

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE

RENATA FABBRI DOMINGUEZ

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO CARVEDILOL SOBRE O REMODELAMENTO
REVERSO CARDÍACO ATRAVÉS DE MEDIDAS MORFO FUNCIONAIS EM
CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA**

SÃO PAULO 2016

RENATA FABBRI

DOMINGUEZ

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO CARVEDILOL SOBRE O REMODELAMENTO
REVERSO CARDÍACO ATRAVÉS DE MEDIDAS MORFO FUNCIONAIS EM
CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina da UNIVERSIDADE
NOVE DE JULHO -UNINOVE, como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes

SÃO PAULO

2016

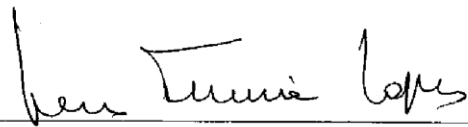
São Paulo, 24 de março de 2016.

TERMO DE APROVAÇÃO

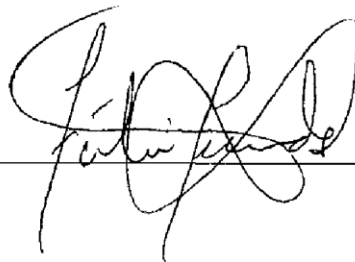
Aluna: **Renata Fabbri Dominguez**

Título da Dissertação: **“Avaliação do efeito do carvedilol sobre a reversão do remodelamento cardíaco através de medidas morfo funcionais em cardiomiopatia hipertensiva”.**

Presidente: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes



Membro: Prof. Dr. Fábio Fernandes



Membro: Prof. Dr. Cléber Pinto Camacho



AGRADECIMENTOS

Ao meu admirado esposo Eloy, por toda resignação, companheirismo e amor durante esse período.

À minha filha Juliana, por aguardar o tempo por vir de minha incondicional dedicação.

Aos meus queridos pais Douglas (in memoriam) e Rosanita, por todo o esforço durante minha trajetória na medicina.

À vida, sempre.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes, por me conceder a oportunidade de conviver e aprender com ele nesta pós-graduação.

À Dra. Valéria Costa Hong, pela nova amizade e cooperação científica inestimáveis.

À Dra. Fernanda Consolim Colombo, por me incentivar a trilhar este caminho e participar da Banca Examinadora.

Ao Dr. Fabio Fernandes, por aceitar, gentilmente, participar de Banca Examinadora.

Ao Prof. Dr. Luiz A. Bortolotto, diretor da Unidade de Hipertensão do InCor pela parceria entre as Universidades, me possibilitando a realização de meu estudo.

À equipe da Unidade de Hipertensão do InCor: Dr. Luciano Ferreira Drager, Dr. Dante Giorgi e Prof. Dr. José Jayme G. Lima, pesquisadores incansáveis, pela convivência.

À Janice e à Marcia, secretárias da Unidade de Hipertensão do InCor por grande colaboração e atenção.

À Comissão de Pós-Graduação em Medicina da Faculdade Nove de Julho por viabilizar este projeto de vida.

Ao Dr. Thiago Macedo pelas opiniões técnicas e empenho em colaborar com o nosso projeto.

A todos os pacientes que nos emprestaram suas histórias viabilizando nosso projeto.

RESUMO

DOMINGUEZ, R. F. **Avaliação do efeito do carvedilol sobre o remodelamento cardíaco reverso através de medidas morfo funcionais em cardiomiopatia hipertensiva.** 2016. Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - Uninove, São Paulo, 2016.

O remodelamento cardíaco (RC) associado à HAS culmina com modificações da forma, geometria, composição e função cardíacas, o que compõe a cardiomiopatia hipertensiva. Essas modificações decorrem da sobrecarga hemodinâmica do coração associada à isquemia cardíaca e envolvem, ainda, alterações neuro-humorais e ação de citocinas inflamatórias. A cardiomiopatia hipertensiva manifesta-se como insuficiência cardíaca (IC), hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), arritmias cardíacas e isquemia miocárdica. O carvedilol é um beta bloqueador com atividade antirremodelamento. O objetivo desse estudo foi avaliar o resultado do uso de carvedilol por tempo \geq seis meses em pacientes em tratamento para hipertensão arterial, incluindo um inibidor do eixo renina-angiotensina-aldosterona, com fração de ejeção (FE) $< 55\%$. Realizamos a revisão de prontuários de 98 pacientes acima de 18 anos, acompanhados entre 2003 a 2013 no Instituto do Coração de São Paulo (InCor). O estudo atual mensurou o remodelamento reverso utilizando ecoDopplercardiograma bidimensional para avaliar a FE pós tratamento. Consideramos como indicio de remodelamento reverso qualquer aumento da FE. Variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e demográficas também foram analisadas pré e pós-tratamento. A amostra era composta na maioria por homens, predominantemente brancos, com mediana de idade de 55 anos e metade deles apresentava sobrepeso. De acordo com teste de Wilcoxon para amostras pareadas, após o tratamento houve aumento significativo da FE ($p < 0,001$), sendo que a sua mediana subiu 11 pontos. Quase 70% da amostra se beneficiou do uso do carvedilol. Houve redução significativa do diâmetro diastólico de VE, DDFVE ($p = 0,001$); do diâmetro sistólico de VE, DSFVE ($p = 0,001$); do índice de massa cardíaca, CI ($p = 0,001$); pressão arterial sistólica, PAS ($p = 0,004$); pressão arterial diastólica, PAD, ($p < 0,001$); pressão arterial média, PAM ($p < 0,001$); frequência cardíaca, FC ($p < 0,001$); também houve aumento significativo, mas discreto da glicemia ($p = 0,036$) e do índice de massa corpóreo, IMC ($p = 0,03$). Considerando significância de 5%, apenas a variável FE apresentava diferença no pré-tratamento, comparando o grupo que melhorou com o que não melhorou via teste de Mann Whitney para amostras independentes ($p = 0,001$). Nessa comparação, o grupo que melhorou apresentava mediana de FE= 34% contra a mediana de 45% do grupo que não melhorou. Melhorar a FE se associou à redução do risco de óbito em 6 vezes, de acordo com o teste exato de Fisher (RR=5,7, $p = 0,02$). Pela curva de Kaplan-Meier, a sobrevida ao final de 10 anos foi de 95% no grupo melhorado e 57 % no grupo cuja FE não melhorou ($p = 0,009$). Concluímos que o carvedilol favoreceu a redução da pressão arterial, da FC, das dimensões cardíacas e melhorou a FE de pacientes com cardiomiopatia hipertensiva. Essas modificações pós tratamento tiveram impacto positivo na sobrevida, mas ocorreram paralelamente à piora do IMC e glicemia.

Palavras-chave: Remodelamento cardíaco ventricular, betabloqueador, cardiomiopatia hipertensiva

ABSTRACT

DOMINGUEZ, R. F. **Evaluation of effect from carvedilol to reverse cardiac remodelling using morpho functionales measures at hypertensive cardiomyopathy.** 2016. Dissertation (Master'Degree) - Universidade Nove de Julho - Uninove, São Paulo, 2016.

The cardiac remodeling (RC) associated with systemic arterial hypertension (SAH) culminates in changes of the shape, geometry, composition and function of the cardiac muscle that makes up the hypertensive cardiomyopathy. These modification results from the hemodynamic burden on the heart associated with ischemia, neurohumoral changes and action of inflammator cytokines. The hypertensive cardiomyopathy includes the heart failure (HF), left ventricular hypertrophy (LVH), arrhythmias and myocardial ischemia. Carvedilol, a special beta blocker, presents anti remodeling action. The aim of this study was to evaluate the effects of carvedilol for at least six months in patients treated for hypertension, including an inhibitor of the renin-angiotensin-aldosterone axis, whom have ejection fraction (EF) < 55%. We made a chart review of 98 patients above 18 years-old, which were followed between 2003 and 2013 in the Heart Institute of São Paulo (InCor). The present study analised reverse remodeling by measuring post-treatment FE by bidimensional Doppler echocardiography. We considered any FE improvement. of Hemodynamic, laboratorial and demographics variables were analyzed too, before and after treatment. The sample were composed by men in the majority, who were predominantly White, with median age of 55 years old; half of them were overweight. According to Wilcoxon's test for paired samples, after treatment there was a significant improvement of the ejection fraction ($p < 0,001$), and their median rose 11 points. Almost 70% of the sample benefited from the use of carvedilol. There was a significant reduction of the diastolic diameter of LV, LVEDD ($p = 0,001$); systolic diameter of LV, LVESD ($p = 0,001$); cardiac mass index, CI ($p = 0,001$); arterial systolic pressure, SBP ($p = 0,004$), arterial diastolic pressure, DBP ($p < 0,001$), mean arterial pressure, PAM ($p < 0,001$) and heart rate (HR) ($p < 0,001$); blood glucose presented a significant, but unobtrusive increase ($p = 0,036$) and body mass index had too ($p = 0,003$). Considering significance of 5%, only the variable EF showed difference in pre treatment, comparing the group improved with not improved EF, using Mann-Whitney test for independent samples ($p = 0,001$). In this comparison, the group that had rise in EF, presented the median EF pre treatment 34%, against the median 45% of the group that did not improve. Improve in EF was associated to death risk reduction about 6 times, according to exact Fischer's test ($RR = 5,7$, $p = 0,02$). In the Kaplan Meier curve, the survival by 10 years was 95% in the improved FE group and 57% for the group whom has not improved ($p = 0,009$). We concluded that carvedilol favored reduction of blood pressure, HR, cardiac dimensions and improved EF in patients with hypertensive cardiomyopathy. These changes pos treatment had a favorable effect on suvival, but it occurred along with the worsening levels of the glycemia and the BMI.

Key-words: Cardiac ventricular remodeling, beta-blocker, hypertensive cardiomyopathy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Padrões geométricos do coração na HAS..	32
Figura 2	Fluxograma do estudo	44
Figura 3	Comparação das glicemias de jejum pré e pós tratamento	52
Figura 4	Comparação dos índices de massa corpóreo pré e pós tratamento	53
Figura 5	Comparação das pressões arteriais sistólicas antes e após o tratamento	54
Figura 6	Comparação das pressões arteriais diastólicas antes e após o tratamento	55
Figura 7	Comparação das pressões arteriais médias antes e após o tratamento	56
Figura 8	Comparação das frequências cardíacas antes e após o tratamento	57
Figura 9	Comparação entre FE pré e pós tratamento	59
Figura 10	Comparação entre os DDFVE pré e pós tratamento e dos DSFVE pré- e pós-tratamento	60
Figura 11	Comparação entre os índices de massa cardíaca pré e pós tratamento	61
Figura 12	Comparação dos diâmetros da raiz de aorta pré e pós tratamento	62
Figura 13	Comparação entre os índices de massa cardíaca pré e pós tratamento	63
Figura 14	Comparação entre os padrões geométricos de VE pré e pós tratamento	65
Figura 15	Comparação das frações de ejeção pré-tratamento entre o grupo que melhorou a FE e o que não melhorou	69
Figura 16	Sobrevida de acordo com melhora funcional de VE	72
Figura 17	Progressão da cardiomiopatia hipertensiva	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos sobre tratamento da insuficiência cardíaca por betabloqueadores	36
Tabela 2	Causas de exclusão de pacientes para análise	50
Tabela 3	Características demográficas e clínicas da amostra	47
Tabela 4	Dados antropométricos, hemodinâmicos e bioquímicos no pré tratamento	48
Tabela 5	Frequência do uso de medicamentos anti-hipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos e para IC, e doses dos inibidores do SRAA	49
Tabela 6	Variáveis ecocardiográficas no pré-tratamento	50
Tabela 7	Variáveis clínicas, hemodinâmicas, antropométricas e bioquímicas antes e após o tratamento	51
Tabela 8	Comparação entre variáveis ecocardiográficas antes e depois do tratamento	58
Tabela 9	Comparação da prevalência de padrões geométrico de VE de acordo com o sexo	64
Tabela 10	Descrição demográfica e de efeitos colaterais dos grupos que evoluíram com melhora ou não da FE	66
Tabela 11	Descrição antropométrica, hemodinâmica e bioquímica dos grupos que evoluíram com melhora ou não da FE, em mediana (percentis 25-75)	67
Tabela 12	Medicamentos usados pelo grupo com melhora versus grupo não melhora da FE do VE, em mediana (percentis 25-75)	68
Tabela 13	Variáveis ecocardiográficas antes do tratamento, em mediana (percentis 25-75)	69
Tabela 14	Comparação dos padrões geométricos de VE pré-tratamento entre o grupo que atingiu melhora da FE após o tratamento versus o grupo que não melhorou	71
Tabela 15	Associação entre atingir melhora da FE e sobrevida	72
Tabela 16	Associação entre variáveis categóricas da amostra total e óbito	74
Tabela 17	Investigação de doença arterial coronariana	75
Tabela 18	Concordância entre resultados de cintilografia e cateterismo cardíacos	76

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC	Adenil-ciclase
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
AE	Átrio esquerdo
AHA	<i>American Heart Association</i>
Ang II	Angiotensina II
AMPc	Adenosina-monofosfato-cíclico
ANP	Fator natriurético atrial
AKT	Serina-treonina quinase
ASE	American Society of Echocardiography
AT1	Receptor I de angiotensina II
AVE	Acidente vascular encefálico
aVL	Derivação aVL do eletrocardiograma
bcl2	Proteína do linfoma de células B
BNP	Fator natriurético cerebral
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
BREATH I	I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca
Ca ⁺⁺	Íon cálcio
CaMKII	Proteína-quinase II dependente de Calmodulina
CaN	Calcineurina
CAPRICORN	<i>Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction trial</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CI	Índice de massa cardíaca
CIBIS	<i>The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COMET	<i>Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial</i>
COPERNICUS	<i>The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival</i>
CREB	Proteína de ligação ao elemento de resposta o AMPc
CV	Cornell voltagem
DAC	Doença arterial coronariana
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCV	Doença cardiovascular
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
ECO	EcoDopplercardiograma
EPAC	Proteína trocadora ativada diretamente por AMPc
ERK1/2	Proteína quinase regulada por sinais extracelulares
ERP	Espessura relativa da parede posterior
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	Fibroblastos

FE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FOXO	Fator de transcrição <i>Forkhead Box</i> subgrupo O
GATA 4	Proteína da família associada ao íon zinco
GMPc	Guanosina-monofosfato-cíclico
G _i	Proteína da família G com subunidade alfa inibitória
G _q	Proteína da família G com subunidade alfa tipo “q”
G _s	Proteína da família G com subunidade alfa estimulatória
GSK3	Glicogênio sintase quinase-3
h	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HADC-4	Histona desacetilase-4
Hb	Hemoglobina
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
I-1	Inibidor de PP1
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICO	Insuficiência coronariana
IECA	Inibidores de enzima conversora da angiotensina
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-6	Interleucina 6
IM	Cardiomiopatia isquêmica
IMC	Índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração da Faculdade de Medicina USP
JAK	Janus quinase
JUNK	Quinase c-Jun N-terminal
K ⁺	Potássio sérico
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPC	Lipase lipoproteica
LTCC	Canal de cálcio tipo L
MAPK	Proteína-quinase ativada por mitógenos
MDC	<i>Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy</i>
MEF2	Fator 2 hipertrofiador de miócito
MERIT HF	<i>Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i>
MgATP	Adenosina 5' trifosfato magnésio
MIBI	2-metoxi-isobutil-isonitrila
MMII	Membros inferiores
MMP-2	Metaloproteinase tipo 2
mTOR	Receptor alvo da rapamicina em mamíferos
NFAT	Fator nuclear de células T ativadas
NF κ B	Fator de transcrição nuclear κ B
NO	Óxido Nítrico
p38 MAP	Quinase p38 ativadora de mitógeno
P	Pressão no interior da câmara cardíaca
PA	Pressão arterial
PC	Produto Cornell
PAD	Pressão arterial diastólica

PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PI3	Fosfatidilinositol-3
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PKA	Proteína-quinase dependente do AMPc
PKG	Proteína-quinase 1-dependente de GMPc
PLC	Fosfolipase C
PL	Fosfolamban1
PP	Parede posterior do ventrículo esquerdo cardíaco
PP-1	Proteína fosfatase-1
PRODESP	Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo
QRS	Complexo formado pelas ondas Q, R e S do eletrocardiograma
r	Raio da câmara
R	Onda R do eletrocardiograma
RC	Remodelamento cardíaco
RM	Ressonância magnética
ROS	Substâncias reativas ao oxigênio
RS	Retículo sarcoplasmático
RyRs	Receptores ryodine de canais de cálcio do retículo sarcoplasmático
S	Onda S do traçado de eletrocardiograma
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SC	Superfície corpórea
SERCA-2	Bomba ATP-ase presente no retículo sarcoplasmático
SI3	Sistema de Informática 3
SIV	Espessura do septo interventricular
SM	Síndrome metabólica
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SOLVD	<i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
STAT3	Transdutor de sinais e ativador da transcrição 3
T	Tensão na parede do coração
T4 livre	Tiroxina livre
⁹⁹ Tc-MIBI	Tecnécio sestamibi ⁹⁹ mTc
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGFβ	Fator de crescimento de fibroblastos beta
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TSH	Hormônio tireoestimulante
TIMP	Inibidor de metaloproteinase
TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
US Carvedilol	<i>US Carvedilol Heart Failure Trials Program</i>
V3	Derivação V3 do traçado de eletrocardiograma
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VS	Volume sistólico
WHO	World Health Organization
αα	Alfa

α ₁	Receptor alfa-adrenérgico tipo 1
α ₂	Receptor alfa-adrenérgico tipo 2
α-MHC	Cadeia pesada de miosina, alfa
β	Beta
β ₁	Receptor beta-adrenérgico tipo I
β ₂	Receptor beta-adrenérgico tipo 2
β ₃	Receptor beta-adrenérgico tipo 3
β ₄	Receptor beta-adrenérgico tipo 4
γ	Gama

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDAS

bpm	Batimentos por minuto
g	Gramma
g/m ²	Gramma por metro quadrado
kg	Quilograma
m	Metro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO REMODELAMENTO CARDÍACO POR HAS	17
2.2 REMODELAMENTO CARDÍACO: FISIOPATOLOGIA	18
2.2.1 RECEPTORES ADRENÉRGICOS E SEU ENVOLVIMENTO NO RC	20
2.2.1.1 Receptores \square_1 adrenérgicos	21
2.2.1.2 Receptores \square_2 adrenérgicos	24
2.2.1.3 Receptores \square_3 adrenérgicos	25
2.2.1.4 Receptores \square_1 adrenérgicos	25
2.2.1.5 Receptores \square_2 adrenérgicos	26
2.3 MARCADORES DE REMODELAMENTO CARDÍACO	26
2.4 CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA	27
2.4.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	27
2.4.2 ISQUEMIA MIOCÁRDICA	28
2.4.3 ARRITMIAS	28
2.4.4 HIPERTROFIA DO VE	28
2.5 PAPEL DOS EXAMES DE IMAGEM NO MONITORAMENTO DO RC	30
2.5.1 Ressonância Magnética	30
2.5.2 EcoDopplercardiografia	31
2.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE HIPERTROFIA CARDÍACA	33
2.7 PROGRESSÃO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA	34
2.8 HISTÓRICO DA TERAPÊUTICA DA IC COM BETABLOQUEADORES	34
2.9 BETABLOQUEADORES	37
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES	38
3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	38
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	38
3.2.1 Avaliar outras variáveis ecocardiográficas representativas do RC e da sua reversão.....	38
3.2.2 Avaliar efeitos colaterais do carvedilol.....	38
3.2.3 Avaliar a influência de características pré tratamento dos pacientes sobre o efeito do carvedilol.....	38
3.2.4 Avaliar o impacto do carvedilol na sobrevida	38
3.3 HIPÓTESES.....	38
3.3.1 Carvedilol favorece o remodelamento cardíaco reverso na cardiomiopatia hipertensiva	38
3.3.2 Características dos pacientes e do miocárdio modulam a resposta ao medicamento.....	38
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	39

4.1 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	39
4.2 CASUÍSTICA	39
4.2.1 Critérios de inclusão	39
4.2.2 Critérios de exclusão	39
4.3 MÉTODOS	40
4.3.1 Dados demográficos	40
4.3.2 Terapêutica	41
4.3.3 Sintomas adversos	41
4.3.4 Avaliação antropométrica	41
4.3.5 Exames laboratoriais	41
4.3.6 Registro de variáveis hemodinâmicas	42
4.3.7 EcoDopplercardiograma	42
4.3.8 Investigação de doença arterial coronariana	43
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4.5 DESENHO DO ESTUDO	44
5 RESULTADOS	45
5.1 EXCLUSÕES	45
5.2 DESCRIÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA TOTAL	47
5.3 COMPARAÇÃO CLÍNICA E BIOQUÍMICA PRÉ E PÓS-TRATAMENTO	51
5.3.1 Características clínicas, antropométricas e bioquímicas	51
5.3.2 Características hemodinâmicas.....	54
5.4 COMPARAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA PRÉ- E PÓS-TRATAMENTO	58
5.4.1 Fração de ejeção	59
5.4.2 Diâmetro de VE	60
5.4.3 Massa do ventrículo esquerdo	60
5.4.4 Diâmetro da raiz da aorta.....	62
5.4.5 Espessura relativa de parede de VE	63
5.4.6 Padrões geométricos de VE	64
5.5 <u>COMPARAÇÕES CLÍNICA E BIOQUÍMICA ENTRE O GRUPO QUE MELHOROU</u> <u>VERSUS O GRUPO QUE NÃO MELHOROU A FE</u>	<u>66</u>
5.6 <u>COMPARAÇÃO</u> <u>DOS DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS PRÉTRATAMENTO ENTRE GRUPO COM</u> <u>MELHORA VERSUS GRUPO SEM MELHORA DA FE</u> <u>.....</u>	<u>69</u>
5.7 <u>ASSOCIAÇÃO ENTRE</u> <u>VARIÁVEIS E FATORES PREDITORES</u>	<u>72</u>
5.7.1 <u>Análise da FC após a adição carvedilol.....</u>	<u>72</u>
5.7.2 <u>Análise de sobrevida.....</u>	<u>72</u>
5.7.3 <u>Associações entre FE atingida e variáveis ecocardiográficas e</u> <u>bioquímicas pré tratamento.....</u>	<u>74</u>
5.7.4 <u>Fatores preditores da FE atingida pós tratamento.....</u>	<u>74</u>
5.8 <u>INVESTIGAÇÃO DE DAC</u>	<u>78</u>
DISCUSSÃO	80
7 LIMITAÇÕES	95
8 CONCLUSÕES	96
9 REFERÊNCIAS	98

1 INTRODUÇÃO

O remodelamento cardíaco (RC) é a modificação da estrutura ou da bioquímica do coração envolvendo cada um ou todos os elementos cardíacos: muscular, intersticial e vascular¹.

Um estímulo nocivo ou sobrecarga hemodinâmica podem desencadear cascata de alterações a níveis gênico, celular, intersticial² e elétrico³ no miocárdio, levando a modificações na morfologia, tamanho e funcionamento cardíacos⁴.

A sobrecarga cardíaca pode ser fisiológica como a sobrecarga de volume da gestante e a sobrecarga hemodinâmica decorrente do treinamento físico. Tanto a sobrecarga fisiológica quanto a patológica compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, mas diferem em alguns aspectos fundamentais como a função cardíaca, normal ou melhorada no fisiológico e comprometida no patológico, além de outras características fenotípicas. No indivíduo hipertenso existe uma sobrecarga pressórica imposta ao coração e essa sobrecarga estimulará o RC de forma patológica⁵.

Além da sobrecarga hemodinâmica da hipertensão arterial sistêmica (HAS), a ativação neuro-hormonal envolvendo sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, peptídeo atrial natriurético, endotelinas e citocinas inflamatórias contribuem para a progressão do RC⁶.

O conjunto de alterações cardíacas no coração do indivíduo com HAS, na ausência de outra causa plausível para justificar as mudanças, é chamado de cardiomiopatia hipertensiva⁷.

