melhora da classificação (do tipo II para I ou do tipo III para II) vs. manutenção dos tipos II e III ou piora da classificação (do tipo I para II ou do tipo II para III).

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi utilizado para testar as comparações estatísticas entre as curvas de probabilidade de sobrevida das variáveis categorizadas. O teste de Wald foi utilizado para testar as comparações estatísticas entre as curvas de probabilidade de

sobrevida das variáveis contínuas. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para determinar, entre as variáveis selecionadas pela análise univariada, aquelas associadas de forma independente com a mortalidade. O método de seleção por etapas foi utilizado considerando-se $P < 0,05$ tanto para a inclusão quanto para a exclusão das variáveis no modelo. Os resultados foram expressos como razão de chance, com intervalos de confiança de 95%.

3.5.2 Investigação dos fatores associados à melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo

A melhora da função sistólica foi definida por um aumento da fração encurtamento do ventrículo esquerdo $\geq 10\%$. Para a investigação dos fatores associados à melhora da função sistólica, foi utilizada a análise de regressão logística, com método de seleção por etapas, considerando-se $P < 0,05$ tanto para a inclusão quanto para a exclusão das variáveis no modelo.

As seguintes variáveis foram investigadas: idade, gênero, classe funcional de insuficiência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica iniciais, variação percentual da pressão arterial, índice de massa corpórea, creatinina, índice de massa do ventrículo esquerdo, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inicial e a reserva da velocidade do fluxo coronariano.

Para o cálculo da variação percentual da pressão arterial foram consideradas a pressão arterial inicial e a pressão arterial de seguimento, medida no segundo exame ecocardiográfico.

Todas as análises foram realizadas com o programa SAS (Sistema de Análise Estatística, versão 8).

4.Resultados

Dos 45 pacientes estudados, apenas 6 não realizaram cineangiocoronariografia. Três deles por apresentarem perfusão miocárdica normal à cintilografia miocárdica e outros 3 por apresentarem hipoperfusão persistente discreta em apenas um seguimento do ventrículo esquerdo.

Na tabela 1, as características clínicas e os parâmetros do ecocardiograma inicial de todos os pacientes investigados estão representados. A maior parte era do gênero masculino e havia apresentado insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV antes da inclusão. Vinte e cinco apresentavam fração de encurtamento do ventrículo esquerdo $<20\%$ e 38 hipertrofia de grau importante, com índice de massa do ventrículo esquerdo $>200 \text{ g/m}^2$.

Trinta e cinco pacientes apresentavam disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, a maioria com alteração do relaxamento (tipo II) e 10 com padrão pseudonormal ou restritivo (tipo III).

As características clínicas e ecocardiográficas dos 19 indivíduos normais estão representadas na tabela 2. O quinto percentil calculado da reserva da velocidade do fluxo coronariano foi 2,53.

A reserva da velocidade do fluxo coronariano foi 23% menor no grupo de pacientes quando comparado ao grupo normal. Vinte e

um pacientes apresentaram valores anormais de reserva da velocidade do fluxo coronariano (<2.53).

Tabela 1. Características clínicas e ecocardiograma inicial dos pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva.

	Parâmetros
Pacientes, n	45
Gênero masculino, n	30
Branços, n	22
Idade, anos	52 ± 11
IC CF (NYHA) III/IV, n	35
IMC, kg/m ²	27 ± 4
PAS, mmHg	160 ± 33
PAD, mmHg	105 ± 17
Creatinina, mg/dL	1,2 ± 0,5
Hemoglobina , mg/dL	14,6 ± 1,4
Reserva da velocidade de fluxo coronariano	2,7 ± 1,1
FenVE, %	19 ± 6
FEVE	0,45 ± 0,12
IMVE, g/m ²	270 ± 80
DIVEd, mm	67 ± 11
EPPVEd, mm	11 ± 2
Padrão da função diastólica do VE	
Tipo I, n	10
Tipo II, n	25
Tipo III, n	10

n, número; IC CF (NYHA), insuficiência cardíaca classe funcional (New York Heart Association); IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FenVE, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo; DIVEd, diâmetro interno diastólico do ventrículo esquerdo; EPPVEd, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo.

Tabela 2. Características clínicas e ecocardiograma dos indivíduos normais.

	Parâmetros
Voluntários normais, n	19
Gênero masculino, n	10
Branços, n	6
Idade, anos	27 ± 5
IMC, kg/m ²	26 ± 5
PAS, mmHg	122 ± 17
PAD, mmHg	73 ± 13
Creatinina, mg/dL	0,8 ± 0,1
Hemoglobina , mg/dL	13,9 ± 1,6
Reserva da velocidade do fluxo coronariano	3,5 ± 0,8
FenVE (%)	36 ± 5
FEVE	0,60 ± 0,06
IMVE,g/m ²	112 ± 26
DIVEd, mm	48 ± 4
EPPVEd, mm	8 ± 1

n, número; IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FenVE, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo; DIVEd, diâmetro interno diastólico do ventrículo esquerdo; EPPVEd, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo.

4.1 Seguimento

O tempo de seguimento foi $6,9 \pm 1,9$ anos (mediana=6,9; mínimo=1,8; máximo=10,3 anos). Nenhum doente abandonou o seguimento. Na figura 2 estão representadas as medicações mais prescritas conforme 3 períodos de seguimento. As medicações anti-hipertensivas mais comumente utilizadas foram a hidroclorotiazida e a metildopa. Entre as medicações para a insuficiência cardíaca, o carvedilol e o losartan passaram a ser utilizados a partir do ano 2000.

Figura 2. Medicações anti-hipertensivas e para insuficiência cardíaca prescritas aos pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva. O número de pacientes para cada medicação é representado em 3 períodos de seguimento.

4.1.1 Evolução da função do ventrículo esquerdo

Trinta e seis pacientes foram submetidos a um segundo ecocardiograma transtorácico com $17,5 \pm 6,4$ meses de seguimento. Conforme pode ser observado na figura 3, houve aumento $\geq 10\%$ da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, representada por um aumento superior a 10%, em 16 pacientes. Como a fração de encurtamento não se modificou ou piorou na maior parte dos doentes, os valores médios inicial ($18 \pm 6\%$) e final ($19 \pm 7\%$) não foram estatisticamente diferentes.

A função diastólica permaneceu normal em 3 pacientes, melhorou em 8 (tipo II para I em 3; tipo III para I em 1; tipo III para II em 4), piorou em 6 (tipo I para II em 4; tipo II para III em 2), e permaneceu inalterada em 19 (tipo II em 16; tipo III em 3).

Figura 3. Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inicial(FenVE1) e final(FenVE2) de 36 pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva.

4.1.2 Fatores associados à melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo

A análise univariada identificou o índice de massa do ventrículo esquerdo como associado negativamente ($P=0,0381$) e a reserva da velocidade do fluxo coronariano como associada positivamente ($P=0,0105$) com o aumento $\geq 10\%$ da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. Nenhuma outra variável, incluindo a pressão arterial inicial ou sua variação durante o seguimento, foi associada à melhora da função sistólica.

A análise multivariada mostrou que a reserva da velocidade do fluxo coronariano, mas não o índice de massa, foi associada de modo independente com a melhora da função sistólica ($P=0,0194$). Comparando-se 2 pacientes, uma diferença positiva de 0,1 unidade na reserva da velocidade do fluxo coronariano confere uma razão de chance de melhora da função sistólica de 1,096 (IC95%=1,015 a 1,183). Quando a diferença é de 1 unidade, a razão de chance passa a ser de 2,496 (IC95%=1,160 a 5,372).