O RC associado à HAS apresenta como alteração morfológica predominante a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE). Além da hipertrofia, a cardiopatia hipertensiva associa-se a arritmias cardíacas, à insuficiência cardíaca (IC), e à isquemia miocárdica⁸.

Das arritmias mais prevalentes no coração remodelado merece destaque a fibrilação atrial⁸.

A isquemia miocárdica na cardiomiopatia hipertensiva pode ocorrer mesmo na ausência de doença arterial coronariana (DAC)⁸.

O remodelamento cardíaco pode culminar na falência da função cardíaca que é bombear sangue adequadamente. Essa falência é a insuficiência cardíaca e gera a incapacidade de suprir adequadamente os tecidos do corpo com sangue e oxigênio⁹. A IC deriva de diferentes condições que contribuem para a modificação da estrutura e da função do músculo cardíaco¹⁰. A HAS é uma causa de IC e está presente, ainda que como fator de risco, em 70% dos portadores de IC^{10,11}.

A detecção do RC foi incorporada à classificação atual da IC. Dos quatro estágios de evolução dessa doença cardíaca, o estágio B inclui os pacientes com presença de doença estrutural cardíaca sem sintomas: HVE, dilatação do ventrículo esquerdo (VE), fração de ejeção (FE) < 40%, valvopatia, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio¹².

O uso de beta bloqueadores na cardiomiopatia hipertensiva tem lugar em suas variadas manifestações como quadros de isquemia, a IC⁷ e arritmias.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) recomenda geralmente, a inclusão na terapia de todos os pacientes que se encontrem no estágio B ou mais avançado de IC, das seguintes drogas: inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) associados aos betabloqueadores; também há indicação do uso de β bloqueador associado a IECA ou BRA para pacientes assintomáticos mas com disfunção sistólica, e que usem dispositivos elétricos implantáveis cardíacos ou que estejam após IAM ou miocardite⁷.

A indicação do uso de betabloqueadores na IC é fundamentada nas evidências sobre a excessiva e deletéria atividade do sistema nervoso simpático (SNS) nestes quadros². O carvedilol, o succinato de metoprolol e o bisoprolol são medicamentos dessa classe já testados e aprovados para este fim¹³.

O estudo atual mensurou o remodelamento reverso utilizando o ecoDopplercardiograma (ECO) convencional para avaliar o resultado do uso do carvedilol em pacientes com alterações de RC que já apresentavam disfunção sistólica, ou seja, com FE diminuída. Consideramos como indicio de remodelamento reverso qualquer aumento da FE. Por meio do ECO também se avaliou a HVE, através da massa cardíaca indexada e dos padrões geométricos de VE. O comprometimento diastólico foi avaliado através do grau de dilatação do átrio esquerdo (AE)¹⁴. Esses parâmetros são considerados desfechos intermediários para avaliação do efeito de tratamentos, uma vez que se correlacionam com os desfechos clínicos duros como a mortalidade de causa cardíaca, por exemplo. O uso de desfechos intermediários é reconhecido como opção ao uso de desfechos duros¹⁵, desde que os desfechos intermediários sejam validados pela demonstração de que se associam a desfechos duros. Estudos prévios mostraram que pacientes com aumento da massa cardíaca apresentam 2,5 vezes mais chances de morte por doença cardiovascular (DCV)¹⁶; outra publicação demonstrou que a FE foi preditora de morbidade cardíaca¹⁷.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO REMODELAMENTO CARDÍACO POR HAS

De acordo com estudo epidemiológico norte americano, entre 2009 e 2012 a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) era de 32% em indivíduos com mais de 20 anos nos Estados Unidos da América¹⁸.

A HAS é em si uma importante causa de IC. Além disso, ela está associada como fator de risco a mais de 70% dos casos dessa doença^{10,11}.

O processo de remodelamento cardíaco a partir de sobrecarga de trabalho cardíaco caracteriza-se por inflamação, fibrose e hipertrofia cardíaca¹⁹. O fenótipo de hipertrofia pode ser considerado como um estado intermediário até o coração evoluir para IC, uma vez que a hipertrofia detectada no estágio B da classificação de IC tem grande associação com o desenvolvimento da síndrome clínica da insuficiência cardíaca. Além do diagnóstico da IC e da hipertrofia é desejável a detecção dos elementos que participam do processo inflamatório e da excessiva deposição de colágeno durante o processo de RC. O achado de marcadores biológicos do processo de RC associados a preditores clínicos permitiria atuação precoce nos indivíduos de alto risco para IC e teríamos uma melhora no próprio mapeamento da epidemiologia do RC¹⁹.

A insuficiência cardíaca tem diagnóstico clínico e se manifesta com edema, dispneia e restrição ao exercício físico¹⁰. Essa síndrome afetava cerca de 23 milhões de pessoas no mundo¹¹ e 5,7 milhões de americanos com mais de 20 anos em 2012¹⁸. A população idosa é especialmente acometida pela IC e entre 2009-2012, nos americanos com idades entre 60-79 anos a prevalência de IC era de 11,5%¹⁸.

A cardiomiopatia hipertensiva no Brasil era a causa de base de 20% das IC de pacientes internados por descompensações entre 2011 e 2012, segundo dados do estudo multicêntrico denominado I Brazilian Registry of Heart Failure (BREATH) ou I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, que incluiu 1263 pacientes²⁰.

Por outro lado, estudo americano envolvendo 1230 pacientes, entre 1982 e 1997, confirmou etiologia hipertensiva como causa de 4% dos casos de IC encaminhadas a serviço especializado por haver dúvida quanto à etiologia. Naqueles pacientes foram realizadas biópsias miocárdicas e exames laboratoriais específicos para excluir outras etiologias. Interessante ressaltar que os diagnósticos clínicos foram corroborados pelas biópsias na grande maioria das vezes²¹.

Na Europa, estudo com população da Espanha, em 2004, demonstrou que a parcela de IC causada pela HAS e manifesta sob a forma de cardiomiopatia dilatada foi de 4%²².

Quanto à HVE, estudos prévios descrevem até quase 100% de HVE, nos hipertensos graves, avaliados por ecocardiograma¹⁶.

2.2 REMODELAMENTO CARDÍACO: FISIOPATOLOGIA

Os neuro-hormônios, as citocinas inflamatórias ou as deformações mecânicas dos cardiomiócitos podem gerar sinalizações intracelulares que iniciam o processo de RC. Nesse processo existe alteração do funcionamento da maquinaria celular, o que contribui para a liberação de mais mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas locais (nesse quesito há participação inclusive das células endoteliais). O ambiente inflamatório intensifica a produção de substâncias reativas ao oxigênio (ROS) que contribuem para mais inflamação e alterações no funcionamento celular. A transdução dos sinais a partir de algum estímulo nocivo resulta em alteração de expressões de genes, hipertrofia dos miócitos, predomínio da produção sobre a degradação de colágeno, necrose/apoptose de miócitos, proliferação e transformação de fibroblastos em miofibroblastos, liberação de fatores de crescimento, como o dos fibroblastos (FGF), isquemia cardíaca/alterações na angiogênese. Também estão implicados na progressão do RC e no desenvolvimento de IC, alterações de consumo de energia dos miócitos e anormalidades no ciclo do cálcio na célula cardíaca²³.

A evolução do remodelamento ainda é modulada por fatores como idade, sexo, etnia, genética, diabetes mellitus²³.

A hipertrofia cardíaca é um produto do remodelamento do coração; o balanço positivo entre a síntese e a degradação de proteínas sarcoméricas é requisito para ocorrer hipertrofia cardíaca. Os estímulos iniciais para desencadear a cascata bioquímica que resulta na hipertrofia são mediados por receptores de membrana, por canais iônicos ou por proteínas ancoradas às membranas das células, como as integrinas²⁴.

Os receptores beta-adrenérgicos são receptores de membrana celular e estão acoplados a proteínas G; seu estímulo é suficiente para desencadear eventos que colaboram para a HVE²⁵, estando bastante implicados nos remodelamentos patológicos⁸. O receptor AT1 de AII também está relacionado à hipertrofia patológica²⁶.

Ainda em consequência a um estímulo como a sobrecarga pressórica, os miócitos liberam fatores autócrinos e parácrinos como cardiotrofina, endotelina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF1), angiotensina II (AII) e interleucina 6 (IL6). Esses fatores e citocinas agem no interior

da própria célula que os produziram dando sequência à cascata de eventos implicados no remodelamento; as substâncias produzidas também amplificam o processo de RC que foi iniciado pelo estímulo mecânico à medida que ativam receptores de membrana de células vizinhas^{3,27}.

Após os eventos intermediários das cascatas envolvidas na instalação da hipertrofia, as vias de sinalização intracelular levarão à transcrição de genes de proteínas contráteis, alterações no fluxo de cálcio trans e intracelular e distúrbios na produção e aproveitamento energético do cardiomiócito^{3,27}.

Como resultado da transcrição citamos o aumento de proteínas contráteis como troponina T e miosina, porém ressalta-se que muitas vezes estas proteínas não são perfeitas, colaborando para a ineficiência funcional⁸. Com a multiplicação de proteínas ocorre a hipertrofia, já que o miócito não prolifera; o efeito resultante é o acúmulo de sarcômeros, gerando hipertrofia celular³.

O aumento do tamanho do coração depende, além da hipertrofia das células, do acúmulo de fibrose intersticial³.

O RC abrange mais que aumento de volume ou massa cardíaca. O RC envolve fenômenos como apoptose dos miócitos, proliferação de fibroblastos, desequilíbrio na composição dos colágenos cardíacos e predomínio de acúmulo em detrimento da degradação de colágeno. Ocorre também vasoconstrição periférica e cardíaca favorecendo o remodelamento dos vasos cardíacos e isquemia cardíaca. O enchimento das coronárias está prejudicado em função da redução da distensibilidade cardíaca e dos próprios vasos. No RC também ocorre alteração da condução elétrica do coração, alteração do aproveitamento energético das células, e alteração da contratilidade do coração por um desarranjo no movimento de cálcio^{2,3}.

Embora o remodelamento possa ocorrer como resposta fisiológica em atletas e gestantes, por exemplo, há particularidades nesse caso; a adaptação cursa com manutenção ou aumento da performance cardíaca, as modificações são reversíveis, aumenta o consumo de glicose e ácidos graxos pelos miócitos, não há alteração na quantidade de metaloproteinases e não há expressão de genes fetais²⁸.

Outros autores consideram que a estimulação de receptores do tipo tirosina-quinase, como o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina, acoplados à proteína G, estão associados à hipertrofia fisiológica. Esses mesmos autores propõem que a estimulação de receptores beta adrenérgicos está associada ao remodelamento patológico²⁶.

Na determinação do que será RC fisiológico ou patológico há ainda o papel fundamental do equilíbrio entre o aumento da massa muscular e do interstício paralelamente ao aumento da vascularização cardíaca. O RC fisiológico apresenta aumento proporcional entre a vasculatura e os outros dois compartimentos, enquanto que nos casos patológicos o limite de aumento da perfusão cardíaca é excedido pelo aumento da massa, gerando isquemia relativa¹⁸.

Em resumo, na cardiomiopatia hipertensiva, a deformação mecânica dos cardiomiócitos, a tensão das paredes das cavidades cardíacas, o acoplamento de neurohormônios a seus receptores e a ação de citocinas inflamatórias influenciam vias bioquímicas intracelulares envolvidas no RC; a ação das citocinas pode se iniciar pela sua interação com receptores de membrana celular ou diretamente no intracelular, quando formadas no interior da célula cardíaca²⁹. As vias utilizadas no RC têm integrações entre si.

2.2.1 RECEPTORES ADRENÉRGICOS E SEU ENVOLVIMENTO NO RC

Os receptores adrenérgicos cardíacos situam-se na membrana plasmática e dividem-se em alfa-adrenérgicos e beta-adrenérgicos. Os primeiros têm subdivisões, das quais interessam para a HAS e cardiomiopatia hipertensiva, os subtipos alfa-1 (α_1) e alfa-2 (α_2). Os últimos subdividem-se em beta-1 (β_1), beta-2 (β_2) e beta-3 (β_3)³⁰. No coração normal 60-80% dos receptores beta-adrenérgicos são β_1 , 20-40% são β_2 e o restante são β_3 ²⁵.

Os adrenorreceptores estão acoplados a proteínas da família G, as quais participam de vias envolvidas na transmissão de sinais a partir do contato entre agonista adrenérgico e seu receptor³⁰.

A proteína G é composta de 3 subunidades: alfa (α), beta (β) e gama (γ). A subunidade α representa os subtipos estimulatório (s), inibitório (i) e forma "q". As subunidades β e γ encontram-se mais fortemente ligadas formando um só conjunto³⁰.

As proteínas G_{α_s} , aqui tratadas de G_s , são estimulatórias da atividade adrenérgica clássica, como taquicardia e aumento de contratilidade cardíaca e estão bastante envolvidas nas atividades relacionadas ao remodelamento cardíaco. De uma forma geral, as proteínas G_{α_i} , aqui nomeadas G_i , são inibitórias do crescimento celular e as proteínas G_q são estimulatórias; mas os mecanismos de resposta são complexos e a ação final varia dependendo de qual é a substância adrenérgica que interagiu com o receptor e qual receptor adrenérgico está acoplado à proteína G em questão²⁵.

Pela importância dos receptores adrenérgicos no RC e por serem alvo do medicamento cujo efeito avaliamos aqui, descreveremos algumas particularidades dos receptores β e α adrenérgicos.

2.2.1.1 Receptores β_1

Os receptores β_1 estão preferencialmente associados às proteínas G_s , e seu estímulo provoca respostas inotrópicas, cronotrópicas e de crescimento celular positivas, além de estimular a apoptose cardíaca e o aumento da expressão das próprias proteínas G_s e G_q e de mais receptores β_1 ³⁰.

Na IC, os receptores β_1 exibem uma diminuição da transdução dos sinais adrenérgicos. Esse fenômeno é conhecido como dessensibilização dos receptores e deve-se à redução da expressão de adenil-ciclase (AC) com conseqüente redução de adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC) e à diminuição da afinidade do receptor adrenérgico para seus agonistas.

Paralelamente ocorre a internalização dos receptores β_1 e redução da velocidade de sua produção levando à redução da expressão de β_1 no sarcolema, fenômeno chamado de *downregulation*^{□□}

Para a HVE o estímulo de um agonista sobre receptor β_1 acoplado à proteína G_s inicia vias de sinalização. Algumas destas vias já foram melhor caracterizadas:

2.2.1.1.1 G_s /AC/cAMP/PKA e PKG-1

As proteínas G_s estão acopladas ao receptor β_1 e também à adenil ciclase (AC). A interação entre receptor beta e algum agonista provoca a ativação da AC, que fará a conversão do M β TP em AMPC, que funciona como um segundo mensageiro³⁰. O AMPC ativa a proteína quinase dependente do AMPC, a PKA. Essa desencadeia outros fenômenos em cascata, que determinarão a produção cardíaca de proteínas contráteis como a tropomiosina e a alfa-actina, proteínas estruturais, proteínas constituintes de canais iônicos, proteínas envolvidas na apoptose e proteinases envolvidas no controle da deposição de colágeno no interstício. Na doença cardíaca a regulação fina da produção de proteínas é perdida, levando a resultado final composto de HVE, fibrose e disfunção do miocárdio²⁵. A HVE, a contratilidade e o ciclo cardíacos dependem do controle que a PKA exibe sobre os canais de cálcio da membrana celular tipo L

(LTCC) favorecendo influxo do cálcio; essa quinase também atua dentro da célula nos canais RyRs do retículo sarcoplasmático (RS) facilitando o refluxo do cálcio a partir do RS para o citosol. O fluxo do cálcio aumentando sua concentração no citosol estimula a HVE e desencadeia a contração cardíaca^{23,28}.

A via das G_s /AMPc/PKA regula proteínas como a proteína do linfoma de células B (bcl2) e genes mitocondriais, todos relacionados positivamente à apoptose²⁵.

2.2.1.1.2 Cascata de sinalização MAPK

A família das proteínas-quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) formam um complexo enzimático constituído de fatores citosólicos de transdução e regulação de sinais e está bem estabelecido que no geral, sua atividade está relacionada ao RC. Estímulos β_1 adrenérgicos ativam a cascata das MAPKs. A partir do estímulo adrenérgico, a via das MAPK pode ser ativada de duas formas: a partir da via do AMPc/PKA; nesta via o resultado é de estímulo à HVE; ou, alternativamente, as MAPKs podem ser ativadas por proteínas chamadas arrestinas que desencadearão passos intermediários com a ativação de fator de crescimento epidermal; nessa situação o efeito final da cascata é a proteção contra o remodelamento. Algumas MAPKs ainda podem sofrer ativação por substâncias reativas ao oxigênio, que por sua vez são aumentadas pelo estímulo β_1 adrenérgico; nesse caso o resultado é o estímulo à apoptose, além do estímulo à transcrição de proteínas favorecendo a HVE²⁵. O excesso de angiotensina II e de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase (NADPH) oxidase, decorrentes da estimulação do receptor β_1 também podem ativar as MAPKs via espécies reativas ao oxigênio (ROS)³¹.

2.1.1.1.3 Alterações na sinalização envolvendo Cálcio/Calcineurina/NFAT

A PKA participa fisiologicamente do controle de cálcio citosólico: ela inibe uma fosfolamban (PL) e assim libera a atividade da bomba ATP-ase presente no retículo sarcoplasmático (SERCA2). Essa bomba recolhe cálcio do citoplasma para dentro do RS e inicia o relaxamento muscular²³. No processo de RC estes mecanismos alteram-se prejudicando o ciclo cardíaco.

A elevação da concentração de cálcio no citosol proveniente dos canais LTCC ativa a calcineurina que desencadeia eventos que no núcleo ativarão genes relacionados à hipertrofia.

Paralelamente, o aumento do cálcio citoplasmático estimula a proteína-quinase II dependente de calmodulina (CaMKII). Essa proteína quinase também inibe a PL pertencente aos canais LTCC e contribui para aumento do influxo de cálcio intracelular. O aumento do Ca^{++} citosólico participa ainda da ativação da calcineurina (CaN). A CaN e a CaMKII estimulam fatores de transcrição, favorecendo a produção proteica^{□□□}

A CaMKII também se associa à apoptose. A CaN pode ter ação pró ou contra apoptose²⁵.

2.1.1.1.4 Cascata de sinalização envolvendo a proteína fosfatase 1 (PP-1) e proteína trocadora ativada diretamente por AMPc (EPAC)

A via G_s /AMPc pode ativar a EPAC. Essa ativa enzimas a jusante, envolvendo a fosfolipase C (PLC) o que favorece o aumento de cálcio no citoplasma dos miócitos, reforçando a via da CaN/CaMKII³¹.

2.1.1.1.5 Cascata de sinalização envolvendo fosfatidil-inositol-quinase 3 (PI3K)

A quinase PI3 tem papel fisiológico na regulação de crescimento, proliferação e sobrevivência celular²⁵. De forma geral, a PI3, formada a partir da ação da enzima PI3K, estimula a hipertrofia patológica de VE, além de exercer suas funções fisiológicas. Tanto o estímulo de um conjunto de receptor adrenérgico β_1 /proteína G_s como o estímulo adrenérgico sobre outro tipo de conjunto formado por receptor β_2 /proteína G_i ativam PI3K³¹; esse receptor β_2 é de maior importância para a produção de PI3.

2.1.1.1.6 Fatores neuro-humorais parácrinos e autócrinos

- Interleucina 6 (IL6) e o transdutor de sinais e ativador da transcrição 3 (STAT3)
A estimulação beta-1 adrenérgica aumenta IL6 no coração. A IL6 regula a via da Janus quinase (JAK) e STAT3 e já foi descrita a participação dessa via na hipertrofia cardíaca²⁵.
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A estimulação beta adrenérgica, principalmente β_1 , se associa ao aumento de ECA e AII no tecido cardíaco, por produção local²⁵. Assim, níveis séricos normais de AII podem ser encontrados na HVE, a despeito do aumento da AII no coração.

Adicionalmente há evidências *in vivo* e *in vitro* demonstrando a participação do aumento da angiotensina II circulante no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca²⁵. Independentemente do local de geração, a AII atua através de interação com receptores específicos que existem em vários tecidos como o renal e cardíaco.

2.2.1.2 Receptores β_2

2.2.1.2.1 Ação dos receptores β_2 nos cardiomiócitos no desenvolvimento da HVE

Os receptores β_2 podem estar ligados a proteínas G_i ou G_s na região da membrana do cardiomiócito, mas preferencialmente ligam-se às G_i . Este conjunto β_2/G_i garante o efeito antiapoptótico envolvendo a ativação de uma enzima, a fosfolipase C³¹; os demais efeitos são semelhantes aos desencadeados pelos receptores β_1 e dependem das proteínas G_s , ou seja, estimulam o RC³⁰. O estímulo adrenérgico dos receptores β_2 e β_1 provocou também aumento de ubiquitina nos miócitos cardíacos, em experimento com ratos. A ubiquitina exerce efeito parácrino protegendo células vizinhas contra a apoptose. Estímulo sobre receptores β_2 adrenérgicos nos cardiomiócitos ativa as arrestinas em via independente da PKA, culminando com estímulo à produção de uma MAPK, a p38, que estimula a HVE²⁵.

2.2.1.2.2 Receptores β dos cardiomiócitos e a síntese de colágeno

A estimulação β_1 e β_2 , ao menos em cultura de cardiomiócitos, culmina com a produção de metaloproteinases (MMPs) 2 e 13 (essa com menor importância). A cascata de sinais envolvendo a estimulação do conjunto receptor β_2 adrenérgico/proteína G_i inclui a enzima PI3K, enquanto o estímulo sobre conjunto receptor β_1/G_s envolve a geração de AMPc. As MMPs degradam colágeno da matriz extracelular, favorecendo o *turnover* de colágeno³¹. Paralelamente ocorre aumento da produção de inibidores das metaloproteinases (TIMP), de forma que o balanço final é o predomínio da atividade dos TIMP gerando aumento na deposição de colágeno²⁸.

As metaloproteinase tipo 2 (MMP-2) tem papel na fibrose cardíaca e favorecem a apoptose também²⁵.

2.2.1.2.3 A ativação dos receptores β_2 nos fibroblastos cardíacos

Os fibroblastos, que são os responsáveis pela produção de colágeno, apresentam predominantemente receptores β_2 adrenérgicos cujo estímulo favorece a fibrose miocárdica. As citocinas inflamatórias TGF-beta, endotelina e angiotensina II são produzidas pelos fibroblastos estimulados pela interação de agonistas com seus receptores β_2 . Elas exercem efeito pró-fibrótico sobre os fibroblastos²⁵.

O TNF- α presente no ambiente inflamatório cardíaco também tem algum papel na fibrose, em parte por estimular deposição exagerada de matriz extracelular; a inflamação no miocárdio é exacerbada por estímulo cardíaco β adrenérgico, principalmente o β_1 , mas também o β_2 ²⁸.

2.2.1.3 Receptores β_3

Os receptores β_3 tem efeito inibitório sobre atividade adrenérgica quando associados a proteínas G_i , que é o principal subtipo de proteína G associado a esse receptor³⁰.

Os LTCC sofrem inibição em consequência da estimulação de receptores β_3 adrenérgicos. Neste caso, o resultado é a diminuição da contratilidade cardíaca. O mecanismo envolve a produção de NO, que induz a formação de guanosina monofostato cíclico (GMPc); esse por sua vez inibe o AMPc e sua cascata à jusante até chegar à inibição dos canais de cálcio tipo L³¹. Esse efeito inotrópico negativo do NO formado a partir da estimulação β_3 adrenérgica é descrito, embora haja evidências de que ocorre redução da biodisponibilidade de NO nos quadros de RC³².

2.2.1.4 Receptores β_1

Essa classe de receptores está espacialmente associada a proteínas G_q , que por sua vez estão ligadas também à PLC. O estímulo β_1 -adrenérgico resulta no aumento da atividade da

PLC e isto está relacionado ao crescimento celular. Em modelos animais a expressão excessiva destas proteínas ou de alfa receptores resultam em HVE. Esses receptores estão implicados também, embora de forma menos importante, no movimento do cálcio pelo miócito cardíaco e por isso também participam da regulação positiva do crono e inotropismo³⁰.