Nas figuras 4 e 5, estão representados os traçados do Doppler pulsátil da artéria coronária descendente anterior e do ventrículo esquerdo ao modo M de 2 pacientes, o primeiro sem melhora e o segundo com melhora da função sistólica, respectivamente. A análise do Doppler pulsátil da artéria coronária descendente anterior revela no primeiro paciente um aumento da

velocidade de pico diastólica de 45cm/s para 60cm/s com a administração de adenosina. No segundo, observa-se um aumento de 40cm/s para 140cm/s. Estes valores correspondem a diferenças marcantes de reserva da velocidade do fluxo coronariano que explicam as diferenças observadas na evolução da função sistólica do ventrículo esquerdo.

Figura 4. Painéis superiores: fotos representativas do Doppler transesofágico das velocidades bifásicas do fluxo da artéria coronária descendente anterior em condições basal (painel A) e de vasodilatação máxima (painel B). Painéis inferiores: traçados transtorácicos em modo M obtidos a partir do corte bidimensional transverso do ventrículo esquerdo no início (painel C) e durante o seguimento (painel D). Observa-se um aumento discreto da velocidade de pico diastólica correspondente a uma reserva da velocidade do fluxo coronariano de 1,3. Nota-se ausência de melhora da função sistólica, sem mudança das dimensões do ventrículo esquerdo.

Figura 5. Painéis superiores: fotos representativas do Doppler transesofágico das velocidades bifásicas do fluxo da artéria coronária descendente anterior em condições basal (painel A) e de vasodilatação máxima (painel B). Painéis inferiores: traçados transtorácicos em modo M obtidos a partir do corte bidimensional transversal do ventrículo esquerdo no início (painel C) e durante o seguimento (painel D). Observa-se um aumento importante da velocidade de pico diastólica correspondente a uma reserva da velocidade do fluxo coronariano de 3,5. Nota-se melhora significativa da função sistólica, com diminuição das dimensões do ventrículo esquerdo.

4.1.3 Sobrevida

Quatorze pacientes faleceram após $5,1 \pm 2,0$ anos (média=5,2; mínimo=1,8; máximo=8,0 anos). As taxas de sobrevida após 1, 5 e 10 anos foram 100%, 87% e 62%, respectivamente, conforme pode ser observado na figura 6. As causas de óbito foram: insuficiência cardíaca congestiva (6), morte súbita (3), acidente vascular cerebral (3), infarto agudo do miocárdio (1) e linfoma (1).

Figura 6. Gráfico representativo da sobrevida dos 45 pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva. O tempo médio de seguimento foi $6,9 \pm 1,9$ anos.

4.1.4 Fatores associados à mortalidade total

Na tabela 3, estão descritas as variáveis cuja associação potencial com a mortalidade foi investigada. A análise univariada identificou as seguintes variáveis como associadas positivamente com a mortalidade: gênero masculino, idade, creatinina e índice de massa do ventrículo esquerdo. As seguintes variáveis foram associadas negativamente com a mortalidade: pressão arterial sistólica e diastólica iniciais e reserva da velocidade do fluxo coronariano.

As variáveis categorizadas, reserva da velocidade do fluxo coronariano $<2,53$ e fração de encurtamento do ventrículo esquerdo $<20\%$, também foram associadas negativamente com a mortalidade.

A evolução da função sistólica do ventrículo esquerdo não influenciou na mortalidade. Por outra, a manutenção da função diastólica alterada ou a sua piora foram associadas com a maior mortalidade ($P=0,028$). Dos 10 pacientes que realizaram um segundo ecocardiograma e faleceram, a função diastólica permaneceu anormal ou piorou em todos. Três deles permaneceram com função diastólica tipo III e mais 1 piorou a disfunção do tipo II para o III.

Tabela 3. Variáveis potencialmente associadas com a mortalidade na miocardiopatia dilatada hipertensiva (Análise Univariada).