Existem receptores α_1 nos vasos sanguíneos também. Os estímulos adrenérgicos desses receptores são responsáveis por manter a constrição e portanto tendem a aumentar a PA sistêmica³⁰. Na IC ocorre aumento do número (*upregulation*) de receptores α_1

2.2.1.5 Receptores α_2

Há ainda receptores α_2 , composto de 3 subtipos, A, B e D, mas todos com efeito final similar em diminuir a liberação de noradrenalina. Eles agem indiretamente no coração, pois esses receptores estão no neurônio pré sináptico do SNA e seu estímulo inicia a recaptação de noradrenalina nas fendas sinápticas. Assim modulam negativamente as ações dos receptores beta³³.

2.3 MARCADORES DE REMODELAMENTO CARDÍACO

Considerando a fisiopatologia do remodelamento ventricular, contamos com alguns marcadores que se correlacionam com a sua evolução e até mesmo com o prognóstico da IC. Além de marcadores de inflamação do miocárdio como a proteína C reativa (PCR), a IL6, o TNF α , há também biomarcadores relacionados ao estado de hipervolemia e distensão das câmaras cardíacas que ocorre na IC como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e seu precursor o pró-BNP, além do fator atrial natriurético (ANP). Contamos ainda com biomarcadores relacionados à injúria dos miócitos, como as troponinas; outros relacionados ao estado de atividade da matriz extracelular/fibrose, como a MMP e ainda, os relacionados ao estado de estresse oxidativo como o óxido nítrico (NO)²³. Ressalte-se que os elementos citados podem servir ao diagnóstico do RC por participar do processo em si ou por ser uma resposta fisiológica às alterações; nesse sentido o ANP secretado pelos átrios ativa a GMPc e isto vai se opor aos mecanismos de hipertrofia comandados pela produção exagerada de AMPc secundária à hiperestimulação adrenérgica, por exemplo. Outro exemplo do papel de resposta do organismo aos efeitos da hiperestimulação simpática relacionada ao RC é a produção do NO, que também tem papel antihipertrófico²⁷.

O ecoDopplercardiograma é um exame de imagem que também se presta à detecção de RC, incluindo a fibrose cardíaca³⁴.

Além do diagnóstico do RC o ECO é útil na investigação de quadro de IC, contribuindo para o diagnóstico da etiologia da disfunção cardíaca¹³.

2.4 CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA

A sistematização de classificações das cardiomiopatias se iniciou em 1957 e desde então definições foram criadas, mas sempre com foco nas cardiopatias com gênese menos esclarecida³⁵.

As cardiopatias que são secundárias a DAC, HAS, valvopatias e cardiopatias congênitas, suficientes para causar as anormalidades detectadas foram excluídas da classificação da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2008³⁶.

Para se definir a cardiopatia hipertensiva é necessário, além da presença de HAS, excluir outras causas às quais pudesse ser atribuída a lesão cardíaca⁷.

A cardiomiopatia hipertensiva se manifesta com anormalidades que incluem a insuficiência cardíaca, a hipertrofia de VE, a isquemia miocárdica e arritmias cardíacas⁸.

2.4.1 Insuficiência Cardíaca

A relação entre hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca é descrita desde os estudos de Framingham³⁷. Diretamente ou como um fator de risco para doenças cardiovasculares, a hipertensão concorre para desencadear HVE e/ou cardiomiopatia isquêmica (IM). A HVE pode evoluir para disfunção diastólica e a IM está basicamente associada à disfunção cardíaca sistólica. A interação e a progressão desses dois espectros de disfunção (diastólica e sistólica), finalmente culminam com a insuficiência cardíaca³⁸.

Para atingir a condição de insuficiente, o músculo cardíaco sofre alterações morfofuncionais que se iniciam por modificações na expressão gênica de suas células, em resposta a estímulos nocivos. As alterações gênicas determinam alterações moleculares, celulares e intersticiais, que por sua vez, se manifestam como modificações no tamanho, geometria e finalmente, na função do coração. Ou seja, o até a insuficiência, o coração percorre o caminho do RC^{3,4}.

O remodelamento cardíaco envolve vias metabólicas universais, ou seja, envolvidas em várias funções fisiológicas das células.

Estímulos nocivos ao coração capazes de desencadear o remodelamento cardíaco incluem injúrias como o IAM, sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume, inflamações (miocardites) ou doenças genéticas que agridem o músculo cardíaco³. Dentre as causas de sobrecarga pressórica encontra-se a HAS.

Independentemente de ser mecânico, inflamatório, hormonal ou nervoso, o estímulo inicial pode ser capaz de lesar o músculo a ponto de restringir seu funcionamento e a consequência disso é a redução da perfusão sanguínea periférica, característica do quadro de IC. A insuficiência cardíaca desencadeará resposta neuro-hormonal com aumento de noradrenalina, endotelina e vasopressina circulantes e a ativação do sistema reninaangiotensina-aldosterona².

Na situação de baixo débito cardíaco o sistema adrenérgico interage ou atua paralelamente com os outros sistemas neuroendócrinos para normalizar a PA e o volume intravascular²³. Isso é possível graças a vasoconstrição periférica e retenção de água e sal pelos rins³⁹.

2.4.2 Isquemia miocárdica

A HAS é um dos principais fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana, dobrando as chances de desenvolvimento de DAC em relação aos normotensos⁸. A DAC pode resultar em obstrução do fluxo sanguíneo local e IAM⁴⁰.

Entretanto, a isquemia miocárdica associada à HAS pode ocorrer na ausência de DAC. Os mecanismos envolvidos seriam a má perfusão das coronárias durante o relaxamento (diástole) cardíaco e alterações na microvasculatura do miocárdio⁸.

2.4.3 Arritmias

As arritmias cardíacas ventriculares têm correlação direta com o grau de HVE⁴¹, que por sua vez tem como principal fator de risco a sobrecarga hemodinâmica que a HAS oferece³⁷. As arritmias supraventriculares também estão associadas à cardiomiopatia hipertensiva. Fatores envolvidos na gênese das arritmias incluem alterações da estrutura e do metabolismo do miócito, isquemia miocárdica, presença de fibrose cardíaca, flutuação da pós-carga⁸.

2.4.4 Hipertrofia do VE

Define-se HVE como o aumento da massa de VE⁴². Embora tradicionalmente, o termo hipertrofia cardíaca tem sido utilizado para designar o aumento de massa e/ou espessura da parede do coração, autores sugerem que a melhor definição de hipertrofia é o aumento do tamanho dos cardiomiócitos que pode ocorrer com ou sem aumento da massa cardíaca⁴¹. A hipertrofia cardíaca envolve ainda, a proliferação do colágeno cardíaco e a rarefação da microcirculação das artérias coronárias²⁷.

A HAS determina uma resistência adicional que o VE precisa vencer para ejetar um volume de sangue durante a sístole, o volume sistólico (VS). Essa resistência é a pós-carga e representa a tensão à qual o ventrículo está submetido. Essa tensão pode ser descrita pela equação de La Place: $T = P.r / 2.h$ (sendo T = tensão na parede do coração, P = pressão existente no interior da câmara, r = raio da câmara, h = espessura da parede). Para compensar o aumento da pressão e, conseqüentemente da tensão, ocorre o aumento da espessura da parede de VE (h). O VS é inversamente proporcional à tensão, de forma que a hipertrofia inicialmente é benéfica, mantendo o volume ejetado em cada batimento cardíaco⁴³.

O fenótipo hipertrófico altera a contratilidade cardíaca devido ao prolongamento da sístole e redução do tempo para relaxamento, privilegiando a sístole em detrimento da diástole ventricular. Também ocorre redução da distensibilidade do VE, dificultando seu relaxamento. A consequência disso é a restrição do volume diastólico final (VDF) do ventrículo esquerdo, iniciando o processo de IC por disfunção diastólica. O sintoma de dispneia nesse tipo de IC é decorrente de congestão pulmonar ocasionada pelo aumento da pressão no átrio esquerdo. Com a persistência da hipertensão arterial, o diâmetro do VE aumenta e a função sistólica se deteriora progressivamente conforme as transformações do RC vão progredindo⁴³.

A hipertrofia cardíaca em si tem sido associada a um aumento da incidência de insuficiência cardíaca, DAC, IM, arritmias cardíacas e morte súbita^{44,45}. Portanto, se apresenta como marcador prognóstico nos pacientes hipertensos e a sua detecção já é recomendada para se instituir a terapia da HAS há mais de uma década⁴⁶.

A HAS é a principal causa de HVE⁴⁷. Porém, outros fatores modulam essa hipertrofia. Citam-se idade, sexo, raça, obesidade, presença de diabetes mellitus, fatores ambientais como o consumo de sal, fatores neuro-humorais como a atividade beta-adrenérgica a AII e o TGF- β ₁^{16,48}.

Conforme discutido, a HVE pode ser fisiológica. Para o diagnóstico diferencial com o remodelamento patológico, a contratilidade cardíaca é fundamental. Pois, esta se mantém

normal ou até aumentada nos casos fisiológicos. Por outro lado, são características exclusivas dos casos patológicos:

- Apresentar suprarregulação de genes fetais responsáveis pela produção de BNP, ANP e alfa-actina esquelética
- Redução da expressão de genes da bomba SERCA-2 e da cadeia pesada de miosina, alfa (α -MHC)
- Redução do uso de ácidos graxos livres como combustível pelos miócitos
- Aumento da deposição de colágenos I e II e da fibrose intersticial
- Aumento da esferocitose
- Presença acentuada de necrose e apoptose de miócitos²⁸.

2.5 PAPEL DOS EXAMES DE IMAGEM NO MONITORAMENTO DO RC

Os exames de imagem se prestam a fazer diagnóstico de RC e avaliar o impacto de intervenção terapêutica sobre a morfologia e função do coração.

Além disso, a detecção de alterações morfológicas como a HVE é em si um desfecho intermediário, à medida que se associa ao desenvolvimento de IC e é também fator de risco para mortalidade¹⁶.

Resta pontuar que embora a HVE não seja exclusiva da cardiomiopatia hipertensiva, quando existe HVE em hipertensos na ausência de estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica aceita-se que a etiologia da hipertrofia seja a HAS⁴⁹.

2.5.1 Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) pode detectar a hipertrofia de VE e alterações da composição do tecido cardíaco (sugerindo fibrose). É o método mais acurado para determinar massa cardíaca, mas pouco acessível e com custo elevado para a prática clínica¹⁶.

Na cardiomiopatia hipertensiva a RM detecta áreas de fibrose subendocárdica e perivascular. Ainda, a hipertrofia e a hiperplasia da camada muscular média das arteríolas miocárdicas podem ser detectadas por RM⁴⁷.

A RM também é capaz de diferenciar HVE secundária a HAS daquela devida à cardiomiopatia hipertrófica. Essa é uma doença genética. Em pelo menos 90% desses casos existe hipertrofia septal desproporcional, causando aumento da relação da espessura do septo/parede posterior de VE e assimetria do septo hipertrófico. Essa relação da espessura

septo/parede posterior passa a ser $> 1,3$. A massa cardíaca chega a aumentar 50 a 150% do valor normal. Outra característica bastante sugestiva de cardiomiopatia hipertrófica é a espessura de septo interventricular $> 17\text{mm}$, embora na HAS haja septos $> 20\text{ mm}$ ⁴⁷.

2.5.2 EcoDopplercardiografia

O ecoDopplercardiograma é mais sensível que o eletrocardiograma (ECG) para detectar a HVE⁴¹. Comparando o diagnóstico de HVE pelo ECG com o achado de HVE por ecocardiograma, a sensibilidade do ECG varia de 16% a 89%, de acordo com o critério eletrocardiográfico adotado, sendo o Produto Cornell (PC) o de melhor desempenho⁵⁰. O PC é o produto da Cornell voltagem (CV) pela duração total do QRS (média das doze derivações), ou seja, $\text{PC}=\text{CV}$ multiplicada pela duração do QRS. Seu valor normal deve ser menor que 2440 mm x ms. Valores acima desses, indicam hipertrofia ventricular esquerda. A Cornell voltagem (CV) é obtida pela soma das voltagens do R de aVL e da S de V3; quando alterada essa medida já sugere sobrecarga ventricular esquerda (SVE), sendo considerado elevado $\text{CV}>35\text{mm}$ em homens e $>25\text{mm}$ em mulheres⁵¹. Avaliada por ECO, a HVE é muito prevalente, podendo atingir até 100% dos hipertensos graves¹⁶.

Em comparação com a RM, o ECO é mais barato e acessível para a prática clínica, por isso é o método mais comum de avaliação de HVE⁴⁸.

O ECO tem também forte correlação com a ressonância em detectar alterações da massa cardíaca e por esses motivos o ECO é aceito como o método padrão para avaliar HVE e permite avaliar além das mudanças nas dimensões, geometria e forma, a própria composição do tecido e função do VE¹⁶.

A utilização do ECO para avaliação das medidas cardíacas e do desempenho da bomba cardíaca tem amplo respaldo na literatura, que associa medidas de parâmetros cardíacos a desfechos clínicos como mortalidade. Já foram demonstrados como variáveis que predizem desfecho clínico a fração de ejeção, as medidas de volumes e diâmetros de câmaras cardíacas ou estimativas da massa cardíaca^{52,53}.

Mais recentemente, tem-se usado o ECO para detectar etapas mais precoces do remodelamento cardíaco, uma vez que, de acordo com Diez et al.⁵³, estudos prévios em animais e humanos demonstraram correlação entre a composição do tecido cardíaco (como quantidade de colágeno) e alterações das propriedades acústicas do ventrículo esquerdo, detectadas por este exame de imagem. Porém, essas alterações precoces dificilmente são identificadas ao ecocardiograma convencional bidimensional⁵⁴, necessitando-se de equipamentos especiais.

São descritos quatro padrões geométricos de ventrículo esquerdo associados à HAS. Eles são baseados na massa e na espessura relativa de VE. Utilizando medidas lineares através do modo unidimensional (modo M) ou bidimensional de ecocardiografia obtém-se o diâmetro interno de VE ao final da diástole e a espessura do coração. A espessura relativa da parede posterior (ERP) pode ser calculada conforme recomendação da American Society of Echocardiography (ASE) através da fórmula $2 \times PP/DD$, onde PP é a espessura da parede posterior de VE e DD é o diâmetro diastólico final de VE. A massa (M) de VE é calculada pela fórmula de Devereux: $M = 0,8 \{1,04 [(SIV + DD + PP)^3 - DD^3]\} + 0,6g$. SIV representa a espessura do septo interventricular. A massa do ventrículo esquerdo pode ser indexada pela superfície corpórea (SC), conforme equação de DuBois e Dubois, resultando no índice de massa cardíaco. A ASE define como normais o valor de ERP até 0,42 para ambos os sexos e valores de CI (usando método linear de medida) para mulheres entre 43–95 g/m² e, para o sexo masculino entre 49–115 g/m². Para a definição do padrão geométrico leva-se em conta a ERP e o índice de massa cardíaca (Figura 1)⁵⁵.

Figura 1 Padrões Geométricos do Coração na HA

<p>Remodelamento concêntrico</p> <p>Índice de massa VE normal e ERP > 0,42</p>	<p>Hipertrofia concêntrica</p> <p>Índice de massa de VE aumentada e ERP > 0,42</p>
<p>Geometria Normal</p> <p>Índice de massa VE e ERP normais</p>	<p>Hipertrofia Excêntrica</p> <p>Índice de massa de VE aumentada e ERP < 0,42</p>

ERP, espessura relativa de parede posterior de VE

Embora o conceito não seja unânime, a hipertrofia concêntrica seria associada a sobrecargas pressóricas e gera restrição ao enchimento cardíaco, enquanto o padrão de hipertrofia excêntrica tem sido associado a sobrecargas de volume⁵⁵.

Análises dos estudos de Framingham com indivíduos observados por 21 anos mostraram que tanto a hipertrofia concêntrica quanto a excêntrica associam-se a maior risco de IC sistólica ou diastólica. Em contrapartida, o remodelamento concêntrico não é preditor independente de IC¹⁶.

A função sistólica é aferida pela FE cardíaca via ecocardiograma e a função diastólica apresenta sinais específicos que também podem ser detectados pelo ECO, embora, a rigor, o diagnóstico de IC diastólica seja baseado em estudo hemodinâmico onde se verificam medidas de pressões e volumes cardíacos durante o ciclo cardíaco. A disfunção diastólica cursa com alteração do relaxamento do coração, dificultando o seu enchimento. O diagnóstico de IC diastólica deve ser proposto para pacientes com sintomas de IC sem explicação óbvia para tal (como DAC, valvulopatias) e FE > 50%; tipicamente esses pacientes são portadores de hipertrofia concêntrica ou remodelamento concêntrico de VE e aumento de átrio esquerdo. A prevalência da IC diastólica é estimada em até 50% dos pacientes com sintomas de IC de qualquer etiologia. Essa modalidade de IC apresenta-se preferencialmente em pacientes idosos e principalmente em mulheres, mas é bastante prevalente também nos hipertensos, obesos, pacientes com insuficiência renal, anemia e fibrilação atrial⁵⁶.

A reversão da SVE analisada pelo ECG se associa com melhora do prognóstico dos hipertensos. Em contrapartida, avaliados por ECO ou ECG, pacientes que não atingem regressão do RC estão mais propensos a eventos mórbidos cardiovasculares⁴⁸.

2.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE HIPERTROFIA CARDÍACA

Quando a cardiomiopatia hipertensiva está sob a forma hipertrófica, a etiologia da hipertrofia requer diagnóstico diferencial com cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia cardíaca fisiológica do atleta⁵⁷ e com estenose de valva aórtica⁴⁷.

No caso dos atletas, a principal diferença já foi citada: a FE de seus corações é normal ou aumentada. Também pode ocorrer diferença do padrão de HVE, conforme modalidade de treinamento físico. Há autores que associam o tipo de treinamento físico com um padrão específico de HVE, atletas que praticam treinos aeróbicos tendem a desenvolver hipertrofia excêntrica de VE; aqueles que fazem treinamentos isométricos (priorizando força) desenvolvem hipertrofia concêntrica. O padrão hipertrófico concêntrico se associa ao aumento dos sarcômeros em paralelo. O padrão excêntrico, se associa à deposição de mais sarcômeros em série⁵⁸.

2.7 PROGRESSÃO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA

Havia um dogma de que a HAS causava hipertrofia concêntrica e essa progredia para cardiomiopatia dilatada e subsequente insuficiência cardíaca, mas evidências mais recentes mostraram que o padrão hipertrofia concêntrica nem mesmo é a mais frequente forma geométrica de HVE na hipertensão arterial sistêmica¹⁶.

Existem sete vias para a progressão da cardiopatia hipertensiva⁴²:

1. HAS desencadeia cardiomiopatia dilatada diretamente e IC
2. Infarto do miocárdio superposto à HAS conduz diretamente à cardiomiopatia dilatada (hipertrofia excêntrica)
3. Hipertensão arterial culmina com remodelamento concêntrico
4. Sobrecarga pressórica culmina em hipertrofia concêntrica
5. Hipertrofia concêntrica evolui para disfunção diastólica sintomática
6. Hipertrofia concêntrica evolui para cardiomiopatia dilatada e IC (incomum)
7. Hipertrofia concêntrica associada a infarto do miocárdio progride para cardiomiopatia dilatada e IC

Importante ressaltar que a forma de hipertrofia excêntrica é mais frequente no hipertenso que a hipertrofia concêntrica e a progressão da hipertrofia concêntrica para a excêntrica (dilatada) não é comum, principalmente sem um evento de infarto do miocárdio complicando o quadro¹⁶.

2.8 HISTÓRICO DA TERAPÊUTICA DA IC COM BETABLOQUEADORES

Nos anos 60, Braunwaldt demonstrou haver aumento disfuncional de noradrenalina circulante nos pacientes com IC; porém, esse aumento de noradrenalina associado à demonstração de diminuição da noradrenalina nas células cardíacas de pacientes com IC sintomática levavam a crer que isso era apenas resposta fisiológica e necessária para manter o DC⁵⁹.

Até meados dos anos 70 o tratamento da IC era voltado para melhorar sintomatologia, mas sem perspectiva de mudar prognóstico. Em 1975 Waagstein e cols. demonstraram o benefício quanto aos sintomas e em parte da sua amostra de pacientes com IC, a melhora de parâmetros ecocardiográficos após uso prolongado de um betabloqueador⁶⁰. Essa observação foi importante ao possibilitar a proposição da tese de que esses medicamentos aumentariam a sobrevida também.

Mais de uma década após as primeiras descrições, novas evidências desafiaram o dogma sobre o papel das catecolaminas na IC, pois estudos demonstraram que: a) o uso crônico de betabloqueadores em pacientes com IC devida à cardiomiopatia dilatada idiopática evoluíam com melhora clínica; b) o excesso de adrenalina presente na disfunção cardíaca levava à diminuição da expressão de receptores beta adrenérgicos e à dessensibilização da transdução dos sinais adrenérgicos. Estudos posteriores sobre o uso de betabloqueador na IC foram controversos, alguns demonstrando benefício e outros, prejuízo nos desfechos clínicos dos cardiopatas⁵⁹.

Dentre os trabalhos desfavoráveis citam-se o Moxonidina na Insuficiência Cardíaca Crônica⁶¹ e a Avaliação de Sobrevivência com Betabloqueador⁶². O primeiro usou como droga a moxonidina, que ativa de forma bastante seletiva os receptores imidazólicos do bulbo gerando redução da atividade simpática. Esse medicamento pode agir também, mais discretamente, estimulando receptores α_2 , o que resulta na inibição do SNS na periferia. No segundo estudo citado, a droga avaliada foi o bucindolol, que é um bloqueador não seletivo dos receptores beta adrenérgicos e de receptores α_1 . Ambos falharam em demonstrar melhora na sobrevida.

As explicações para os desfechos citados seriam a influência de características genéticas ou étnicas sobre a resposta aos medicamentos e o grau da disfunção cardíaca, pois os pacientes mais graves dependeriam de “drive” adrenérgico elevado para manter função minimamente adequada do coração. O estudo BEST pode ter falhado em mostrar benefício por ter avaliado população predominantemente negra, quando hoje sabemos que os negros respondem mal a medicamentos que bloqueiam quase exclusivamente receptores beta adrenérgicos⁶² e o MOXCON por ter usado um simpatolítico potente, a moxonidina, pode ter suprimido excessivamente os níveis de noradrenalina⁶¹.

Por outro lado, grandes estudos têm mostrado benefício no curso clínico e em parâmetros morfofuncionais cardíacos associados ao uso criterioso destas drogas na IC (Tabela 1):

Tabela 1 Estudos sobre tratamento da insuficiência cardíaca por betabloqueadores

Estudo	Data	Droga/tempo	N/ etiologia	Resultados
MDC ⁶³	1993	Metoprolol, 12 meses	383 Cardiomiopatia dilatada	Aumentou mortalidade por todas as causas. Melhorou sintomas
US Carvedilol ⁶⁴	1996	Carvedilol, 6 meses	1094 Cardiomiopatia dilatada	Reduziu mortalidade por todas as causas, por IC e morte súbita

CIBIS ⁶⁵	1994	Bisoprolol, 1,9 anos	641 IC de etiologias diversas	Melhorou sintomas e reduziu internações por IC. Não reduziu mortalidade
MERIT-HF ⁶⁶	1999	Metoprolol, 12 meses	3991 IC com Fe <40 de todas as causas	Reduziu mortalidade e internações por IC. Melhorou sintomas
COPERNICUS ⁶⁷	2001	Carvedilol, 10 meses	2289 Cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica.	Reduziu mortalidade.
COMET ⁶⁸	2003	Carvedilol x Metoprolol	3029 Cardiomiopatia isquêmica, dilatada, hipertensiva, valvular	Carvedilol reduziu mortalidade por todas as causas.
CAPRICORN ⁶⁹	2001	Carvedilol	1959 Cardiomiopatia isquêmica (pós IAM e com FE <40%, mas assintomáticos)	Reduziu mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Reduziu recorrência de IAM.