	Vivos	Falecidos	P (Log-Rank/ Wald)
N	31	14	
Gênero masculino, n (%)	18 (58)	13 (93)	0,026
Branços, n (%)	14 (45)	8 (57)	0,363
Idade, anos	49 ± 11	58 ± 9	0,043
IMC, kg/m ²	28 ± 4	26 ± 3	0,077
IC CF (NYHA) III/IV, n (%)	22 (71)	13 (93)	0,155
PAS, mmHg	168 ± 30	143 ± 34	0,009
PAD, mmHg	109 ± 17	96 ± 16	0,016
Creatinina, mg/dL	1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,5	0,019
RVFC <2.53, n (%)	10 (32)	11 (79)	0,003
RVFC	3,1 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0,0004
FenVE <20%, n (%)	14 (45)	11 (79)	0,044
FenVE (%)	20 ± 6	16 ± 7	0,055
IMVE, g/m ²	245 ± 65	327 ± 83	0,001
Função diastólica			0,249
Tipo I, n (%)	9 (29)	1 (7)	
Tipo II, n (%)	16 (52)	9 (64)	
Tipo III, n (%)	6 (19)	4 (29)	

n, número de pacientes; IMC, índice de massa corpórea; IC CF (NYHA), insuficiência cardíaca classe funcional (New York Heart Association); PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; RVFC, reserva da velocidade do fluxo coronariano; FenVE, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo.

A análise multivariada identificou as seguintes variáveis como associadas de modo independente com a mortalidade: reserva da velocidade do fluxo coronariano, índice de massa do ventrículo esquerdo, pressão arterial diastólica inicial e gênero masculino. Na tabela 4 estão representadas as razões de chance e os intervalos de confiança correspondentes à associação de cada uma destas variáveis com a mortalidade.

Tabela 4. Variáveis identificadas como associadas de modo independente com a mortalidade na miocardiopatia dilatada hipertensiva (Análise Multivariada).

Variável	Parâmetro estimado	Erro-padrão	Razão de chance	IC (95%)	P
RVFC (0,1)	-0,2052	0,0636	0,814	0,719-0,923	0,001
IMVE (10 g/m ²)	0,1144	0,0463	1,121	1,024-1,228	0,014
PAD (1 mmHg)	-0,0622	0,0276	0,940	0,890-0,992	0,025
Gênero M	3,1487	1,1563	23,306	2,417-224,762	0,007

IC, intervalo de confiança; RVFC, reserva da velocidade do fluxo coronariano; IMVE, índice de massa do ventrículo esquerdo; PAD, pressão arterial diastólica; M, masculino.

Nas figuras 7 a 10 estão representadas as curvas de sobrevida construídas pelo método de Kaplan-Meier, conforme a reserva da velocidade do fluxo coronariano (figura 7), a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (figura 8), a mediana do índice de massa do ventrículo esquerdo (figura 9) e a mediana da pressão arterial diastólica (figura 10). Comparando-se 2 pacientes, uma diferença positiva de 0,1 unidade na reserva da velocidade do fluxo coronariano confere uma razão de chance de mortalidade 18,6% menor (IC95%=7,7 a 28,1%). Uma diferença positiva de 10 g/m² no índice de massa do ventrículo esquerdo confere uma razão de chance de mortalidade 12,1% maior (IC95%=2,4 a 22,8%). Uma diferença positiva de 1 mmHg na pressão arterial diastólica confere uma razão de chance de mortalidade 6% menor (IC95%=0,8 a 11%). O risco de mortalidade associado ao gênero masculino não foi estimado em virtude do baixo poder do teste para esta variável.

Figura 7. Gráfico representativo da sobrevida dos 45 pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a reserva da velocidade do fluxo coronariano (RVFC).

Figura 8. Gráfico representativo da sobrevida dos 45 pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FenVE).

Figura 9. Gráfico representativo da sobrevivida dos 45 pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a mediana do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE).

Figura 10. Gráfico representativo da sobrevivida dos 45 pacientes com miocardiopatia dilatada hipertensiva, conforme a mediana da pressão arterial diastólica (PAD).