MDC, Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy; US Carvedilol Heart Failure trials Program; CIBIS, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; COPERNICUS, The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; COMET, Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial; CAPRICORN, Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction.

Apesar dessas publicações e do carvedilol estar liberado pelo FDA desde 1997 para uso na IC³⁰, a recomendação para uso de betabloqueadores em pacientes com disfunção sistólica sem sintomas de IC só se ampara no melhor nível de evidência científica (nível A) quando se trata de pacientes com história prévia de IAM ou síndrome coronariana aguda¹⁰.

A carência de evidências científicas sobre o benefício do uso de betabloqueadores em cardiopatia hipertensiva, associada ao alto impacto da IC reduzindo a sobrevida e qualidade de vida dos que sofrem dessa síndrome, associados aos custos financeiro impostos pela insuficiência cardíaca¹ demonstram a pertinência do estudo atual.

2.9 BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são medicamentos que bloqueiam os receptores $\alpha\alpha$ adrenérgicos.

Existem 3 classes de betabloqueadores usados na clínica: de primeira, de segunda e de terceira geração.

O propranolol é exemplo de droga de primeira geração, grupo que bloqueia receptores β_1 e β_2 . Os medicamentos de segunda geração como o metoprolol, são seletivos para agir apenas sobre receptores β_1 , evitando os efeitos indesejáveis como broncoconstrição e vasoconstrição periférica que se devem ao bloqueio de receptores β_2 . Os betabloqueadores de terceira geração não são seletivos e bloqueiam receptores β também. Os betabloqueadores de terceira geração não permitem o restabelecimento da atividade ou expressão de receptores β_1 que tenham sofrido *downregulation* pelo excesso de catecolaminas típica da IC; portanto, essa classe não sofre escape do efeito. Algumas drogas betabloqueadoras de terceira geração apresentam o benefício de preservar um estado de ativação cardíaca por noradrenalina necessário na IC avançada. Esse efeito é explicado pelo fato de bloquearem receptores β_2 de forma parcial garantindo que os β_2 pré-sinápticos mantenham estímulo para a liberação de noradrenalina. O bloqueio de receptores β_2 pré-sinápticos dificulta a recaptação de neurotransmissores adrenérgicos na fenda sináptica, contribuindo também com a manutenção de níveis adrenérgicos mínimos⁵⁹.

O carvedilol tem características particulares, além de compartilhar as ações dos bloqueadores beta-adrenérgicos de terceira geração. Ele apresenta discreta atividade intrínseca, mas há sugestões experimentais de que esse efeito seja benéfico e não prejudicial⁶⁴. Adicionalmente, foi descrita há décadas propriedades antioxidante e anti apoptótica do carvedilol, o que colabora para seu efeito benéfico antirremodelamento cardíaco⁷⁰.

Concluindo, o carvedilol tem efeito sobre a cascata que é ativada pelos receptores β_1 , interferindo negativamente nas vias que levariam à HVE, à alteração da contratilidade por alterar crônica e excessivamente a movimentação do íon cálcio, à fibrose intersticial e estimula positivamente a via de produção de NO, concorrendo para redução do estresse oxidativo e seus efeitos deletérios sobre o RC.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar pelo ecoDopplercardiograma o efeito do carvedilol sobre a fração de ejeção cardíaca de pacientes adultos e hipertensos, portadores de disfunção sistólica do VE.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 3.2.1 Avaliar outras variáveis ecocardiográficas representativas do RC e da sua reversão
- HVE
 - Índice de massa de VE
 - Espessura da parede posterior de VE (PP)
 - Espessura do septo interventricular (septo)
 - Espessura relativa da parede posterior de VE (PP)
- 3.2.2 Avaliar possíveis efeitos colaterais do carvedilol
- 3.2.3 Avaliar a influência de características pré tratamento dos pacientes sobre o efeito do carvedilol
- 3.2.4 Avaliar impacto do carvedilol na sobrevida dos pacientes

3.3 HIPÓTESES

- 3.3.1 Carvedilol favorece o remodelamento cardíaco reverso na cardiomiopatia hipertensiva.
- 3.3.2 Características dos pacientes e condições do miocárdio modulam a resposta ao medicamento.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Universidade Nove de Julho - UNINOVE sob número de parecer 665293, em 24 de maio de 2014. Após a aprovação iniciamos coleta retrospectiva de informações a partir de revisão sistemática de prontuários.

4.2 CASUÍSTICA

Foram avaliados 98 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertensiva acompanhados nos ambulatórios do InCor entre os anos de 2003 e 2013.

4.2.1 Critérios de inclusão:

- 1 Ser portador de hipertensão arterial sistêmica ($PA \geq 140/90$ mmHg);
- 2 Apresentar disfunção sistólica documentada ao ecoDopplercardiograma, de acordo com critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE)⁵⁵ vigentes em 2013, ou seja, $FE < 55$.
- 3 Usar carvedilol por pelo menos 6 meses;
- 4 Ter no mínimo 18 anos;
- 5 Usar bloqueadores de sistema renina-angiotensina-aldosterona, exceto se intolerância ou indicações.

4.2.2 Critérios de exclusão

- 1 Valvopatias primárias;
- 2 Cardiomiopatia hipertrófica assimétrica, sugerida pelos achados de hipertrofia septal desproporcional, espessura do septo interventricular > 17 mm, relação das espessuras septo/parede posterior $> 1,3$ e aumento de massa cardíaca em 50 a 150% do valor normal⁴⁷.
- 3 Hipotireoidismo ou hipertireoidismo graves;
- 4 Doenças de depósito;
- 5 Angina refratária;
- 6 Doença renal crônica estágios 4 e 5 (clearance creatinina < 30 mL/min);
- 7 Hipertensão arterial secundária;
- 8 Qualquer doença crônica invalidante que resulte em total dependência para as atividades de vida diária;
- 9 Qualquer tipo de câncer em tratamento;
- 10 Obesidade a partir do grau III ($IMC \geq 40$ kg/m²);
- 11 Doença coronariana obstrutiva significativa e sem tratamento por angioplastia ou revascularização do miocárdio;
- 12 Transplantes de órgãos sólidos ou não;
- 13 Diabéticos em uso de insulina;

14 Portadores de dispositivos elétricos cardíacos implantáveis;

4.3 MÉTODOS

Através da combinação dos termos “carvedilol” e “carrdiomiopatia hipertensiva”, pesquisando especificamente o período entre 2003 e 2013 na base de dados da Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo (PRODESP), onde é armazenada informação do prontuário eletrônico (SI3) do InCor foi emitida uma listagem com 1920 pacientes.

Cada prontuário foi examinado de forma sequencial e para garantir sigilo dos dados, a identificação de cada um foi codificada de forma que na tabela criada para ser o banco de dados não se identifica o indivíduo em questão.

O banco de dados foi construído com variáveis dos pacientes portadores de HAS em tratamento, de ambos os sexos, adultos maiores de 18 anos, com diagnóstico prévio de disfunção sistólica do miocárdio, aqui considerada anormal a fração de ejeção menor que 55%.

Os dados foram tabulados em planilhas do programa Excel®.

Todos os dados de interesse foram registrados em dois momentos distintos: ao início do uso de betabloqueador e após pelo menos 6 (seis) meses de seu uso.

4.3.1 Dados demográficos

1. Idade;
2. Sexo;
3. Etnia.

4.3.2 Terapêutica

Foram relacionadas as drogas utilizadas pelos pacientes no tratamento da hipertensão arterial e IC e em particular as doses atingidas de carvedilol.

A escolha do carvedilol deveu-se ao fato de ser ele um dos 3 betabloqueadores liberados pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para insuficiência cardíaca e que estava disponível no InCor.

O uso prévio de IECAs foi considerado como primordial pelo fato desse grupo de drogas reduzir a mortalidade na IC⁷¹. Como alternativa ao uso dessa classe de drogas, quando contraindicadas, os pacientes usavam os BRAs. O uso do BRA também bloqueia o eixo renina-

angiotensina-aldosterona e estudos prévios demonstraram não haver inferioridade de ação em comparação com os IECAs⁷².

Os pacientes incluídos na análise permaneceram com os demais medicamentos para IC sem modificações no período avaliado.

4.3.3 Sintomas adversos

Foram pesquisados os sintomas relacionados ao uso de betabloqueador tais como hipotensão arterial, bradicardia, piora dos sintomas de insuficiência cardíaca, broncoespasmo e dificuldades de ereção masculina.

4.3.4 Avaliação antropométrica

1. Estatura;
2. Massa corporal;
3. Índice de massa corporal.

4.3.5 Exames laboratoriais

1. Perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides);
2. Creatinina;
3. Clearance de creatinina estimado, de acordo com método proposto pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)⁷³;
4. Glicemia de jejum;
5. Hemograma.

4.3.6 Registro de variáveis hemodinâmicas

1. Pressão arterial sistólica;
2. Pressão arterial diastólica;
3. Pressão arterial média, definida como $[PAD + 1/3 (PAS - PAD)]^{74}$;
4. Frequência cardíaca.

4.3.7 EcoDopplercardiograma

Os parâmetros avaliados tiveram o objetivo principal de analisar a função sistólica cardíaca e alterações morfológicas do ventrículo esquerdo.

Como referência de normalidade dos parâmetros ecocardiográficos adotamos os critérios sugeridos pela *American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging* em recomendações de 2015. A recomendação americana de 2015 considera normal para homens: diâmetro diastólico de VE entre 42 e 58 mm; diâmetro sistólico de VE entre 25 e 40 mm. Para mulheres é considerado normal diâmetro diastólico de VE entre 38 e 52 mm; diâmetro sistólico de VE entre 22 e 40 mm. Quanto à massa cardíaca indexada para a superfície corpórea (CI) o valor normal para homens é até 115 g/m² e para mulheres é até 95 g/m². A espessura normal do septo interventricular e da parede posterior de VE variam entre 6 a 10 mm para homens e entre 6 a 9 mm para mulheres. A relação entre a espessura da parede posterior de VE e o índice de massa ventricular é considerada normal quando até 0,42⁵⁵. O intervalo de medidas considerada normais correspondem aos percentis 5 e 95 da população normal⁵⁷.

4.3.7.1 Dados avaliados pelo ecocardiograma

1. Diâmetros de ventrículo esquerdo (VE) sistólico e diastólico;
2. Diâmetro de raiz de aorta;
3. Diâmetro de átrio esquerdo;
4. Espessura de septo interventricular;
5. Espessura de parede posterior de VE;
6. Espessura relativa de parede posterior de VE;
7. Índice de massa de VE;
8. Fração de ejeção de VE, aferida pelo método de Teichholz.

4.3.8 Investigação de doença arterial coronariana

A investigação ativa de doença arterial coronariana (DAC) não foi critério de inclusão para o presente no estudo, mas pacientes que tiveram suspeita de DAC foram investigados rotineiramente e permaneceram no estudo aqueles sem DAC significativa. Os exames realizados foram a cintilografia miocárdica de perfusão associada a estímulo de estresse por exercício físico ou farmacológico e o cateterismo cardíaco; a cintilografia usava como

radiofármaco o tecnécio sestamibi ^{99m}Tc (^{99}Tc -MIBI). Foram considerados positivos os casos com cateterismo comprovando obstrução $> 50\%$ da luz de uma artéria coronária ou, na ausência do cateterismo, a cintilografia miocárdica cujo resultado foi alteração transitória de perfusão moderada a grave.

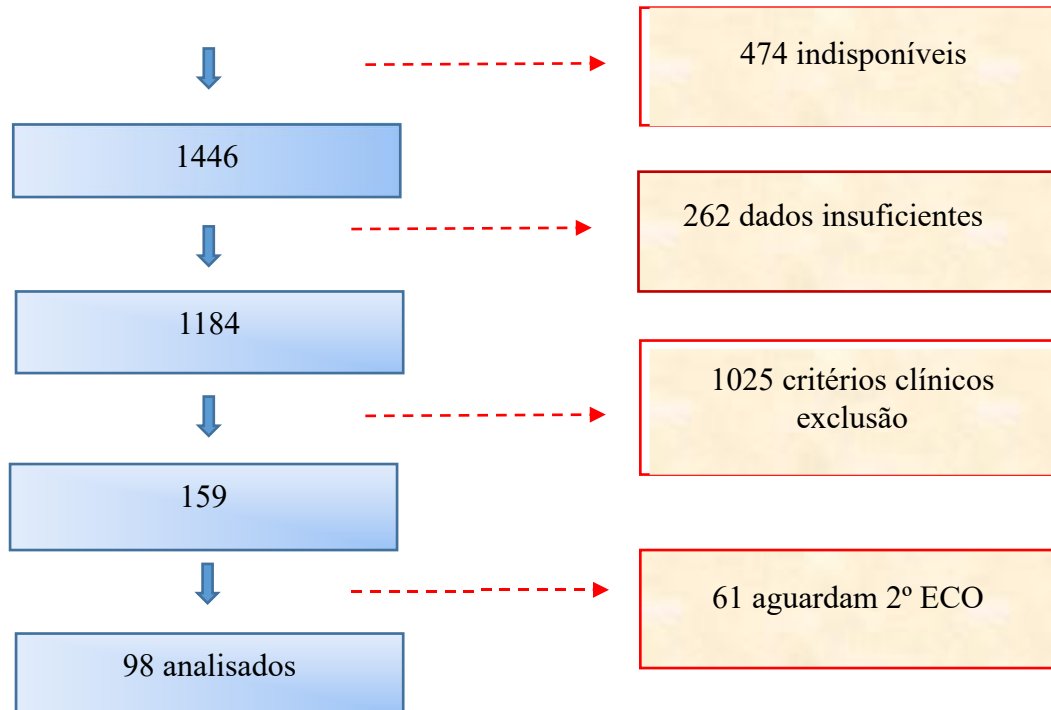
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS® versão 23. A normalidade dos dados foi testada pelo método de Kolmogorov-Smirnov. Foi realizada análise descritiva das variáveis em mediana e percentis 25 e 75. Correlações foram verificadas pelo teste de Spearman. Os parâmetros numéricos contínuos foram comparados entre os dois diferentes momentos de registro pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas; enquanto a análise inferencial de grupos não pareados se deu pelo método de Mann-Whitney. A análise univariada com o qui-quadrado (χ^2) serviu para determinação de associação entre variáveis categóricas. O teste de McNemar foi usado para a comparação das frequências das variáveis categóricas emparelhadas antes e após o tratamento. A regressão linear foi usada para determinar preditores da FE pós tratamento. A sobrevida foi avaliada pela curva de Kaplan Meier com teste de *longrank* para comparação entre os grupos. Foi considerado como estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

4.5 DESENHO DO ESTUDO

Figura 2 Fluxograma do estudo

1920 pacientes



5 RESULTADOS

5.1 EXCLUSÕES

Foram excluídos 1822 (95%) pacientes de uma lista inicial de 1920. As exclusões deveram-se a questões técnicas em 736 (41%) casos, em 1025 (56%) a critérios clínicos e em 61 (3%) ao fato de que os pacientes não fizeram ECO controle. Dos critérios clínicos definidos para exclusão, a principal condição clínica responsável pelas exclusões foi DRC estadios 4 ou 5, que acometeu 228 (22%) dos pacientes, seguida de diabetes em uso de insulina em 161 (16%) e DAC, presente em 114 pacientes (11%). Sessenta e um pacientes, ou 3% de todas as exclusões, foi pelo fato do paciente não ter ECO controle. Finalmente, foram estudados 98 pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 Causas de exclusão de pacientes para análise

Casos excluídos	n= 1822
1. Questões técnicas, n (%)	736 (41%)
2. Não tem ECO controle, n (%)	61 (3%)
3. Critérios clínicos de exclusão, n (%)	1025 (56%)
<input type="checkbox"/> Doença renal crônica estádios 4 ou 5	228 (22%)
<input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus em uso de insulina	161 (16%)
<input type="checkbox"/> Doença arterial obstrutiva coronariana	114 (11%)
<input type="checkbox"/> Uso de carvedilol fora dos critérios de inclusão	94 (9%)
<input type="checkbox"/> Hipertensão arterial secundária	80 (8%)
<input type="checkbox"/> Disfunção cardíaca diastólica	59 (6%)
<input type="checkbox"/> Dispositivos elétricos cardíacos	50 (5%)
<input type="checkbox"/> Obesidade grau 3 (IMC>40)	50 (5%)
<input type="checkbox"/> Transplante de órgãos	41 (4%)
<input type="checkbox"/> Defeitos anatômicos congênitos ou adquiridos	39 (4%)
<input type="checkbox"/> Valvopatias primárias	33 (3%)
<input type="checkbox"/> Cardiopatia chagásica	30 (3%)
<input type="checkbox"/> Outras	46 (4%)

5.2 DESCRIÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA TOTAL

Da amostra estudada 60% era do sexo masculino, metade dos pacientes tinham menos de 55 anos; predominou a cor branca. O tabagismo foi declarado por 18% dos pacientes. Sete pacientes (8%) apresentaram efeitos colaterais, sendo a disfunção erétil a queixa mais frequente. Vinte e quatro (28%) pacientes tinham diabetes (Tabela 3).

Tabela 3 Características demográficas e clínicas da amostra

Variáveis	n (%) ou mediana (percentis 25-75)
Sexo masculino	59 (60%)

Etnia	
Branca	64 (64%)
Negra e parda	34 (35%)
Idade	55 (47-59)
DM	24 (28%)
Tabagismo	18 (18%)
Efeitos colaterais	7 (8%)
Disfunção erétil	2 (30%)
Broncoconstricção	1 (14%)
Claudicação MMII	1 (14%)
Dispneia	1 (14%)
Hipotensão	1 (14%)
Tonturas	1 (14%)

MMII, membros inferiores

Apenas metade dos pacientes avaliados encontrava-se com PA menor que 140/90 mmHg. A FC era igual ou superior a 80 bpm na metade deles. Em relação ao perfil lipídico, a maioria apresentava LDL colesterol fora da meta, enquanto metade apresentava HDL colesterol em valores desejáveis. A creatinina era normal na maioria dos pacientes, e setenta e cinco por cento tinha clearance de creatinina estimado maior que 60 ml/min. Metade deles apresentava glicemia de jejum normal e metade tinha sobrepeso ou obesidade (Tabela 4).

Tabela 4 Dados antropométricos, hemodinâmicos e bioquímicos no pré tratamento

Variável	Mediana (percentis 25 e 75)
IMC, kg/m ²	28 (25-33)
PAS, mmHg	140 (130-160)
PAD, mmHg	90 (80-100)
PAM, mmHg	110 (96-120)
FC, bpm	80 (66-94)
Hemoglobina, mg/dL	14 (13-15)
Hematócrito, %	43 (40-46)
Colesterol-T, mg/dL	193 (172-235)
HDL-col, mg/dL	43 (34-52)
LDL-col, mg/dL	123 (98-140)
Triglicérides, mg/dL	121 (86-194)

Glicose, mg/dL	100 (94-118)
Creatinina, mg/dL	1,1 (0,9-1,3)
Clearence creatinina estimado, ml/min	77 (62,5-93)
K ⁺ , mEq/L	4,3 (3,9-4,7)

IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; K⁺, potássio sérico

A mediana e percentis (25 e 75) do tempo de uso do carvedilol até a realização do segundo ecocardiograma foram de 921 (485-1479) dias, ou seja, mediana foi de aproximadamente 2,5 anos. O tempo de uso não demonstrou influência estatisticamente significativa na melhora da FE ($p=0,795$), de acordo com o teste de Mann Whitney, para amostras independentes. Expressa em mg/dia, a mediana e seus percentis (25 e 75) da dose utilizada de carvedilol foram 50 (25-50). Em relação aos outros medicamentos, todos os pacientes exceto um, usavam inibidor do SRAA, predominando a prescrição de enalapril para 53 (55%) dos pacientes. Definido dose alvo diária como ≥ 20 mg para o enalapril, 50 mg para o losartan e 150 mg para captopril, três quartos dos pacientes usavam doses otimizadas de enalapril ou losartan, enquanto apenas 25% dos pacientes tratados com captopril usaram dose alvo; de acordo como este do qui-quadrado não houve associação entre usar doses ótimas desses medicamentos e atingir melhora na FE ($p=0,571$). Todos recebiam um ou mais diuréticos, sendo a espironolactona usada por 43 (44%) pacientes. As estatinas estavam prescritas para 28 (28%) dos pacientes, com predomínio da sinvastatina (60% dos pacientes). Dos 24 diabéticos, 18 usavam medicamentos orais, três quartos usavam a metformina podendo haver associação dos antidiabéticos. Menos que 1/3 usava digoxina e 5 % usava amiodarona, havendo concomitância das duas medicações em 3 pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 Frequência do uso de medicamentos anti-hipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos e para IC, e doses dos inibidores do SRAA*

Medicamentos	n= 98	Doses em mg/dia, mediana (percentis 25 e 75)
Diuréticos	97 (100%)	
Espironolactona	43 (44%)	
Tiazídicos	41 (42%)	
Furosemda	39 (40%)	

Inibidores do eixo SRAA*	97 (100%)	
Enalapril	53 (55%)	30 (20-40)
Losartana	24 (25%)	100 (50-100)
Captopril	19 (19%)	75 (25-150)
Valsartana	1 (1%)	
Digoxina	29 (29%)	
Estatinas	28 (28%)	
Sinvastatina	17 (61%)	
Atorvastatina	11(39%)	
Antidiabéticos	19 (19%)	
Metformina	14 (74%)	
Glicazidas	5 (26%)	

*SRAA, sistema renina-angiotnesina-aldosterona.

Tomando como parâmetros normais os descritos pela ASE ⁵⁵ (pag. 46), observamos que em relação aos dados ecocardiográficos no pré-tratamento com carvedilol, a espessura do septo e da parede posterior do VE estava aumentada em pelo menos a metade e o índice de massa cardíaca estava aumentado em 75% dos pacientes. A ERP estava aumentada em até 25% dos pacientes. O átrio esquerdo estava acima dos parâmetros normais em 75% dos casos. O DDFVE estava aumentado em 50% dos pacientes e o DSFVE em dois terços deles (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis ecocardiográficas no pré-tratamento

Variáveis	Mediana e percentis (25-75)
Átrio esquerdo, mm	43 (40-49)
DSFVE, mm	53 (44-58)
DDFVE, mm	62 (56-68)
Seio aórtico, mm	33 (30-35)
Espessura de septo interventricular, mm	10 (9-12)
Espessura de parede posterior de VE, mm	10 (9-11)
CI, g/m ²	146 (115-200)
ERPP	0,32 (0,28-0,37)
FE, %	36 (29-44)

DSFVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (VE); DDFVE, diâmetro diastólico final do VE; PP, espessura da parede posterior do VE; CI, índice de massa cardíaca; ERP, espessura relativa de parede posterior de VE; FE, fração de ejeção de VE.

5.3 COMPARAÇÃO CLÍNICA E BIOQUÍMICA PRÉ E PÓS-TRATAMENTO

5.3.1 Características clínicas, antropométricas e bioquímicas

O número de pacientes tabagistas na avaliação antes e após o tratamento com carvedilol foi semelhante. O número de diabéticos aumentou 13%, subindo de 24 para 27 pacientes, mas sem significância estatística.

Não houve alterações nos níveis do colesterol e frações, tampouco dos triglicerídeos após o tratamento. A creatinina, a hemoglobina e o hematócrito foram semelhantes no pré- e após o tratamento (Tabela 7).