5. Discussão

O presente estudo investigou o papel fisiopatológico da reserva coronariana na evolução da função sistólica do ventrículo esquerdo e na história natural de pacientes com miocardiopatia dilatada de origem hipertensiva. Foram estudados pacientes sem diabetes e sem doença arterial coronária associados.

A taxa de mortalidade foi zero em 1 ano e de apenas 13% em 5 anos. Estes números são substancialmente menores do que os descritos na miocardiopatia dilatada idiopática e na miocardiopatia de origem aterosclerótica^{31,32}, mas comparáveis aos observados em uma casuística maior de pacientes hipertensos com disfunção ventricular²². Entre as mortes, apenas uma teve causa não cardiovascular. Dos 14 óbitos, 10 tiveram origem cardíaca. Para assegurar que a disfunção do ventrículo esquerdo era de causa hipertensiva em todos os pacientes incluídos, a doença arterial coronária foi amplamente investigada e excluída por cineangiocoronariografia nos doentes com defeitos de perfusão à cintilografia de perfusão miocárdica. O cuidado em se excluir pacientes com diabetes *mellitus* e com doença arterial coronária foi importante, uma vez que ambas doenças estão associadas com diminuição da reserva coronariana^{33,34,35}. Por outra, na população geral de hipertensos, a insuficiência cardíaca desenvolve-se

particularmente quando a hipertensão arterial associa-se com a doença coronária e/ou com o diabetes *mellitus*³⁶. Tais fatos ilustram a dificuldade de se reunir uma casuística com um número expressivo de pacientes com miocardiopatia dilatada de origem exclusivamente hipertensiva. Mais ainda, como a mortalidade destes doentes não é expressiva²², foi necessário um acompanhamento clínico bastante longo para garantir o número adequado de eventos para a análise estatística.

A diminuição da reserva coronariana foi descrita como fator preditivo de óbito cardíaco em 67 pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática²¹. Recentemente, esse dado foi confirmado por uma investigação europeia, que incluiu 129 pacientes³⁷, um grande número deles com hipertensão arterial e/ou diabetes. O papel preditivo da diminuição da reserva coronariana na mortalidade ainda não havia sido demonstrado na miocardiopatia hipertensiva. Além da diminuição da reserva, outros fatores de risco da doença hipertensiva, como a pressão arterial³⁸ e a hipertrofia², afetaram a evolução.

Previamente, a hipertrofia foi associada a um pior prognóstico quando associada a arritmias ventriculares complexas⁸ ou não¹⁵. O presente estudo confirma ser a hipertrofia um fator preditivo de morte na hipertensão mesmo nos casos complicados com disfunção sistólica ventricular.

A associação observada entre a pressão arterial e a mortalidade foi paradoxalmente inversa. Este achado já havia sido descrito em pacientes não selecionados com insuficiência cardíaca³⁹ e recentemente foi confirmado na miocardiopatia dilatada hipertensiva²⁰. Nesta, mesmo a diminuição da pressão arterial pelo tratamento foi associada a maior mortalidade²⁰. Na insuficiência cardíaca, a capacidade do sistema cardiovascular de manter níveis mais elevados de pressão arterial pode refletir um grau menos avançado de falência miocárdica⁴⁰. O mesmo foi observado agora em pacientes com miocardiopatia hipertensiva. Nesta circunstância, a pressão arterial pode representar melhor a função sistólica do que os índices usualmente utilizados, como a fração de encurtamento e a fração de ejeção, particularmente quando utilizada para estimar o prognóstico. De fato, a pressão diastólica apresentou valor preditivo mais abrangente do que a fração de encurtamento, cujo valor prognóstico foi observado apenas na análise univariada. Estes resultados indicam que, na presença de miocardiopatia, o valor prognóstico da pressão arterial deve ser interpretado de maneira contrária à habitual.

Na miocardiopatia dilatada, a diminuição da reserva coronariana foi associada à progressão da disfunção ventricular²¹. Na hipertensão arterial, a recuperação parcial ou completa da disfunção sistólica já foi observada⁴¹. O presente estudo demonstra

que a melhora da função sistólica depende da reserva coronariana. Havendo disfunção com aumento da cavidade ventricular, há aumento do estresse sistólico da parede e maior consumo de oxigênio miocárdico. A manutenção da capacidade de vasodilatação é necessária para manter a função sistólica. O possível impacto da melhora da função sistólica na sobrevida não foi demonstrado. É certo que um número maior de pacientes seja necessário para esta comprovação. Entretanto, os presentes resultados permitem especular que um dos mecanismos que explicam a associação positiva entre a reserva e a sobrevida seja resultado indireto da associação positiva observada entre a reserva e a melhora da função sistólica.

Valores normais da reserva da velocidade do fluxo coronariano foram estabelecidos a partir do quinto percentil calculado num grupo de pessoas saudáveis. A análise estatística mostrou, porém, que valores categorizados foram menos importantes do que valores contínuos para inferir a probabilidade de sobrevida. Assim, pequenas diferenças na capacidade de vasodilatação máxima são responsáveis por grandes diferenças nas taxas de mortalidade. O mesmo foi observado para a chance de melhora da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. Estes dados sugerem que não são apenas valores considerados normais

de reserva coronariana que explicam a evolução seja da função sistólica, seja da sobrevida.

Em contraste com resultados de estudos em pacientes com hipertensão sem disfunção sistólica⁶ e também em pacientes com miocardiopatia dilatada⁴², o grau de disfunção diastólica inicial não foi associado com a mortalidade. Deve-se levar em conta que o número de pacientes com disfunção diastólica do tipo III, indicativo de padrão restritivo e associado com pior prognóstico na miocardiopatia dilatada⁴²⁻⁴³, foi pequeno nesta casuística. A prevalência de apenas 22% é consideravelmente menor quando comparada à da miocardiopatia dilatada em que o padrão restritivo ocorre em mais que 50% dos casos^{42,43}. Esta menor prevalência de disfunção diastólica avançada pode ser mais um mecanismo a explicar o melhor prognóstico observado na miocardiopatia hipertensiva. Por outra, tal como na miocardiopatia dilatada^{43,44}, a mudança da função diastólica implicou em melhor prognóstico na miocardiopatia hipertensiva. Pela análise univariada, observou-se que a melhora da disfunção, particularmente quando inicialmente do tipo III, confere melhor sobrevida.

A predominância de óbitos em indivíduos do gênero masculino é um achado difícil de interpretar. O risco cardiovascular associado à hipertensão arterial é comparável entre os gêneros masculino e feminino⁴⁵. O mesmo foi observado para pacientes com

insuficiência cardíaca congestiva⁴⁶. Na Espanha, o gênero masculino foi associado a um risco maior para doença arterial coronariana⁴⁷. Até que ponto o risco aumentado associado ao gênero masculino está vinculado a antecedentes étnicos ou, alternativamente, relaciona-se especificamente à doença cardíaca hipertensiva, permanece incerto.

Os resultados observados indicam que a reserva coronariana tem papel importante na história natural da doença cardíaca hipertensiva com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Como esperado, a maioria das mortes foi de origem cardíaca. Este estudo traz, mais que implicações prognósticas de um novo fator de risco, indicações bastante razoáveis de que a diminuição da reserva coronariana pode representar um dos mecanismos determinantes do aumento da mortalidade associado à hipertrofia ventricular esquerda. Assim, a diminuição da reserva ao impedir a recuperação da função sistólica do ventrículo esquerdo possivelmente implicou nas mortes causadas por insuficiência cardíaca, em maior número nesta casuística. Também, a diminuição da reserva, por predispor o coração a eventos isquêmicos e conseqüentemente a arritmias ventriculares, pode explicar a ocorrência das mortes súbitas observadas. Mesmo o único caso de morte por infarto em um paciente sem doença arterial coronariana prévia pode ser explicado pela reserva diminuída. É reconhecido que a disfunção endotelial e