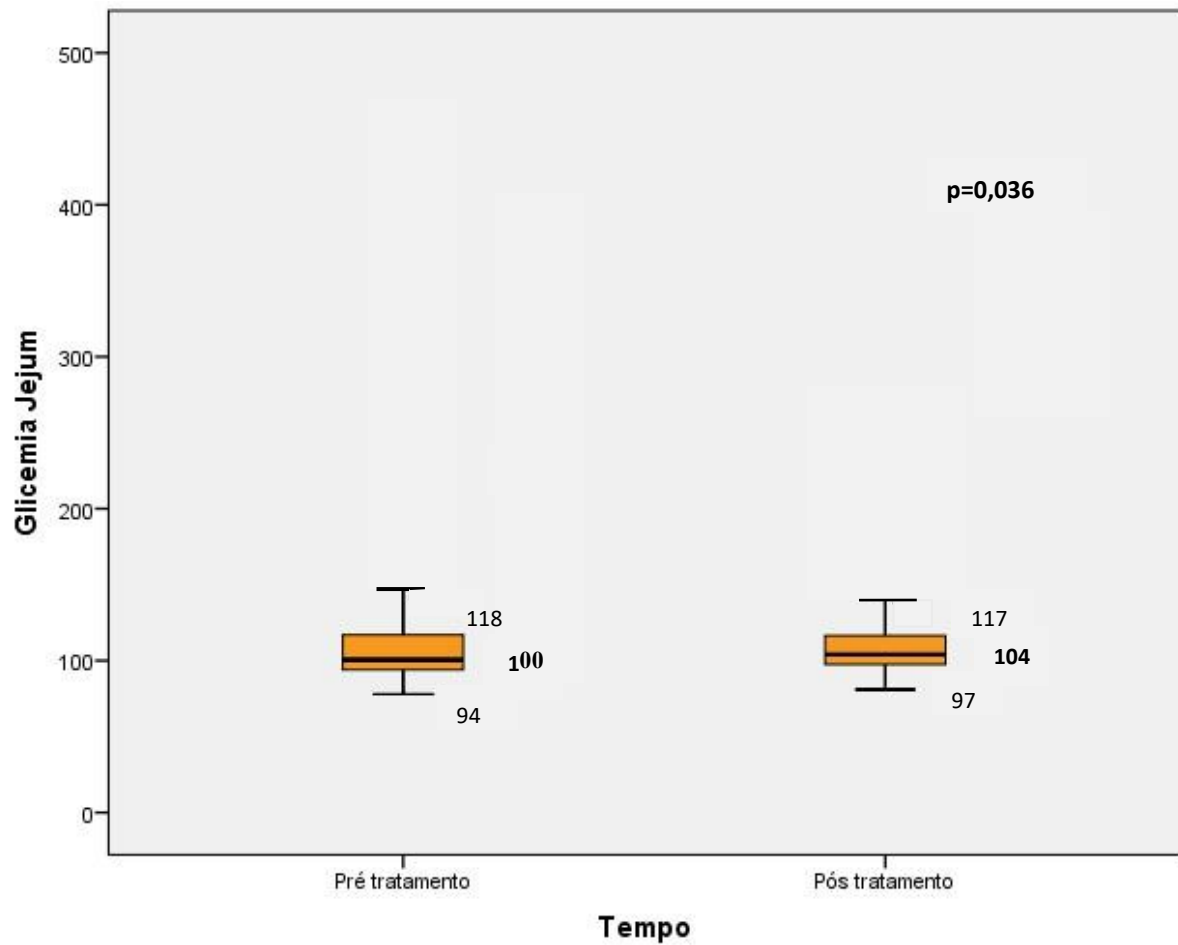
Tabela 7 Comparações entre variáveis clínicas, hemodinâmicas, antropométricas e bioquímicas antes e após o tratamento

Características	Pré-tratamento n (%) ou mediana e percentis (25-75)	Pós-tratamento n (%) ou mediana e percentis (25-75)	p
DM	24 (24%)	27 (27%)	0,250
Tabagismo	18 (18%)	17 (17%)	1,000
Hemoglobina, mg/dL	14 (13-15)	14 (13-15)	0,051
Hematócrito, %	43 (40-46)	43 (40-45)	0,681
Colesterol-total, mg/dL	193 (172-235)	183 (158-219)	0,085
HDL-col, mg/dL	43 (34-52)	45 (36-56)	0,256
LDL-col, mg/dL	123 (98-140)	113 (86-137)	0,123
Triglicérides, mg/dL	121 (86-194)	115 (85-176)	0,928
Creatinina, mg/dL	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,3)	0,588
K ⁺ , mEq/L	4,3 (3,9-4,7)	4,3 (4-4,6)	0,418

DM, diabetes mellitus;; HDL-col, colesterol-HDL; LDL-col, colesterol-LDL; K, potássio sérico

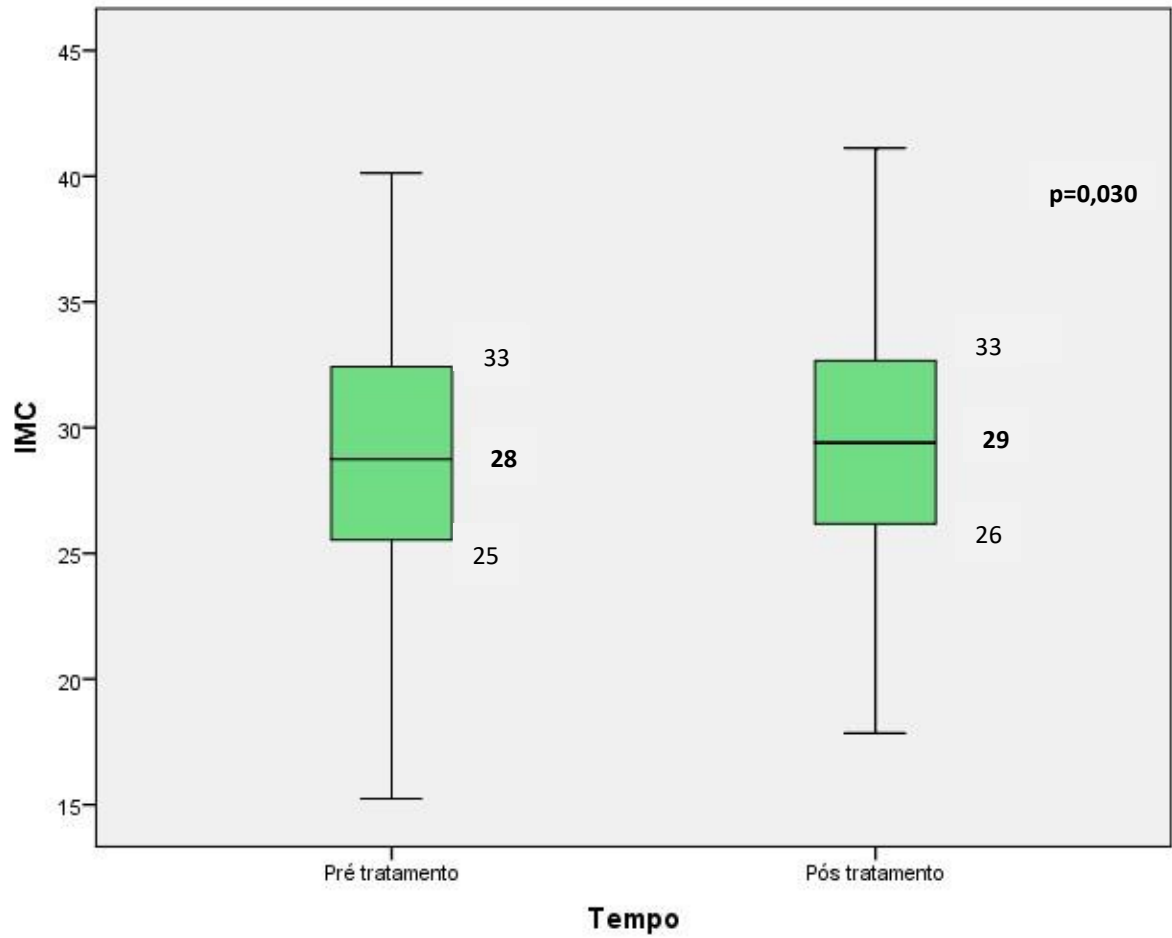
Houve aumento significativo da glicemia de jejum após o tratamento com carvedilol, embora o número de diabéticos não tenha apresentado diferença do ponto de vista estatístico (Figura 3).

Figura 3 Comparação entre as glicemias de jejum pré e pós tratamento



O índice de massa corpórea também sofreu aumento estatisticamente significativo em relação a antes do tratamento, embora a diferença numérica tenha sido sutil (Figura 4).

Figura 4 - Comparação dos índices de massa corpórea pré e pós tratamento

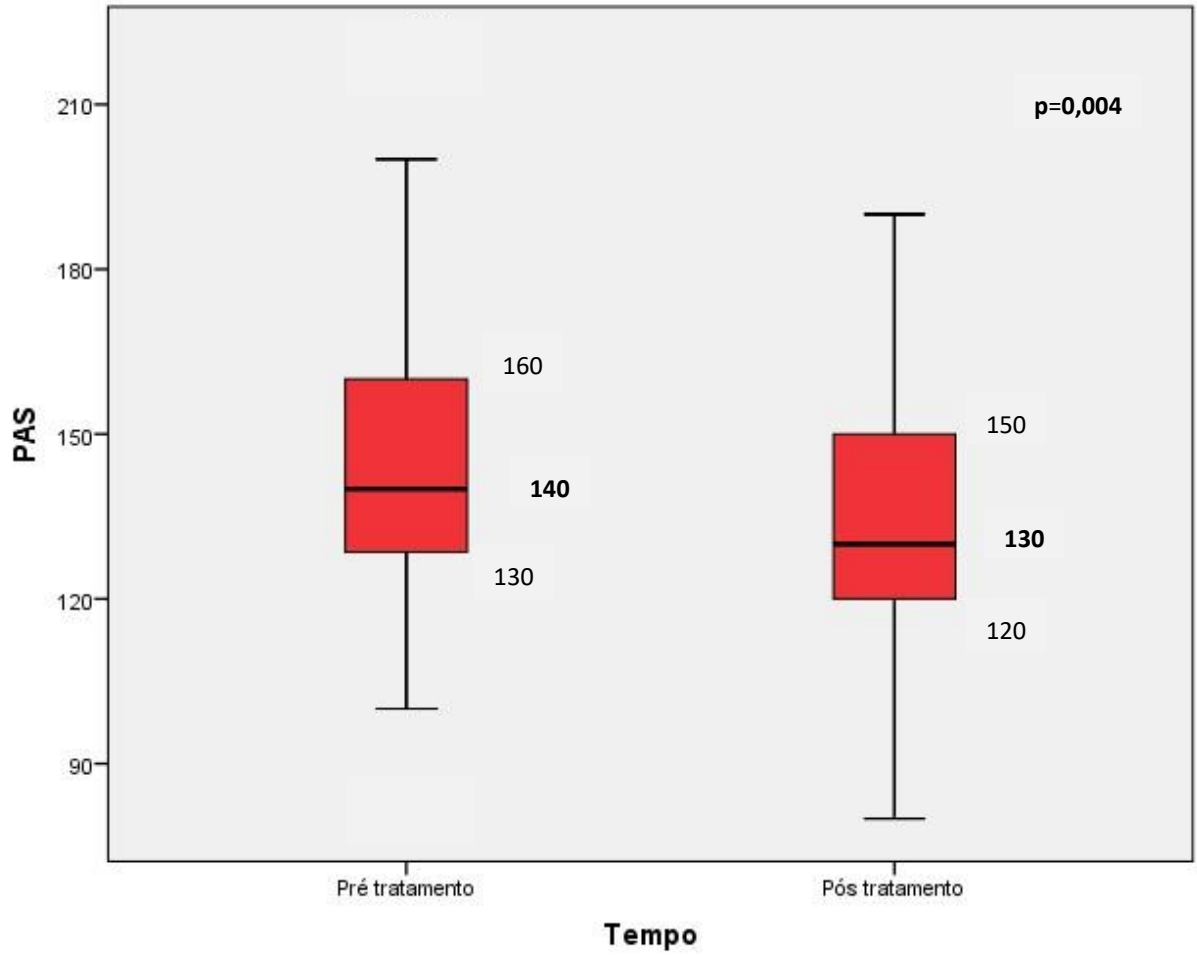


IMC, índice de massa corpórea

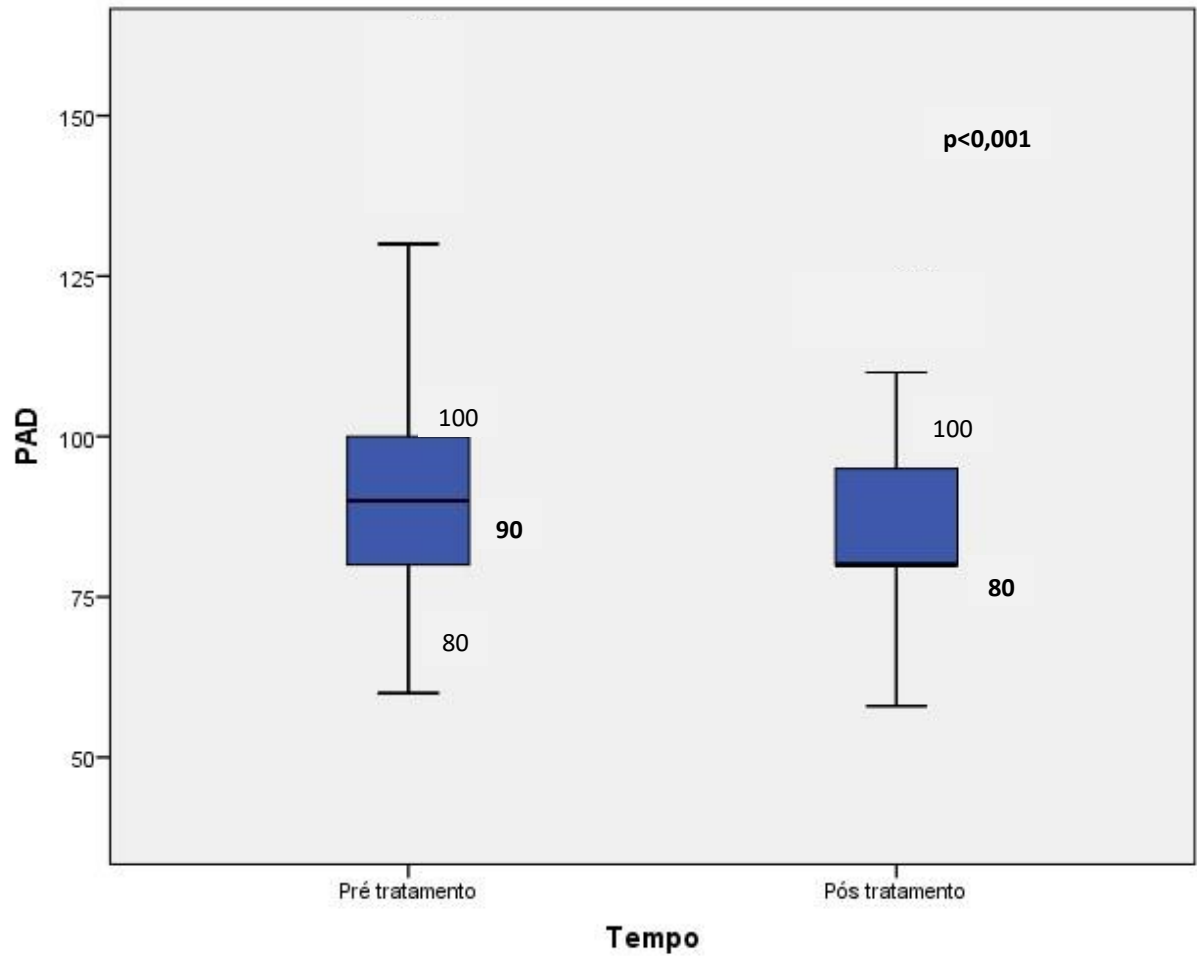
5.3.2 Características hemodinâmicas

As pressões arterial sistólica, diastólica e média bem como a frequência cardíaca reduziram significativamente após o tratamento com o carvedilol (Figuras 5, 6, 7 e 8).

Figura 5 Comparação das pressões arteriais sistólicas antes e após o tratamento



PAS, pressão arterial sistólica

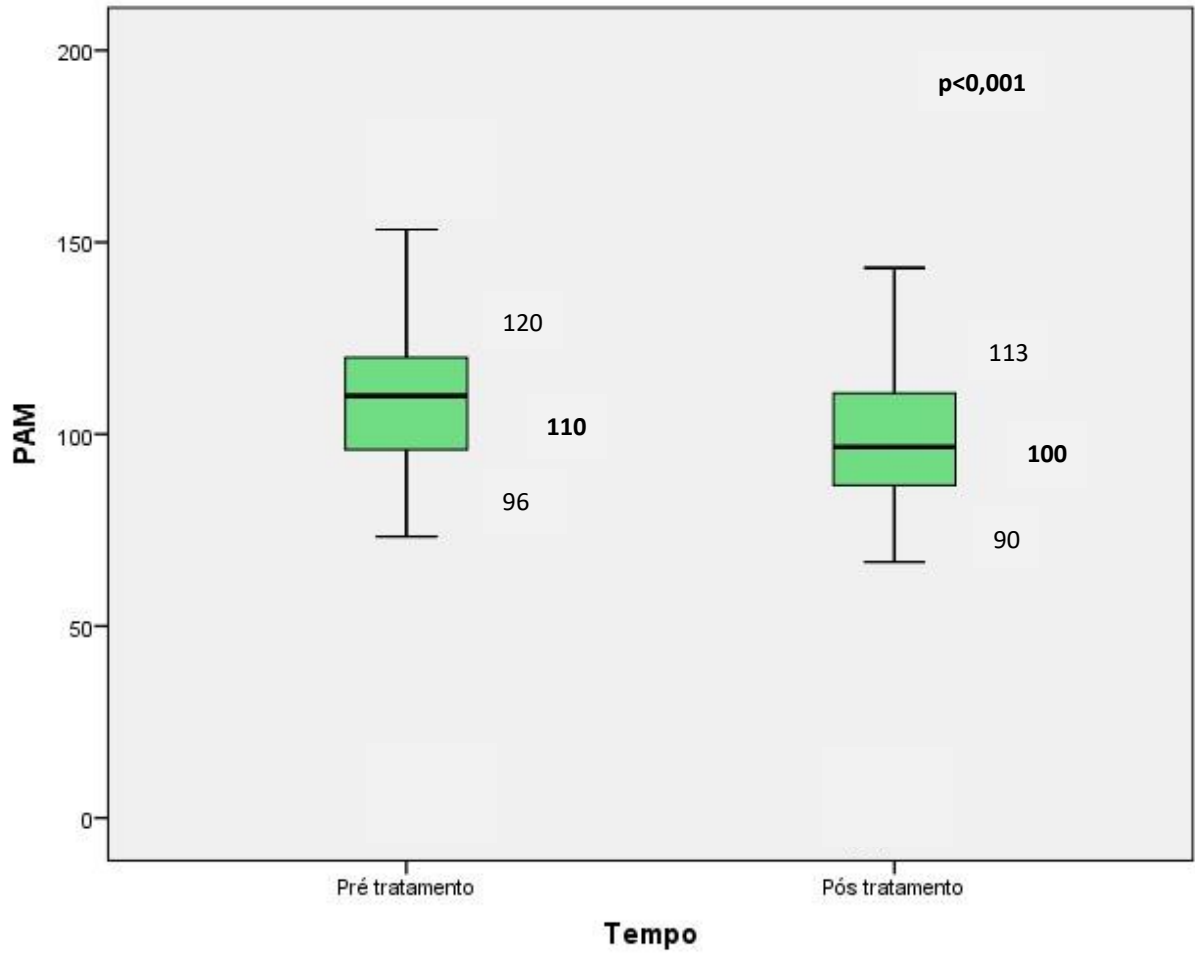
Figura**6** Comparação das pressões arteriais diastólicas antes e após o tratamento

Figura

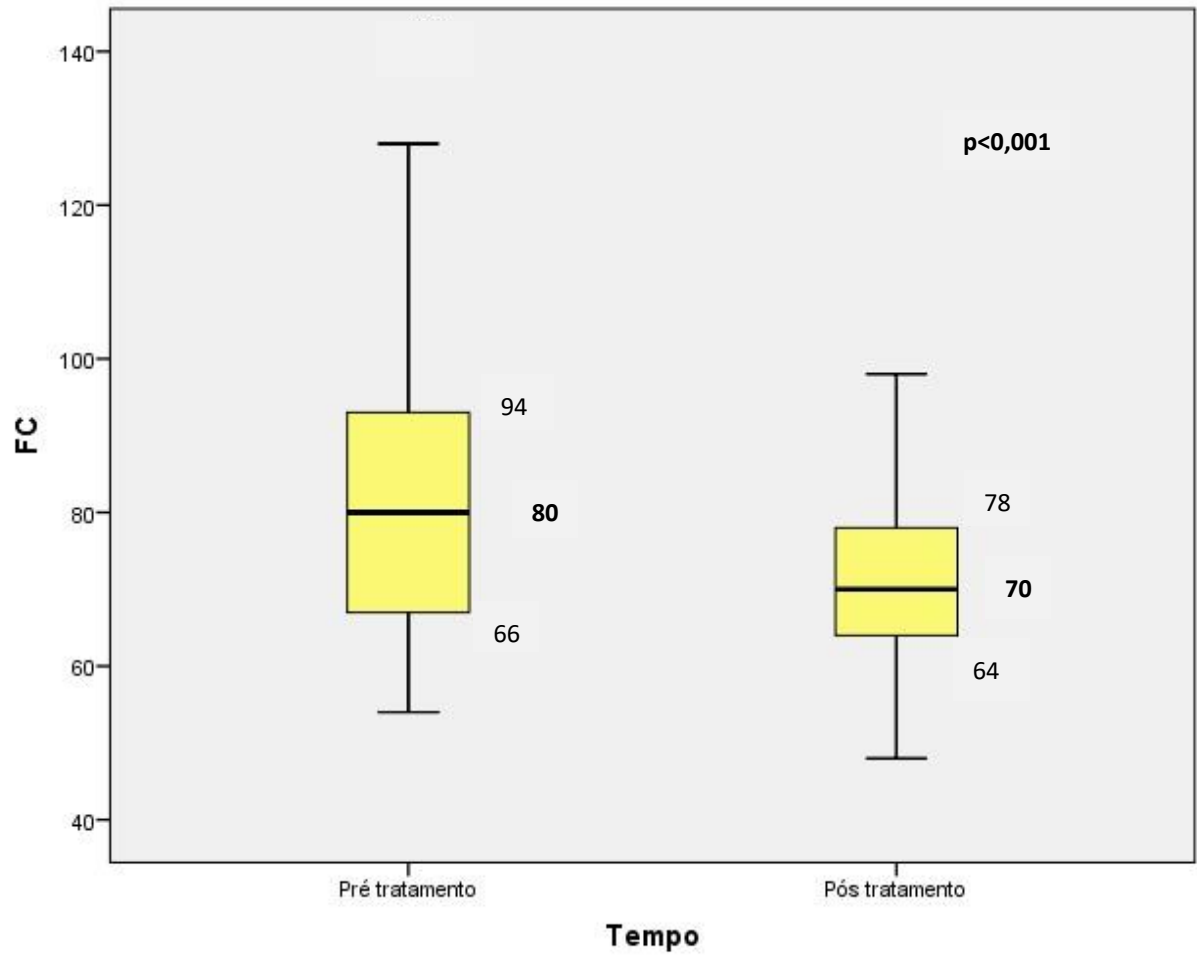
PAD, pressão arterial diastólica

7 Comparação das pressões arteriais médias antes e após o tratamento

Figura



PAM, pressão arterial média

Figura**8** Comparação das frequências cardíacas antes e após o tratamento

Figura

FC, frequência cardíaca

COMPARAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA PRÉ- E PÓS-TRATAMENTO

As espessuras do septo interventricular e da parede posterior de VE não sofreram modificações com o tratamento. O diâmetro do átrio esquerdo também não variou significativamente após uso do carvedilol (Tabela 8). O limite superior da normalidade do diâmetro de átrio esquerdo é de 40 mm para homens e 38 mm para mulheres⁵⁵; os demais valores ecocardiográficos de normalidade adotados foram descritos anteriormente (página 46)

Tabela 8 Comparação entre variáveis ecocardiográficas antes e depois do tratamento

Variável	Pré-tratamento mediana e percentis (25-75)	Pós-tratamento mediana e percentis (25-75)	p
DAE, mm	43 (40-49)	42 (39-48)	0,594
Espessura septo IV, mm	10 (9-12)	10 (9-12)	0,538
PP, mm	10 (9-11)	10 (9-11)	0,591

DAE; diâmetro de átrio esquerdo; PP, espessura da parede posterior do VE

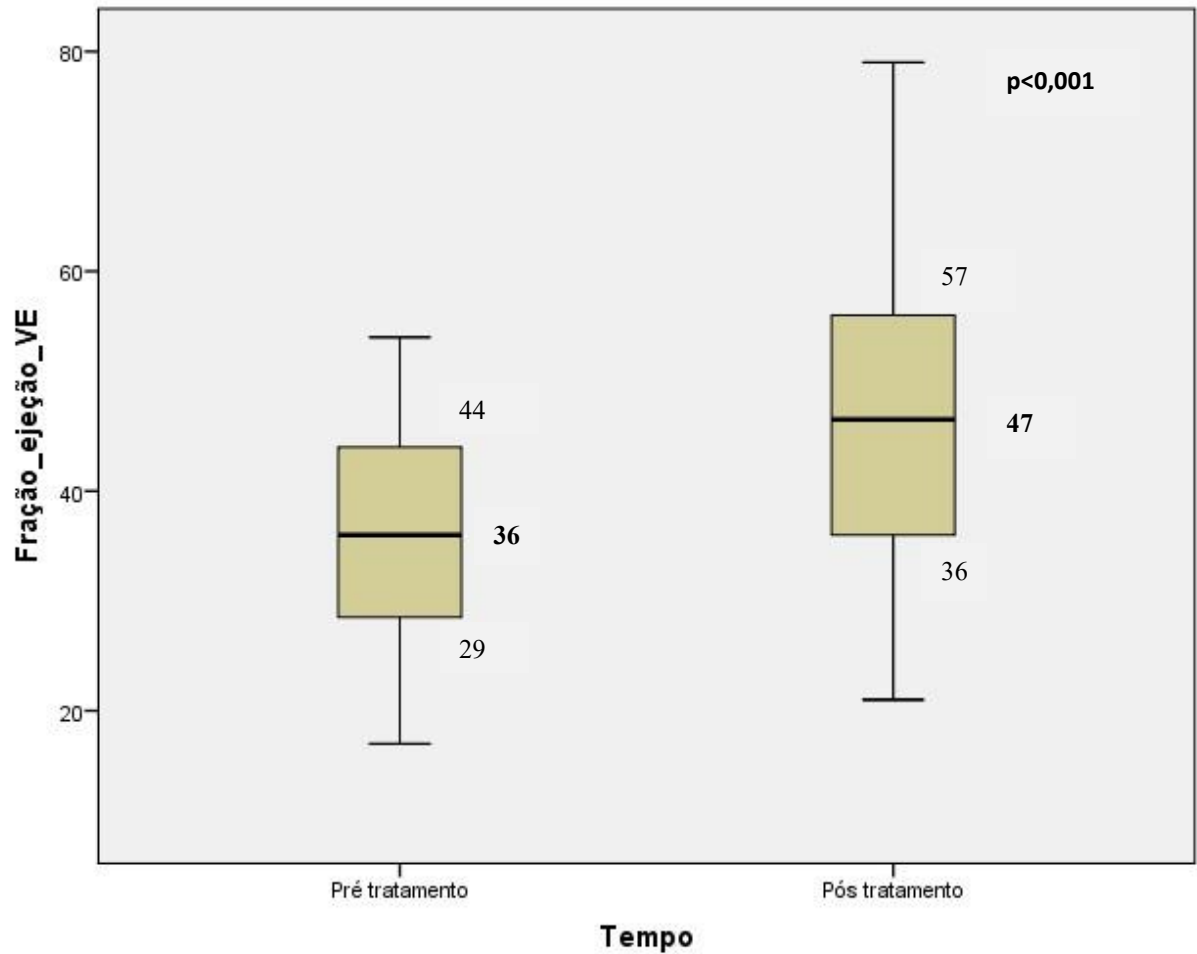
Por outro lado, após o tratamento houve modificações estatisticamente significantes das medidas da FE, raiz da aorta, índice de massa cardíaca, diâmetros diastólico e sistólico finais de VE e da espessura relativa da parede posterior de VE.

5.4.1 Fração de ejeção

Após o tratamento sessenta e oito pacientes, representando 69% da amostra, evoluíram com melhora da FE. Houve aumento significativo da fração de ejeção após tratamento com carvedilol sendo que a mediana da FE aumentou 11 pontos ao final do tratamento (Figura 9). A fração de ejeção adotada como normal nesse estudo era a vigente em 2013, ou seja, $FE \geq 55$ ⁵⁵.

Figura 9 Comparação entre FE pré e pós tratamento

5.4

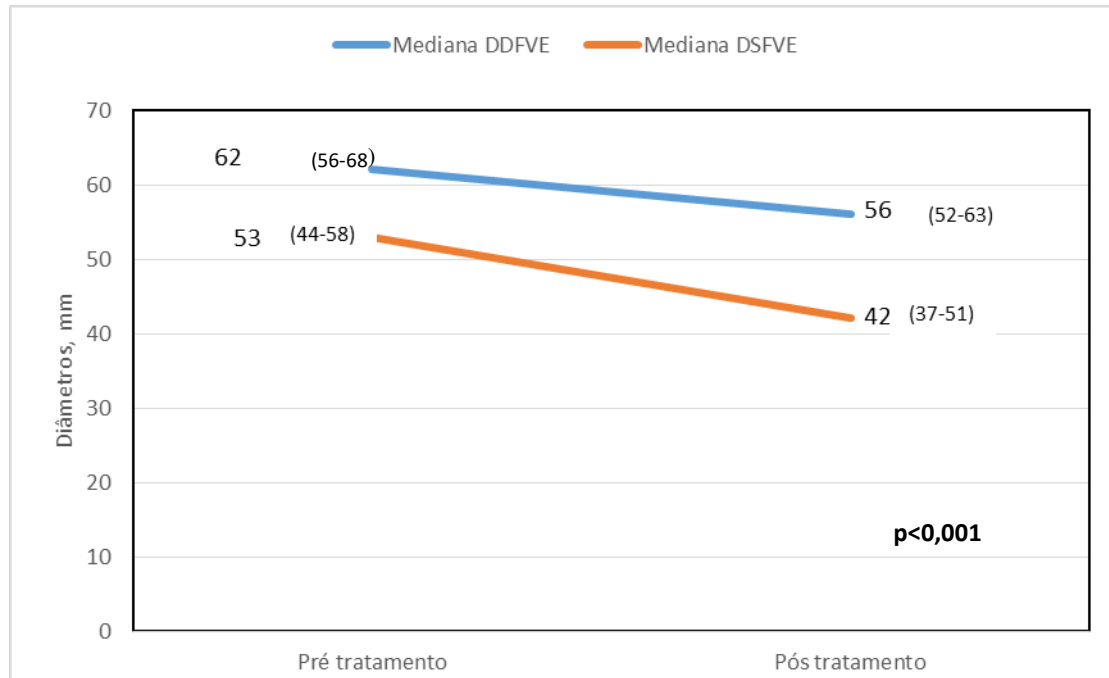


ECO, ecoDopplercardiograma; FE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo; pré, pré-tratamento; pós, pós-tratamento

.2 Diâmetros de VE

Os diâmetros sistólico e diastólico finais de VE também reduziram significativamente com o tratamento. A mediana do DSVE reduziu em 9 mm, passando de 53 mm (44-58) para 42 mm (37-51), enquanto a mediana do DDVE reduziu 6 mm, passando de 62 mm (56-68) para 56 mm (52-63) (Figura 10). A mediana do DSVE não foi normalizada e o DDVE pós tratamento atingiu a normalidade em 25% dos casos, sem categorização por sexo (página 46).

Figura 10 Comparação entre os DDFVE pré e pós tratamento e dos DSFVE pré- e póstratamento



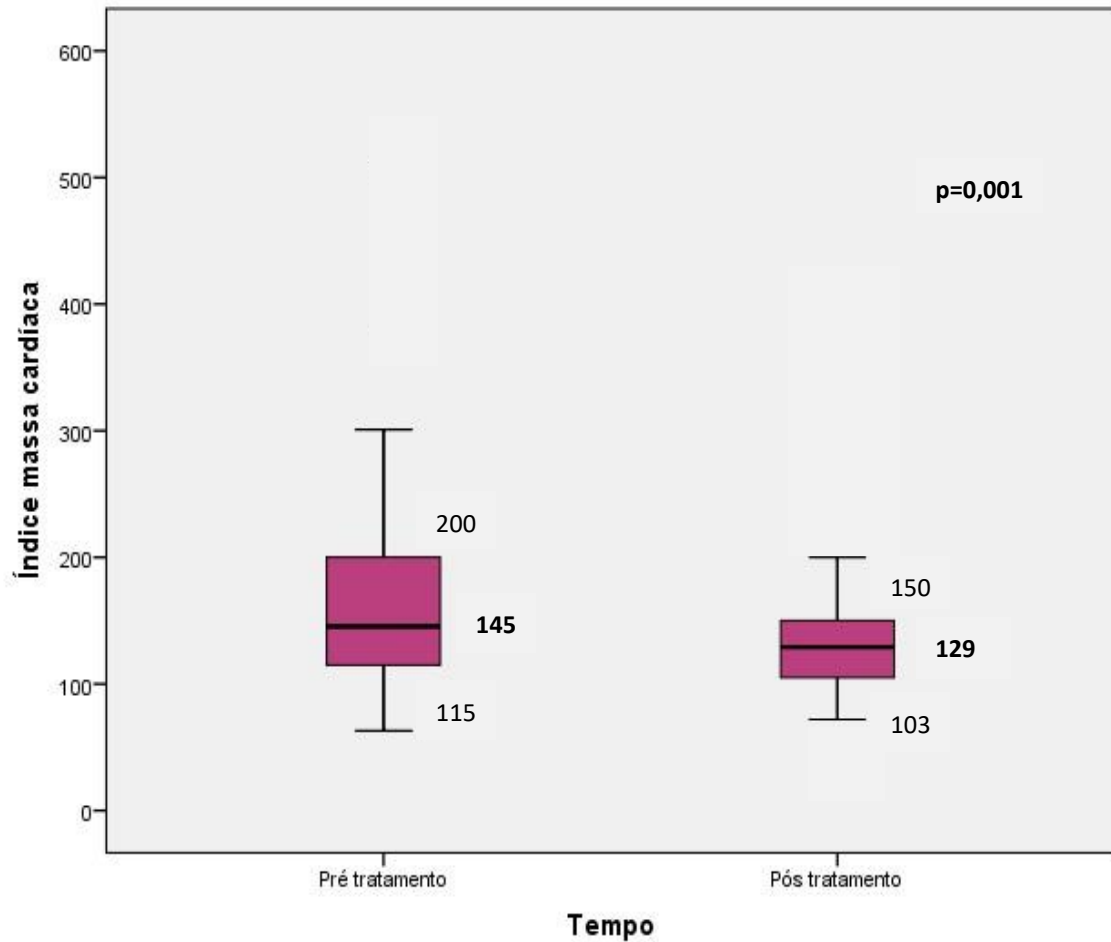
DDFVE, diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo (VE); DSFVE, diâmetro sistólico final de VE

5.4.3 Massa do ventrículo esquerdo

Com o tratamento houve redução significativa do índice de massa de VE (Figura 11). A despeito da melhora, a mediana manteve-se acima do normal (página 46).

Figura 11 Comparação entre os índices de massa cardíaca pré e pós tratamento

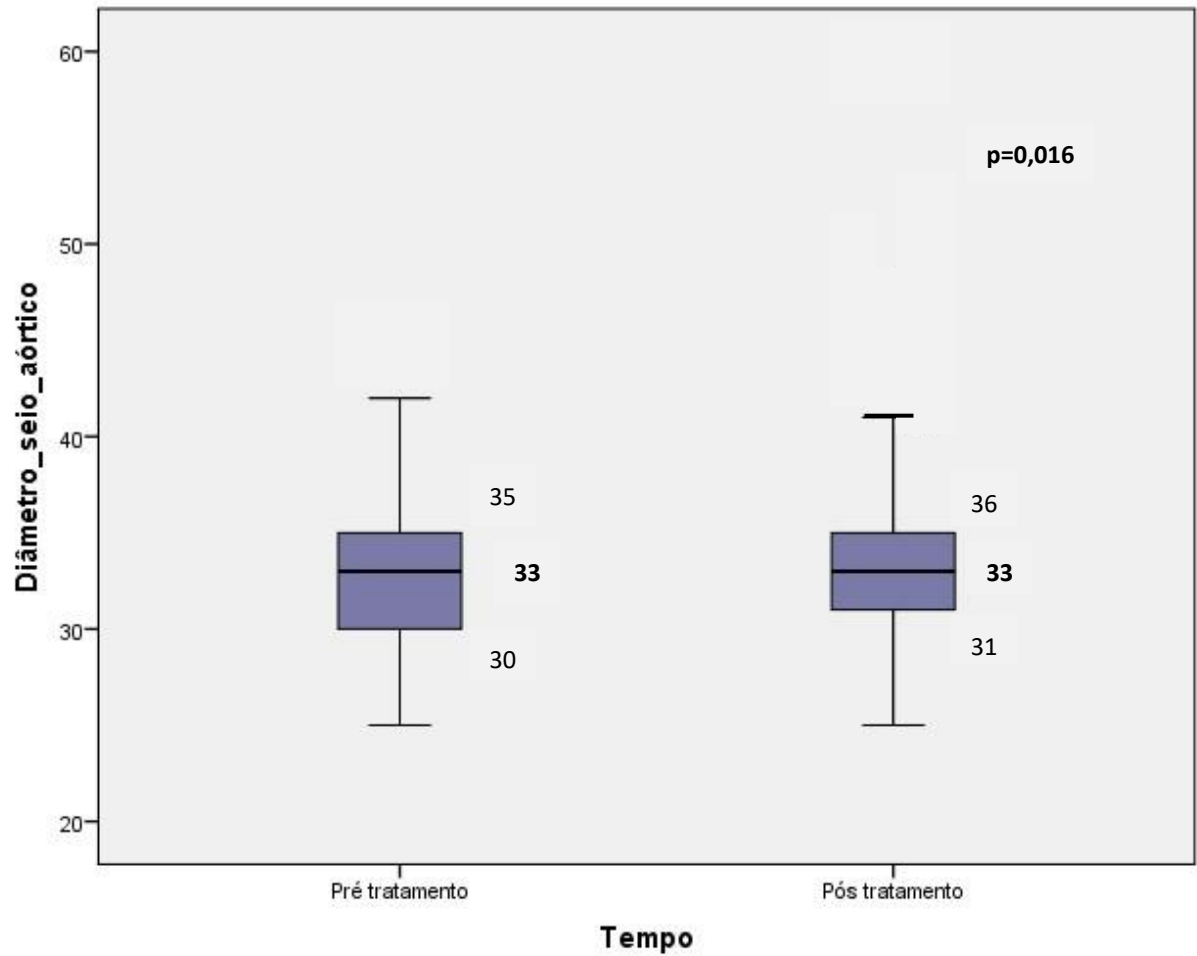
5.4



4 Diâmetro da raiz da aorta

O diâmetro da raiz da aorta aumentou de forma estatisticamente significativa, embora mantivesse valores próximos no pré e pós tratamento (Figura 12). Sem categorização por sexo, metade da amostra manteve o diâmetro de aorta dentro da normalidade (página 46).

Figura 12 Comparação dos diâmetros da raiz de aorta pré e pós tratamento

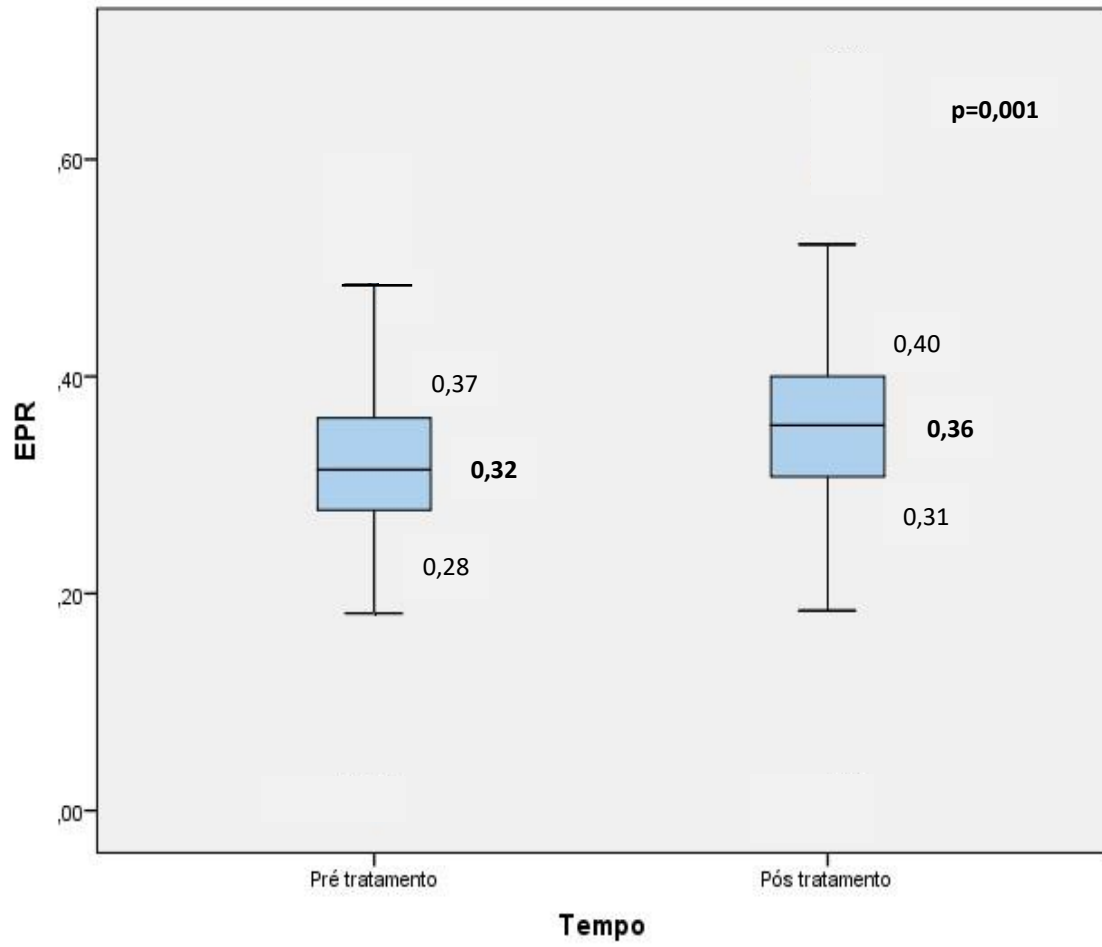


5.4.5 Espessura relativa de parede de VE

A espessura relativa da parede posterior de VE aumentou de forma significativa após o tratamento (Figura 13). Três quartos da amostra permaneceram com a EPR nos limites da normalidade (página 46).

Figura 13 Comparação entre os índices de massa cardíaca pré e pós tratamento

5.4



ERP, espessura relativa de parede posterior de ventrículo esquerdo

5.4.6 Padrões geométricos de VE

Oitenta e dois por cento dos pacientes tinham algum tipo de aumento de VE. O padrão geométrico de hipertrofia excêntrica foi o mais prevalente acometendo mais que dois terços dos pacientes seguido em frequência, pelo padrão normal, depois pela hipertrofia concêntrica e o padrão de remodelamento cardíaco foi a exceção. Categorizando por sexo, observamos que as mulheres apresentavam HVE em 84% dos casos e predominava o padrão excêntrico; entre os homens também predominava a hipertrofia excêntrica, com frequência semelhante a das mulheres. As frequências da forma normal de VE e da HVE concêntrica foram maiores nos homens que nas mulheres, enquanto as mulheres apresentavam maior frequência do RC do que os homens (Tabela 9). As definições dos padrões geométricos de VE encontram-se na página 36.

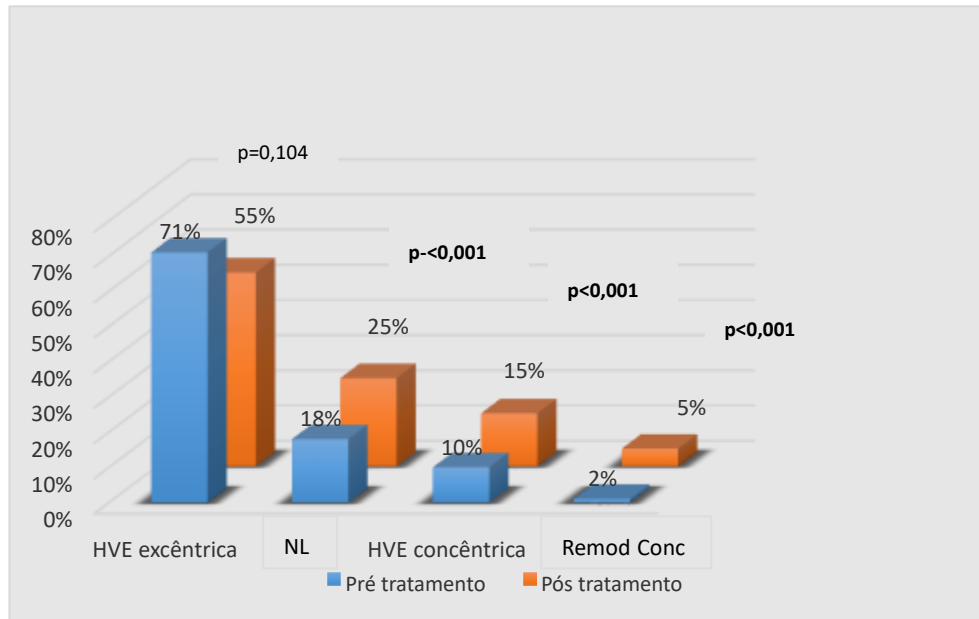
Tabela 9 Comparação da prevalência de padrões geométricos de VE de acordo com o sexo

	Amostra global n (%)	Sexo Masculino n (%)	Sexo Feminino n (%)	p
HVE* excêntrica	57 (70%)	35 (68%)	22 (74%)	0,418
HVE* concêntrica	8 (10%)	5 (10%)	3 (10%)	<0,001
Normal	14 (18%)	10 (20%)	4 (13%)	<0,001
Remodelamento concêntrico	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	<0,001

HVE, hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Comparando os padrões geométricos pré- e pós-tratamento do grupo todo verificamos que houve redução de 10% na frequência da hipertrofia excêntrica de VE, mas essa diminuição não teve significância; enquanto as frequências dos padrões normal, hipertrofia concêntrica e remodelamento concêntrico aumentaram após o uso do carvedilol, determinando diferença significativa em relação às frequências no pré tratamento (Figura 14).

Figura 14 Comparação entre os padrões geométricos de VE pré e pós tratamento



HVE, hipertrofia de ventrículo esquerdo; NL, normal; Remod Conc, remodelamento concêntrico

5.5 COMPARAÇÕES CLÍNICA E BIOQUÍMICA ENTRE O GRUPO QUE MELHOROU VERSUS O GRUPO QUE NÃO MELHOROU A FE

Do total avaliado, 69% da amostra evoluiu com melhora da FE. O grupo que melhorou apresentava maior frequência da raça branca, de DM e de todos os efeitos colaterais. Quanto ao tabagismo, esse hábito era mais frequente no grupo que não teve melhora. Não houve diferença quanto ao sexo nem quanto à idade entre o grupo que teve melhora em relação ao que não obteve melhora da FE (Tabela 10).

Tabela 10 Descrição demográfica e de efeitos colaterais dos grupos que evoluíram com melhora ou não da FE

Variável	Melhora da FE		p
	Sim n=68	Não n=30	
Sexo masculino, n (%)	42 (62%)	17 (57%)	0,222
DM, n (%)	17 (25%)	7 (23%)	<0,001
Etnia branca, n (%)	46 (68%)	18 (60%)	<0,001
Tabagismo, n (%)	12 (18%)	6 (20%)	<0,001
Idade, anos	53 (45-59)	56 (50-59)	0,080

Efeitos colaterais	6 (9%)	1 (3%)	<0,001
- Disfunção erétil	2 (33,0%)	0	<0,001
- Broncoconstricção	1 (17%)	0	<0,001
- Claudicação MMII	1 (17%)	0	<0,001
- Dispneia	1 (17%)	0	<0,001
- Hipotensão	1 (17%)	0	<0,001
- Tonturas	0	1 (100%)	<0,001

DM, diabetes mellitus; MMII, membros inferiores

No pré-tratamento não havia diferença significativa entre o grupo que melhorou a fração de ejeção e aquele que não melhorou, quanto às características antropométricas, hemodinâmicas e bioquímicas (Tabela 11).