a diminuição da reserva predispõem ao desenvolvimento de aterosclerose coronariana^{48,49}. É também possível que a doença da microcirculação ocorra em diversos territórios vasculares atingindo outros órgãos-alvo da hipertensão. No diabetes *mellitus* a implicação da doença microvascular no desenvolvimento de complicações cardiovasculares foi recentemente demonstrado em pacientes com retinopatia⁵⁰. É fato que a reserva e a hipertrofia foram identificados como determinantes da mortalidade. Isto indica que outras alterações como a disfunção diastólica e sistólica persistentes são fatores secundários a elas ligados e que ajudam a explicar o aumento da mortalidade a elas associados.

Apesar da presente casuística não representar a população geral com hipertensão arterial, ela foi escolhida para permitir a investigação do papel da reserva coronariana em um número exequível de casos. Assim, para a consolidação do conceito fisiopatológico que implica a diminuição da reserva como um dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da hipertrofia patológica, os presentes resultados deverão ser confirmados em pacientes sem disfunção sistólica. Espera-se que nestes casos a diminuição da reserva implique em futura disfunção sistólica e maior mortalidade.

6. Conclusão

Os resultados sugerem que a diminuição da reserva coronariana afeta negativamente a evolução da miocardiopatia dilatada hipertensiva por impedir a melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo. É possível que na hipertensão arterial a diminuição da reserva seja um dos mecanismos implicados no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca patológica.

7. Referências bibliográficas

1. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975;56: 56-64.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6.
3. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1969;71:89-105.
4. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986;105:173-8.
5. Faggiano P, Rusconi C, Orlando G, Pavia L, Ghizzoni G, Maestri M, Gardini A, Simoncelli U, Sorgato A. Assessment of left ventricular filling in patients with systemic hypertension. A Doppler echocardiographic study. *J Hum Hypertens.* 1989;3:1499-56.

6. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Yu CM, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005;23:183-91.
7. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987; 317:787-92.
8. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabuau P, Cabrol P, Dongay B, Fauvel JM, Bounhoure JP. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1779-83.
9. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence , clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiological perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1565-74.
10. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
11. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preservation of systolic function. *Am J Cardiol*. 2000;86:863-7.

12. Braat SH, de Zwaan C, Brugada P, Wellens HJ. Value of left ventricular ejection fraction in extensive anterior infarction to predict development of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1983;52:686-9.
13. 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;17:1277-82.
14. de Carvalho Frimm C, Gruppi C, de Moraes AV, Silva HB, Krieger EM, Bellotti G, Pillegi F. The role of hypertrophy and left ventricular function on the occurrence of ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 1994;63:91-6.
15. de Carvalho Frimm, Trezza BM, Gruppi C, Medeiros CCJ, Cúri M, Krieger EM. Left ventricular hypertrophy predicts outcome of hypertension regardless of the type of ventricular arrhythmia present. *J Hum Hypertens.* 1999;13:617-23.
16. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation.* 1993;88:993-1003.

17. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:514-20.
18. Pereira VFA, de Carvalho Frimm C, Rodrigues ACT, Tsutsui JM, Cúri M, Mady C, Ramires JAF. Coronary flow velocity reserve in hypertensive patients with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Cardiol.* 2002;25:95-102.
19. Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for the development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol.* 1990;65:34G-41G.
20. de Carvalho Frimm C, Pereira VFA, Rodrigues ACT, Tsutsui JM, Cúri M. The imbalance between coronary reserve and wall stress explains the severity of ventricular dysfunction in hypertension. *Clin Cardiol.* 2005;28:19-24.
21. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambucetti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori P, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2002;105:186-93.
22. de Carvalho Frimm C, Soufen HN, Koike MK, Pereira VFA, Cúri M. The long-term outcome of patients with hypertensive cardiomyopathy. *J Hum Hypertens.* 2005;19:393-400.