Tabela 11 Descrição antropométrica, hemodinâmica e bioquímica dos grupos que evoluíram com melhora ou não da FE, em mediana e percentis (25-75)

Variável	Melhora da fração de ejeção		p
	SIM n=68 (69%)	NÃO n=30 (31%)	
IMC, kg/m ²	28 (26-32)	29 (25-33)	0,508
PAS, mmHg	146 (130-160)	140 (120-160)	0,441
PAD, mmHg	90 (80-100)	90 (80-100)	0,606
PAM, mmHg	110 (93-120)	110 (93-120)	0,946
FC, bpm	80 (68-96)	80 (66-90)	0,582
Hemoglobina, mg/dL	15 (13-16)	14 (13-15)	0,758
Colesterol total, mg/dL	193 (173-221)	206 (171-240)	0,493
HDL-col, mg/dL	41 (33-49)	47 (41-55)	0,108
LDL-col, mg/dL	120 (98-140)	128 (97-147)	0,626
Triglicérides, mg/dL	118 (84-192)	115 (85-215)	0,764
Glicose, mg/dL	101 (94-118)	100 (94-117)	0,772
Creatinina, mg/dL	1,1 (1-1,3)	1,0 (0,9-1,2)	0,296

IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; K⁺, potássio sérico

Quanto ao uso dos principais fármacos, o grupo que evoluiu com melhora da FE apresentava frequência do uso de atorvastatina maior que o grupo que não teve melhora. A frequência do uso de sinvastatina foi maior no grupo que não teve melhora da FE em

comparação com o grupo que apresentou melhora. O uso do uso de hipoglicemiantes orais e especificamente da metformina tinha frequência maior no grupo que obteve melhora da FE que o grupo que não obteve melhora. A frequência do uso do captopril era maior no grupo que melhorou sua FE, o mesmo ocorria com a frequência do uso da losartana. A digoxina foi usada com maior frequência no grupo que não obteve melhora da FE. O uso de amiodarona foi mais frequente no grupo que teve melhora da FE (Tabela 12).

Tabela 12 Medicamentos usados pelo grupo com melhora versus grupo não melhora da FE do VE, em n (%) ou mediana (percentis 25-75)

Medicamentos	Melhora da FE		p
	Sim n=68	Não n=30	
Diuréticos	67 (100%)	30 (100%)	
Espironolactona	29 (43%)	14 (47%)	0,001
Tiazídicos	31 (46%)	10 (33%)	<0,001
Furosemida	26 (39%)	14 (47%)	<0,001
Inibidores do eixo renina-angiotensinaaldosterona	68 (100%)	29 (97%)	<0,001
Enalapril	37 (54%)	16 (55%)	0,054
Losartana	16 (24%)	8 (28%)	<0,001
Captopril	14 (21%)	5 (17%)	<0,001
Valsartana	1 (1%)	0	<0,001
Digoxina	21 (31%)	12 (40%)	<0,001
Estatinas	18 (26%)	9 (33%)	<0,001
Sinvastatina	9 (50%)	2 (22%)	<0,001
Atorvastatina	9 (50%)	7 (78%)	<0,001
Antidiabéticos	15 (22%)	4 (13%)	0,001
Metformina	12 (80%)	2 (50%)	<0,001
Glicazidas	3 (20%)	2 (50%)	<0,001
Amiodarona	5 (7%)	0	<0,001
Tempo de uso do carvedilol, meses	30 (16-53)	32 (18-44)	0,795
Dose de carvedilol, mg/dia	50 (50-50)	50 (25-50)	0,072

5.6 COMPARAÇÃO DOS DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS PRÉ-TRATAMENTO ENTRE GRUPO COM MELHORA VERSUS GRUPO SEM MELHORA DA FE

Não havia diferença significativa pré-tratamento entre os grupos melhora versus não melhora da FE, nos diâmetros da raiz de aorta, do átrio esquerdo e do VE, tanto no final da sístole quanto da diástole. As espessuras do septo interventricular e da PP eram similares, assim como também eram semelhantes o índice de massa cardíaca e a ERP (Tabela 13).

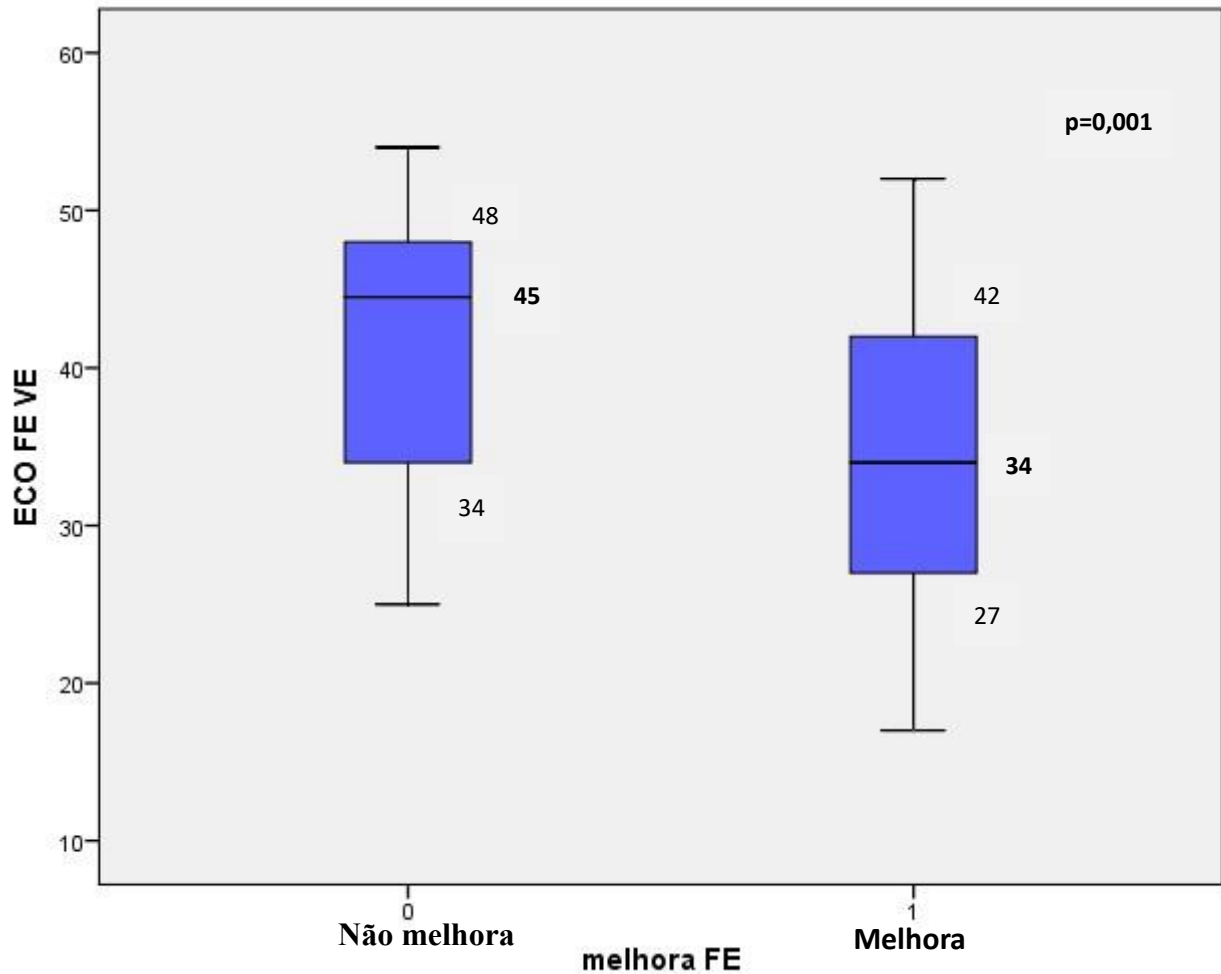
Tabela 13 Variáveis ecocardiográficas antes do tratamento (mediana e percentis 25-75)

Variáveis	Melhora n=68	Não melhora n=30	p
DSFVE, mm	53 (45-59)	46 (40-58)	0,162
DDFVE, mm	63 (58-69)	60 (54-67)	0,127
Aorta, mm	33 (30-35)	33 (30-35)	0,891
Átrio esquerdo, mm	44 (40-51)	42 (37-44)	0,052
Espessura de septo, mm	11 (9-12)	10 (8-11)	0,051
Espessura de parede, mm	10 (9-11)	10 (8-11)	0,143
CI, g/m ²	153 (125-200)	135 (100-160)	0,065
ERP	0,32 (0,27-0,38)	0,31 (0,28-0,35)	0,440

DSFVE, diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo (VE); DDFVE, diâmetro diastólico final de VE; CI, índice de massa cardíaca; ERP, espessura relativa de parede posterior de VE.

Os grupos apresentavam diferenças significantes entre si antes do tratamento, apenas quanto à fração de ejeção (Figura 15).

Figura 15 Comparação das frações de ejeção pré-tratamento entre o grupo que melhorou a FE e o que não melhorou



Categorizando a FE em dois grupos, um com FE pré tratamento menor que 40 e outro com FE maior que 40, através do teste do qui-quadrado detecta-se há diferença estatisticamente significativa quanto a alcançar o benefício de melhorar a fração de ejeção com o tratamento ($p=0,04$). O grupo com fração de ejeção mais baixa apresentou 2,7 (IC=1,1306,659) vezes mais chance de melhorar do que o grupo com FE de base mais elevada.

Na fase pré-tratamento não havia diferença na frequência do padrão HVE excêntrica entre o grupo que melhorou FE e o que não melhorou. Por outro lado, havia diferença entre o grupo que melhorou versus o grupo que não melhorou a FE quanto à frequência dos padrões geométricos normal, RC e HVE concêntrica, sendo que os dois primeiros eram mais frequentes no grupo que não melhorou e o padrão de HVE concêntrica era mais frequente no grupo que melhorou a FE (Tabela 14).

Tabela 14 Comparação dos padrões geométricos de VE pré-tratamento entre o grupo que atingiu melhora da FE após o tratamento versus o grupo que não melhorou

Padrão geométrico VE	Grupo Melhora FE	Grupo Não Melhora FE	p
Hipertrofia excêntrica	42 (75%)	15 (60%)	1
Normal	7 (12%)	7 (28%)	<0,001
Hipertrofia concêntrica	6 (11%)	2 (8%)	<0,001
Remodelamento concêntrico	1 (2%)	1 (4%)	<0,001

5.7 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS E FATORES PREDITORES

5.7.1 Análise da FC após a adição do carvedilol

A comparação da FC atingida pelos pacientes em uso de amiodarona e/ou digitálico versus aqueles que não usavam, após a adição do carvedilol ao esquema terapêutico não demonstrou diferença estatística de acordo com a análise de Mann-Whitney para amostras independentes ($p=0,594$).

5.7.2 Análise de sobrevida

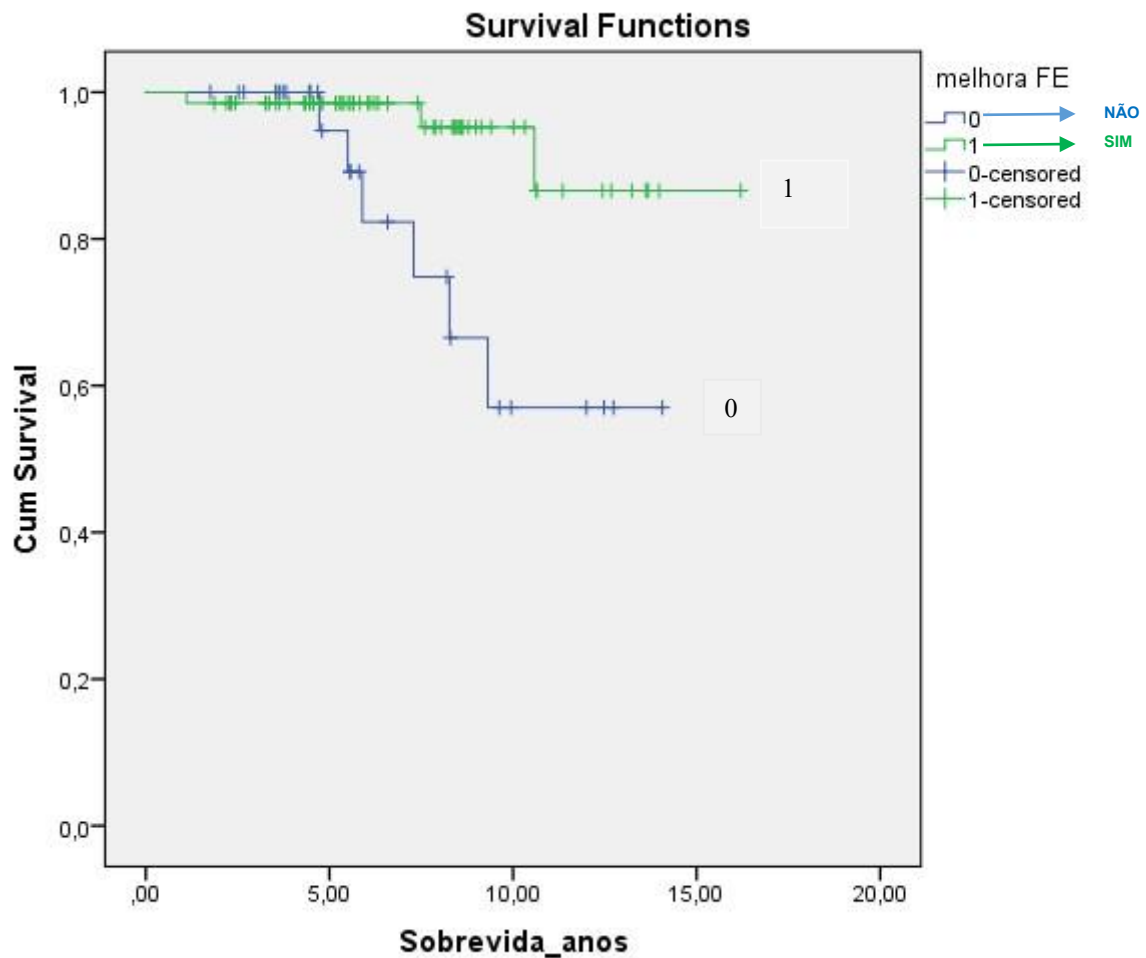
A mediana do tempo de acompanhamento dos pacientes desde que iniciaram o carvedilol foi de 6 anos. O tempo mínimo de acompanhamento foi de 1 ano e o máximo foi de 16 anos, cessando o acompanhamento por óbito ou na data de 31/07/2015, prazo que determinamos para a nossa observação da sobrevida. Durante o período estudado houve 9 óbitos, seis dos quais foram de pacientes que não melhoraram sua fração de ejeção. Estatisticamente houve associação entre a melhora na FE e uma melhor sobrevida, como verificado pelo teste exato de Fisher. Pacientes que não obtiveram aumento da FE apresentaram risco relativo de óbito quase 6 vezes maior que os pacientes que aumentaram o desempenho sistólico do VE (Tabela 15).

Tabela 15 Associação entre atingir melhora da FE e sobrevida

Variável	p	RR	Intervalo de confiança
Melhora FE	0,022	5,7	1,3 - 25

A comparação da sobrevida entre o grupo que melhorou sua FE e o grupo que não melhorou mostra diferença significativa de acordo com a análise de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier, com o teste estatístico *logrank* (Figura 16).

Figura 16 Sobrevida de acordo com melhora funcional de VE



A anemia, definida aqui como o valor de hemoglobina sérica inferior ao primeiro quintil da amostra ($Hb < 13$ g/L) não se associou a óbito; o gênero, a presença de DM, a etnia e o tabagismo também não se relacionaram a óbito, de acordo com o teste do qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, quando indicados (Tabela 16).

Tabela 16 Associação entre variáveis categóricas da amostra total e óbito

Variável	p
Anemia	1
Sexo	1
Diabetes Mellitus	0,684
Tabagismo	0,605
Etnia	0,269

5.7.3 Associações entre FE atingida e variáveis ecocardiográficas e bioquímicas pré tratamento

Houve correlação negativa entre o DD pré tratamento e a FE atingida após o tratamento ($p=0,041$, $R= - 0,211$); por outro lado, a FE pós tratamento teve correlação positiva com a FE pré tratamento ($p=0,006$, $R=0,280$) e com a creatinina pré tratamento ($p=0,04$, $R=0,306$).

Reduzir o DD com o tratamento foi associado (χ^2) à obtenção de melhora na FE ($p<0,001$). A redução do DS também se associou à melhora da FE ($p=0,001$).

5.7.4 Fatores preditores da FE atingida pós tratamento

Em análise por regressão linear selecionamos como fatores preditores independentes as variáveis pré tratamento que apresentaram associação com a FE pós tratamento, ou seja, os valores pré tratamento da FE, da creatinina sérica e dos diâmetros diastólico e sistólico de VE; como variável dependente utilizamos FE pós tratamento. Os resultados dessa análise foram: as variáveis preditoras são mantidas mas elas contribuem em torno de 13% para a determinação da FE pós tratamento ($p=0,006$, $R^2_{\text{ajust}}=0,126$, coeficiente da constante $\square\square\square\square\square\square\square\square\square$

5.8 INVESTIGAÇÃO DE DAC

Em relação à DAC, a maioria dos pacientes realizou algum exame para investigação; daqueles que fizeram essa investigação, três quartos foram submetidos à cintilografia miocárdica e a metade fez cateterismo cardíaco. Havia pacientes que se submeteram aos dois exames (Tabela 17).

Tabela 17 Investigação de doença arterial coronariana

Investigação de DAC	n (%)	Resultados positivos n (%)
Investigação de DAC	69 (70%)	9 (13%)
Cateterismo cardíaco	36 (55%)	0
Cintilografia miocárdica	52 (75%)	9 (17%)

DAC, doença arterial coronariana

Quase um terço dos pacientes investigados para DAC fizeram os dois exames; desses pacientes, mais que um terço teve a cintilografia sugestiva de DAC, mas em nenhum deles o cateterismo confirmou DAC (Tabela 18).

Tabela 18 Concordância entre resultados de cintilografia e cateterismo cardíacos

Pacientes investigados por cintilografia e cateterismo cardíacos	n (%)
Cateterismo e cintilografia cardíacos	22 (32%)
Cintilografia cardíaca normal	13 (60%)
DAC sugerida pela cintilografia	9 (40%)
DAC confirmada pelo cateterismo	0

DAC, doença arterial coronariana

6 DISCUSSÃO

Os pacientes portadores de cardiomiopatia hipertensiva, tratados com carvedilol, evoluíram com melhora da fração de ejeção, redução do DDFVE, do DSFVE e do índice de massa cardíaco. Eles evoluíram com discreto aumento no diâmetro da raiz de aorta, discreta piora do controle glicêmico e aumento do índice de massa corpórea. Sessenta e nove por cento dos pacientes evoluiu com melhora da FE no ecocardiograma. A mortalidade no grupo que apresentou remodelamento reverso foi menor que no grupo que não apresentou reversão do RC. Esse achado contrasta com resultados de outros estudos e com a assertiva de autores de que o prognóstico dos pacientes é pior conforme se avança no remodelamento cardíaco⁴.

Aproximadamente metade das exclusões por condições clínicas deveu-se a doença renal crônica estádios 4 e 5, DM em uso de insulina e DAC, nesta ordem de frequências.

A doença renal crônica estádios 4 e 5 da classificação KDIGO⁷⁵ estava presente em torno de um quinto dos pacientes com prontuários disponíveis para análise. É conhecida a associação entre doença renal crônica e doença cardiovascular, estimando-se que a existência de queda na filtração glomerular e presença de albuminúria aumentam o risco de doença cardiovascular, como o AVC e o infarto do miocárdio em 2 a 4 vezes. A DRC avançada ainda eleva o risco de mortalidade cardiovascular de forma proporcional à progressão da DRC⁷⁶. Assim, a DRC avançada foi excluída para minimizar fatores confundidores nas análises.

A segunda causa de exclusão foi o diabetes mellitus em uso de insulina. O paciente portador de DM em uso de insulina foi excluído para reduzir fatores confundidores, justificados pelo fato de o próprio DM ser causa de cardiomiopatia e ter relação com outras DCV. Essa relação entre DM e DCV depende em parte do estado inflamatório que se estabelece no organismo quando na ausência de, ou resistência à, insulina. A inflamação está diretamente relacionada com a instalação de processos patológicos como a aterosclerose⁷⁷ e o RC depende de processo inflamatório cardíaco. A falta de estímulo sobre os receptores de insulina ou alteração na transdução dos estímulos desencadeiam respostas do sistema neuroendócrino com estimulação do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial⁷⁸, podendo interferir, portanto, na evolução da cardiomiopatia hipertensiva.

Quanto à DAC, a presença de número significativo desta doença em pacientes com cardiomiopatia hipertensiva está de acordo com o fato de que a HAS é o principal fator de risco para doença arterial coronariana⁷⁹ e a DAC é a principal causa de IC⁸⁰.

A descrição demográfica da nossa amostra revelou que a maioria era do sexo masculino e predominantemente de raça branca; metade estava acima dos 55 anos, a maioria estava acima do peso ideal e menos de um aproximadamente um quinto era tabagista. Estas características são similares às descritas em estudo anterior realizado na cidade de São Paulo, em hospital universitário, onde foram analisados desfechos clínicos de pacientes com cardiomiopatia hipertensiva, com disfunção sistólica, em regime ambulatorial. Este grupo era composto por 65% de homens, dos quais dois terços eram brancos, com média de idades de 55 anos e cujo IMC médio também caracterizava sobrepeso⁸¹.

Quanto à etnia branca ser mais frequente no grupo que melhorou, este dado está de acordo com descrições prévias de pior evolução da insuficiência cardíaca em negros.

Em nossos pacientes o tabagismo era mais frequente no grupo que não obteve melhora da FE. Esse hábito é descrito como fator de risco para DCV e de pior prognóstico para o portador de DCV¹¹

O sobrepeso de nossos pacientes aumentou após o uso de carvedilol. Embora a mediana do IMC tenha permanecido próxima a seu valor pré tratamento, houve aumento estatisticamente significativo. Este resultado foi inesperado devido a fortes evidências de que ao contrário de outros beta-bloqueadores, a não ocorrência de ganho de peso é uma característica favorável do carvedilol. Embasando essa afirmativa temos um subestudo do estudo GEMINI⁸² cuja conclusão foi que o uso de carvedilol não se associou a aumento de peso dos participantes. Esse subestudo envolveu 1106 pacientes com DM2 e HAS e comparou o efeito de usar como antihipertensivo o carvedilol ou o metoprolol sobre o peso dos pacientes. Os autores desse subestudo propõe que esse efeito pode dever-se em parte ao bloqueio do receptor adrenérgico β_1 ocasionado pelo carvedilol; como consequência deste bloqueio haveria redução da liberação de leptina e melhora resistência à insulina (RI); os efeitos metabólicos benéficos do carvedilol ainda podem se associar aos seus efeitos antiinflamatórios e antioxidantes, uma vez que já se demonstrou associação entre obesidade, estresse oxidativo e aumento da leptina⁸³. Os betabloqueadores convencionais atuam sobre receptores β_1 apenas, e esse bloqueio nos vasos dos músculos gera isquemia e aumento do ROS, da RI e da leptina. Além disso, o bloqueio de receptores beta em outros tecidos sensíveis à insulina, como o fígado e o tecido adiposo, opõe-se aos efeitos da insulina reforçando globalmente o estado de RI, inflamação, e aumento de leptina plasmática, podendo assim interferir no aumento de peso⁷⁸. De forma que o bloqueio β_1 nos vasos musculares participaria dos benefícios relativos ao carvedilol. Nossa amostra apresentava pacientes com glicemias de jejum alteradas, desde o início do acompanhamento,

sobrepeso, níveis de TG elevados ou HDL-colesterol baixo. Esses são indícios de que parte da amostra apresentava diagnóstico de DM ou síndrome metabólica (SM)⁸⁴. A não intervenção específica pode ter facilitado o ganho de peso.