- 23.Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-83.
- 24.Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall Thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972;45:602-11.
- 25.Fortuin NJ, Hood WP,Jr, Craig E. Evaluation of left ventricular function by echocardiography. *Circulation*. 1972;46:26-35.
- 26.Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S, Gueret P, Hestenes J, Dula E, Corday E. Cross – sectional echocardiography. II. Analysis of mathematic models for quantifying volume of the formalin-fixed left ventricle. *Circulation*. 1980;61:1119-25.
- 27.Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:736-60.

- 28.Kozàkovà M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997; 29:551- 9.
- 29.Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ, Armstrong ML, Marcus ML, White CW. Transluminal subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation*. 1985;72:82-92.
- 30.Marcus ML, Wilson RF, White CW. Methods of measurements of myocardial blood flow in patients : a critical review. *Circulation*. 1987;76:245-53.
- 31.Juillière Y, Danchin N, Briançon S, Khalife K, Ethévenot G, Balaud A, Gilgenkrantz JM, Pernot C, Cherrier F. Dilated cardiomyopathy: long-term follow-up and predictors of survival. *Int J Cardiol*. 1988; 21: 269-77.
- 32.Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation*. 1994;90:2772-9.

- 33.Furber AP, Prunier F, Nguyen HCP, Boulet S, Delépine S, Geslin P. Coronary blood flow assessment after successful angioplasty for acute myocardial infarction predicts the risk of long-term cardiac events. *Circulation*. 2004;110:3527-33.
- 34.Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, Hsueh WA, Schelbert HR. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 111: 2291-8.
- 35.Kranidis A, Zamanis N, Mitrakou A, Patsilidakos S, Bouki T, Tountas N, Anthopoulos P, Raptis S, Anthopoulos L. Coronary microcirculation evaluation with transesophageal echocardiography Doppler in type II diabetics. *Int J Cardiol*. 1997;59:119-24.
- 36.Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiology*. 2000; 53:229-35.
- 37.Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve Assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1319-23.
- 38.Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular disease: the Framingham Study. *Angiology*. 1975;26:1-14.

39. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-44.
40. Marmor A, Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:422-8.
41. de Carvalho Frimm C, de Moraes AV, Medeiros CCJ, Esteves Filho A, Marino JC. Normalization of left ventricular dysfunction in systemic hypertension. *Clin Cardiol*. 2000;23:443-8.
42. Faris R, Coats AJ, Henein MY. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J*. 2002;144:343-50.
43. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:604-12.
44. Rossi A, Cicoira M, Golia G, Zanolla L, Franceschini L, Marino P, Graziani M, Zardini P. Amino-terminal propeptide of type III procollagen is associated with restrictive mitral filling pattern in patients with dilated cardiomyopathy: a possible link between diastolic dysfunction and prognosis. *Heart*. 2004;90:650-4.

- 45.Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension*. 2005;46:261-2.
- 46.Sheppard R, Behloul H, Richard H, Pilote L. Effect of gender on treatment, resource utilization, and outcomes in congestive heart failure in Quebec, Canada. *Am J Cardiol*.2005;95:955-9.
- 47.Marín A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compared V, Bárcena M, Fustero MV, Tisaire J, Cucalón JM, Martín A, Boix R, Hernansanz F, Bueno J. Risk of ischaemic heart disease and Acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health*. 2006;6:38.
- 48.Aengevaeren WR. Beyond lipids - the role of the endothelium in coronary artery disease. *Atherosclerosis*.1999;147 (Suppl1):S11-6.
- 49.Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Tomas JP, Ruiz S, Megías A, Balaguer J, Asín E. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2006;24:1581-8.

50. Juutilainen A, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M.
Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic
men and women. *Diabetes Care*. 2007; 30:292-9.