A frequência de DM era maior no grupo que obteve melhora da FE com o carvedilol. Podemos especular que isso pode ter relação com o fato de termos notado pacientes com critérios para DM sem o diagnóstico e orientações específicas, retardando o controle dessa condição.

As queixas relatadas pelos pacientes após introdução do carvedilol foram disfunção erétil, broncoconstrição, tonturas, claudicação em membros inferiores (MMII) e piora da dispneia. Sete pacientes (8%) da amostra relatou queixas ao início do tratamento, em geral nos primeiros 3 meses; nenhum destes pacientes era idoso, ou seja, todos tinham menos que 65 anos. A nossa porcentagem de efeitos colaterais associados ao carvedilol foi maior que a de um estudo japonês de 2011, que avaliou 4574 pacientes hipertensos tratados com carvedilol (doses de 10 ou 20 mg/dia) e apenas 4,3% desenvolveram efeitos colaterais; as queixas foram as mesmas relatadas por nossos pacientes, além de cefaléia⁸⁵. As diferenças nas doses utilizadas por cada grupo, a etnia e até mesmo a doença de base para a qual foi indicado o carvedilol podem estar relacionadas à diferença detectada. Para comparação com amostra norte-americana e cuja dose de carvedilol atinge a nossa, citamos um dos primeiros estudos sobre o carvedilol na IC, o MOCHA⁸⁶. Nesse estudo foram avaliados 345 pacientes que foram divididos em grupo placebo e mais 3 outros grupos com doses de carvedilol de 12, 25 ou 50 mg/dia para tratamento de IC. A frequência de efeitos indesejáveis foi maior que em nossa observação, atingindo até 38% de queixas de tonturas, por exemplo. Esse estudo demonstrou que a frequência dos efeitos colaterais era proporcional à dose de carvedilol. Cabe a observação que a FE média desse estudo foi de 23%, inferior à de nossos pacientes, e a maior gravidade da disfunção cardíaca não pode ser descartada como fator associado a maior frequência de colaterais.

Uma possível explicação para a frequência de efeitos adversos ter sido, de forma geral, maior no grupo que obteve melhora da FE pode se associar ao fato de que no grupo melhora a dose de carvedilol foi ligeiramente mais alta, embora com significância de 7,2 % ($p=0,072$). Por outro lado, o número de efeitos colaterais foi baixo tornando difícil a análise.

A comparação bioquímica da nossa amostra antes e após o uso de carvedilol demonstrou que não houve piora dos níveis de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol ou triglicérides. Isto já foi demonstrado em estudos anteriores com o uso do carvedilol para tratamento de HAS mesmo em indivíduos diabéticos, como o estudo americano de 2004, GEMINI⁸². As substâncias adrenérgicas estimulam uma lipase lipoproteica (LPC) produzida

nos músculos, mas inibem a sua expressão a partir do tecido adiposo⁸⁷. Sabe-se que a noradrenalina promove o aumento da liberação de ácidos graxos livres a partir dos triglicerídeos armazenados sob a forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ou transportados pelos quilomícrons. Isto ocorre preferencialmente no tecido muscular em relação ao tecido adiposo. Assim, o estímulo adrenérgico estimula o consumo dos ácidos graxos para produzir energia nas células musculares, ao mesmo tempo que diminui a quantidade de ácidos graxos disponível próximo à gordura, evitando a captação pelo adipócito e o aumento do tecido adiposo. O uso de um beta bloqueador clássico pode resultar em inibição da LPC em tecidos como o muscular e facilitar níveis elevados de VLDL e triglicérides e ainda estimular o depósito de gordura nos adipócitos. Segundo Leonetti e Egan⁸⁸, o carvedilol seria neutro ou teria efeito benéfico sobre a LPC e isso contribui para os bons resultados metabólicos geralmente associados ao carvedilol.

A glicemia aumentou significativamente após tratamento. É descrito efeito neutro ou até benéfico do carvedilol sobre o controle glicêmico⁸², sendo plausível a proposição de que isto decorre da vasodilatação periférica que o carvedilol promove em razão de sua ação de bloqueio adicional sobre os receptores alfa adrenérgicos; em consequência, a oferta de sangue e glicose aos músculos seria mantida, bem como a queima da glicose como fonte de energia, contribuindo para o controle glicêmico⁸⁹. De acordo com a nossa observação durante a coleta de dados havia pacientes com aumento do nível da glicemia de jejum e já com critérios para DM ou tolerância à glicose diminuída⁹⁰, mas que não apresentavam estes diagnósticos expressos nos prontuários, nem menção à terapêutica dirigida a este problema. Este fato pode ter contribuído para um controle menos rigoroso dos pacientes neste aspecto, dificultando comparação com outro estudo que utilizou população com síndrome metabólica.

Apenas 9% de nossa amostra apresentava anemia e não houve alteração após o uso do carvedilol. Não houve associação entre apresentar anemia e óbito, a anemia também não foi preditora de atingir ou não a melhora da FE. A normalidade nos parâmetros hematimétricos pode ter contribuído para o resultado positivo quanto à sobrevida, ao menos, do estudo atual. Há estudos prévios que associaram anemia a pior prognóstico clínico na IC⁹. Mozaffarian e cols. em 2003⁹¹ avaliando mais de 1000 pacientes com IC descreveu a associação da anemia com mortalidade; o autor propôs como justificativas a ocorrência de doenças concomitantes que determinam a anemia e fomentam o RC, como a DRC e o estado inflamatório, que pode decorrer da própria IC mais avançada. Também participaria da fisiopatologia a isquemia cardíaca devida a uma redução na capacidade de transporte de oxigênio juntamente com o aumento da necessidade de oxigênio devido à hiperestimulação adrenérgica.

No quesito função renal, a creatinina e a taxa de filtração glomerular (TFG) eram normais na maioria da amostra. Comparando os grupos melhora versus não melhora da FE após o tratamento, não havia diferença entre as funções renais pré-tratamento. Também não houve modificação significativa da creatinina em relação ao basal do grupo total de pacientes, sugerindo ação neutra do carvedilol sobre este parâmetro. Estes achados são compatíveis com as conclusões de Wali e cols.⁹² que avaliaram (pos hoc) 4217 pacientes dos estudos COPERNICUS e CAPRICORN, em uso de carvedilol para insuficiência cardíaca crônica e pós infarto do miocárdio, respectivamente. Eles verificaram que mesmo em renais crônicos em estádios leve e moderado a creatinina pode elevar-se transitoriamente, mas ainda assim houve o benefício de se reduzir a mortalidade por todas as causas no grupo que fez uso de carvedilol em relação ao placebo. A ausência de efeitos deletérios do carvedilol sobre a função renal é de suma importância devido à existência da síndrome cardiorrenal que é definida por uma sobreposição de mau funcionamento de um órgão sobre o outro, podendo ter início na disfunção cardíaca e daí acometer a função renal ou vice-versa⁹³.

Dos achados hemodinâmicos no estudo atual, a PA pré-tratamento estava elevada em pelo menos metade dos pacientes, com mediana de 140/90 mmHg, a despeito do uso de antihipertensivos. Após introdução do carvedilol houve queda significativa da PA, sendo que pelo menos metade dos pacientes mantiveram a PA até o valor de 130/80 mmHg, ou seja, ao menos na metade atingiu-se o alvo terapêutico⁹⁴. A efetividade em baixar a PAS e PAD já foi descrita em estudo com o uso de carvedilol para tratamento de cardiopatia hipertensiva realizado na Espanha em 2004²². Com a redução da mediana das pressões sistólica e diastólica em 10 mmHg pode-se especular que este controle pode ter contribuído para a redução do risco cardiovascular destes pacientes, pois, de acordo com análises do estudo LIFE⁹⁵, que se iniciou em 1997, avaliando o losartan (BRA) versus atenolol (betabloqueador de primeira geração) no tratamento da HAS, quedas modestas como a de apenas 1 mmHg na pressão arterial já oferece proteção contra complicações cardiovasculares, o que foi demonstrado naquele estudo através da redução em 25% do risco de AVC. No nosso estudo houve apenas 1 relato de hipotensão. Porém, o paciente faz uso de mais de uma anti-hipertensivo.

O papel da PA não é totalmente claro sobre o remodelamento reverso do coração, havendo dados de certa forma conflitantes. O estudo de Choi e cols.⁹⁶, por exemplo, detectou que elevação da PA associou-se à melhora de desfechos clínicos e ecocardiográficos na cardiomiopatia hipertensiva; nesse estudo a PA inicial dos pacientes apresentava média de 115/75 mmHg. Por outro lado, o estudo LIFE, que avaliou indivíduos portadores de HAS moderada a grave e HVE, concluiu que baixar a PA reduziu a morbi-mortalidade cardíaca⁹⁵.

Essas observações podem sugerir que a faixa de PA adequada pode não ter sido identificada para cada grupo em questão e talvez necessite de maior individualização.

Outra variável hemodinâmica, a FC basal em repouso pré-tratamento estava acima do ideal em 75% da amostra, pelo menos. Após o uso do carvedilol ocorreu também queda significativa da FC, cuja mediana pré-tratamento era igual a 80 bpm e atingiu 70 bpm, após uso do carvedilol. Essa queda de 10 pontos na FC é comparável com a descrita por Doughty e seus colaboradores em 2004 em um subestudo do CAPRICORN, o Echo Substudy⁹⁷.

Entretanto não se atingiu, na maioria dos casos, a frequência desejável, que na IC estaria entre 50 e 60 bpm. Esta frequência permitiria melhor ajuste entre os tempos da sístole e diástole, por aumentar o período diastólico e favorecer o enchimento cardíaco; a própria contratilidade cardíaca seria otimizada, pois o crono e o inotropismo dependem do fluxo de cálcio pelos miócitos; como no RC existe uma desorganização desse fluxo, necessita-se de mais tempo para ordenar o movimento deste íon⁹⁸.

Sobre os medicamentos, observamos que a dose de carvedilol prescrita para pelo menos 50% dos pacientes estava em conformidade com as diretrizes brasileiras para o tratamento da IC, ou seja, 25 mg 12/12 h. Não houve associação entre a dose de carvedilol e

obter melhora da FE, nem entre a dose e apresentar efeitos colaterais. O alvo terapêutico estabelecido pelas nossas diretrizes atuais já se mostrou benéfico em relação à melhora da mortalidade e da FE, desde os primeiros estudos americanos sobre o carvedilol, como foi o US MOCHA, um estudo de um subgrupo do US carvedilol, que incluiu pacientes com IC moderada^{64,86}. Nesse subestudo do US carvedilol viu-se que a sobrevida e a FE aumentavam de forma linear acompanhando o aumento das doses de carvedilol⁶⁴. Contrastando com a população americana, os japoneses alcançam os benefícios do carvedilol consumindo doses menores, como foi demonstrado no estudo MUCHA⁹⁹. Um mecanismo proposto para justificar o alcance de efeitos semelhantes com doses diferentes entre orientais e ocidentais é uma sensibilidade maior dos receptores β_1 por parte dos orientais. No estudo MUCHA, que comparou pacientes com IC tratados com carvedilol 5 mg versus 20 mg/dia, houve redução da mortalidade de forma similar nos dois regimes terapêuticos e a função sistólica cardíaca não aumentou de forma linear com o aumento das doses⁹⁹.

Em nosso estudo, a mediana do tempo de uso do carvedilol até a realização do segundo ecocardiograma foi de 921 dias, aproximadamente 3 anos. O tempo de uso não demonstrou influência estatisticamente significativa sobre a melhora da FE. Uma explicação possível para isso é porque o momento da segunda avaliação foi tardia.

Outros medicamentos relevantes ao estudo usados pelos pacientes foram os IECAs, os BRAs, diuréticos, as estatinas, a amiodarona e a digoxina.

Todos os pacientes faziam uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina II eram usados por todos os pacientes, exceto um que apresentava intolerância a estas classes de medicamentos. O uso dessas classes se baseia no princípio de que a AII participa da fisiopatologia da HAS e da HVE, e o uso do BRA já foi associado a redução de HVE em estudo de grande porte como o LIFE¹⁰⁰. Esse estudo avaliou 9218 pacientes com HAS moderada a grave com HVE diagnosticada por eletrocardiograma comparando os efeitos de atenolol versus losartana sobre a morbidade e mortalidade por DCV, combinados, e o resultado foi favorável ao BRA. Quanto à fisiopatologia, a AII favorece a HAS e o RC por agir diretamente ou através da produção da aldosterona, provoca: a) estímulo ao S.N.S; b) retenção de água e sódio pelos rins; c) estímulo à liberação do hormônio anti-diurético, vasoconstrição, fibrose, apoptose e inflamação cardíacas⁶; c) inibição da produção de NO⁶; d) estímulo à angiogênese²⁸.

Quarenta e sete (48%) pacientes de toda a amostra usavam a espironolactona, diurético que tem efeito de antagonizar a aldosterona, cujo efeito mineralocorticoide é reter água e sal. A aldosterona está implicada no RC. Pelo menos 75% dos usuários deste medicamento recebeu 25 mg ao dia. Ela é recomendada para os estádios III ou IV da insuficiência cardíaca (classificação da NYHA), ou seja, para pacientes com sintomas importantes de dispneia, cansaço ao praticar atividades da vida diária e para o estágio II (limitação moderada às atividades físicas habituais) com história prévia de internação por DCV ou nível sérico elevado do fator atrial natriurético¹⁰¹. Não obtivemos a classificação funcional de nossos pacientes e nem a dosagem de ANP, impossibilitando avaliar a otimização do uso do espironolactona. Por outro lado, por antagonizar as ações deletérias da aldosterona no RC, o uso da espironolactona poderia ter efeito positivo sobre o remodelamento reverso, mas seu uso não se associou à melhora da FE.

Menos de um terço da amostra total recebia estatinas e dentro das estatinas, a sinvastatina era o fármaco usado pela maioria. A mediana das doses foi de 20 mg/dia. O uso de estatinas já foi descrito como associado à melhora de FE, inclusive em doses de 10 mg/dia, independentemente dos níveis de colesterol¹⁰². Os mecanismos provavelmente envolvidos na melhora do RC incluem a ação de reduzir a produção de substâncias inflamatórias, a melhora da função endotelial, a melhora da disfunção parassimpática que existe na IC, possível melhora da neovascularização da massa cardíaca (ao menos em infartados) e a prevenção de formação

de placa aterosclerótica¹⁰³. Nós não obtivemos significância ao associar uso de estatinas com melhora na FE. Quando analisamos exclusivamente o subgrupo de 27 pacientes que usou estatinas, observamos uma frequência maior do uso de atorvastatina no grupo que melhorou, porém, a diferença não foi estatisticamente significativa. Ao contrário do nosso, um estudo conduzido por Node e col.¹⁰², demonstrou melhora de função cardíaca sistólica, balanço neuro-hormonal associados ao uso de sinvastatina. Uma diferença entre nosso estudo e o anterior é a etiologia da disfunção cardíaca: aquele grupo avaliou pacientes com cardiocardiomiopatia dilatada não-isquêmica e isto pode ter colaborado com a discrepância. A dose de sinvastatina também diferiu, sendo que metade de nossos pacientes tomavam 20 mg ou mais de sinvastatina ao dia. Outras razões para estes resultados díspares podem incluir a possibilidade de efeito deletério das estatinas; propõe-se que as lipoproteínas poderiam adsorver toxinas bacterianas, tipo lipopolissacárides, e assim beneficiar os portadores de IC avançada já que essas toxinas bacterianas transpõem com mais facilidade os intestinos dos pacientes com IC, caem na circulação sanguínea e estimulam produção de citocinas inflamatórias¹⁰³.

Menos de um terço dos nossos pacientes usavam digoxina e não houve associação do seu uso com melhora da FE. A frequência de uso contrasta com o de estudo do interior paulista que detectou a prescrição desta medicação para 61% de 130 pacientes com IC sistólica hipertensiva acompanhados ambulatorialmente entre 2000-2008; essa amostra era de demografia semelhante à nossa e com a média da FE de 36%; a digoxina não foi avaliada como preditor da FE nesse trabalho. Nosso resultado de não-associação da digoxina com a FE atingida está em consonância com estudo de aproximadamente duas décadas atrás, comparando 3397 pacientes usando digoxina versus 3403 pacientes usando placebo, cujo resultado demonstrou o benefício da digoxina em reduzir óbito apenas devido à piora da IC e particularmente em doentes com $FE < 25$ ¹⁰⁴. Desde então, as evidências não estimularam o uso de digital exceto para controle de sintomas de IC após otimizada a terapia medicamentosa¹⁰¹. O uso de digitálico ou amiodarona não interferiu com a FC pré-tratamento, pois de acordo com o teste de Mann Whitney para amostras independentes não houve diferença entre o grupo que usava e o que não usava esses fármacos.

Os principais achados do nosso estudo envolveram a ecocardiografia. A função sistólica teve ganho significativo com o uso do carvedilol: a mediana da FE pré tratamento era de 36% e após o carvedilol elevou 11 pontos, atingindo 47%. Essa melhora da fração de ejeção além de ter sido estatisticamente significativa foi superior à encontrada em um subestudo do grande *trial*

Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction, ressaltando que este estudo usou população com insuficiência cardíaca causada por IAM⁹⁷.

A parcela de pacientes tratados com carvedilol que se beneficiou com a melhora da fração de ejeção foi de 69%. O estudo de Sanches²², de 2004, envolveu 49 pacientes com cardiomiopatia hipertensiva, com FE < 40%, cuja média da FE era de 30%. Todos os pacientes, de forma similar ao nosso, foram tratados com IECA ou BRA, mas apenas metade recebeu carvedilol. Após acompanhamento por 45 meses, em média, 60% dos tratados com carvedilol havia mostrado normalização da FE ($\geq 55\%$); esse grupo também apresentou redução da mortalidade geral e das internações por ICC.

Nossos resultados apontaram que o grupo de pacientes que mais se beneficiou do bloqueio beta adrenérgico foi aquele que apresentava moderada disfunção sistólica com mediana das FE de 34%, na medida basal; apresentar FE < 40% se associou a maior chance de atingir melhora funcional pós tratamento e maior chance de sobrevida mais longa. Em um estudo americano de 2012 avaliando 539 pacientes com IC de etiologias isquêmica e não isquêmica, nós identificamos similaridades com o nosso: 46% dos pacientes melhoraram a FE; um subgrupo que teve mais pacientes respondendo ao tratamento que incluía IECA e β -bloqueadores, foi o grupo com FE de 30%. Nesse estudo a melhora foi determinada como atingir FE > 35¹⁰⁵. Investigadores do estudo CAPRICORN⁶⁹, que envolveu 1959 pacientes com IC pós infarto do miocárdio, sugerem que nas formas iniciais da disfunção ventricular sistólica, o sistema adrenérgico não esteja muito estimulado, já que o seu bloqueio por medicamentos beta bloqueadores no coração de pacientes com alterações morfo-funcionais compatíveis com RC, mas assintomáticos, não promoveu redução de mortalidade de forma expressiva. Essa pode ser uma explicação para o nosso achado.

Muitas evidências acumularam-se em décadas a favor da associação entre a função sistólica de pacientes com IC e seus desfechos duros. O estudo MOCHA, que foi parte do US carvedilol mostrou a associação entre o comprometimento da função sistólica e o pior prognóstico clínico^{64,86}. Trabalho realizado há mais de 20 anos já relacionava o aumento de algumas unidades na fração de ejeção com redução na mortalidade; nesse estudo o aumento de cinco unidades na fração de ejeção foi o melhor preditor de redução de mortalidade entre as variáveis estudadas¹⁰⁵. No estudo de Frimm e cols.⁸¹, com pacientes portadores cardiomiopatia hipertensiva, foi apresentada evidência relacionando a melhora nos desfechos duros à melhora na função sistólica. Este estudo concluiu que a FE era o mais forte preditor de óbito. Porém, os pacientes não usavam beta bloqueador.

O estudo de Bhat e cols.¹⁰⁵, que relacionou o DSFVE inicial como o mais forte preditor da FE; outros preditores após regressão logística foram o sexo feminino e a cardiopatia não isquêmica. A utilidade do diâmetro sistólico final como preditor do remodelamento reverso, também foi relatada por Choi e cols.⁹⁶, em estudo que incluiu 329 pacientes com IC de origem não isquêmica. Sobre o DDFVE, Frimm⁸¹ associou sua redução com o tratamento da HAS, mas não isso se refletiu em melhor prognóstico; naquele estudo também se demonstrou que reduzir a HVE ou aumentar a fração de encurtamento de VE também não foram preditores de melhora na sobrevida.

Em nosso estudo, usando como parâmetro de remodelamento reverso a melhora da FE, obtivemos associação entre esse parâmetro e a redução do risco de óbito; essa redução foi de aproximadamente 6 vezes em relação ao grupo que não atingiu nenhuma melhora. O remodelamento cardíaco reverso já havia sido relacionado previamente com melhora de sobrevida em outros estudos⁹⁶.

Quanto as espessuras de parede posterior e septo interventricular de VE, vimos que em nossos pacientes a espessura do septo teve mediana inicial de 10 mm (9-12 mm), revelando-se normal em pelo menos metade dos casos; o mesmo ocorreu para a espessura da parede posterior de VE, cuja mediana foi de 10 mm (9-11mm). Essas medidas são usadas em fórmula para determinar a espessura relativa da parede de VE, que por sua vez, associada ao CI, classificam o padrão geométrico do coração na cardiomiopatia hipertensiva. Assim, incorporamos essas na discussão sobre os padrões geométricos de VE, a seguir.

Outro parâmetro ecocardiográfico importante na avaliação da cardiomiopatia hipertensiva é a massa ventricular, que serve para detectar a hipertrofia do coração. A HAS é a principal causa de HVE⁴⁷. A definição de hipertrofia cardíaca é o aumento da massa cardíaca, ou ainda melhor, da massa cardíaca indexada pela superfície corpórea do indivíduo. Nós obtivemos o percentil 25 do CI=115 g/m², o que equivale dizer que aproximadamente 75% dos pacientes estavam acima do índice de massa cardíaca normal. Particularmente o contingente feminino de nossa amostra apresentou frequência maior de HVE que o grupo masculino; entre as mulheres 79% apresentavam aumento do CI, enquanto entre os homens 62% apresentavam hipertrofia de VE. Esses dados estão de acordo com a descrição de prevalência de até 100% de HVE nos hipertensos; as frequências de hipertrofia mais elevadas são típicas de populações de hipertensos de alto risco, que são aqueles com HAS grave, com alterações sugestivas de HVE ao eletrocardiograma, história prévia de evento cardiovascular e hipertensão refratária. Em uma revisão de estudos envolvendo hipertensos¹⁶, a maioria apontava as mulheres hipertensas como

mais acometidas pela hipertrofia; nesse quesito o nosso estudo também está alinhado com a literatura.

O diagnóstico da HVE tem associação com desfechos clínicos negativos, conforme já demonstrada associação entre a hipertrofia cardíaca e arritmias, IC e morte súbita²⁵. A hipertrofia é associada também com excessiva atividade adrenérgica, conforme descrito por Braunwald e Bristow em 2000², e de acordo com estudos clínicos²⁵.

No estudo atual, pós o tratamento com carvedilol houve diminuição significativa da massa indexada de VE. Essa informação concorda com as evidências que demonstraram que o tratamento se associa com a regressão da HVE e essa regressão promove redução do risco cardiovascular¹⁶.

Outra medida necessária para a avaliação ecocardiográfica da HVE é a espessura relativa da parede posterior do VE. Em nossa amostra a ERP apresentou mediana de 0,32 (0,28-0,37), o que significa que pelo menos 75% apresentava valores normais para este índice, considerando limite máximo normal de 0,42. Essa variável depende do DDFVE e da espessura de parede posterior, parâmetros analisados à parte.

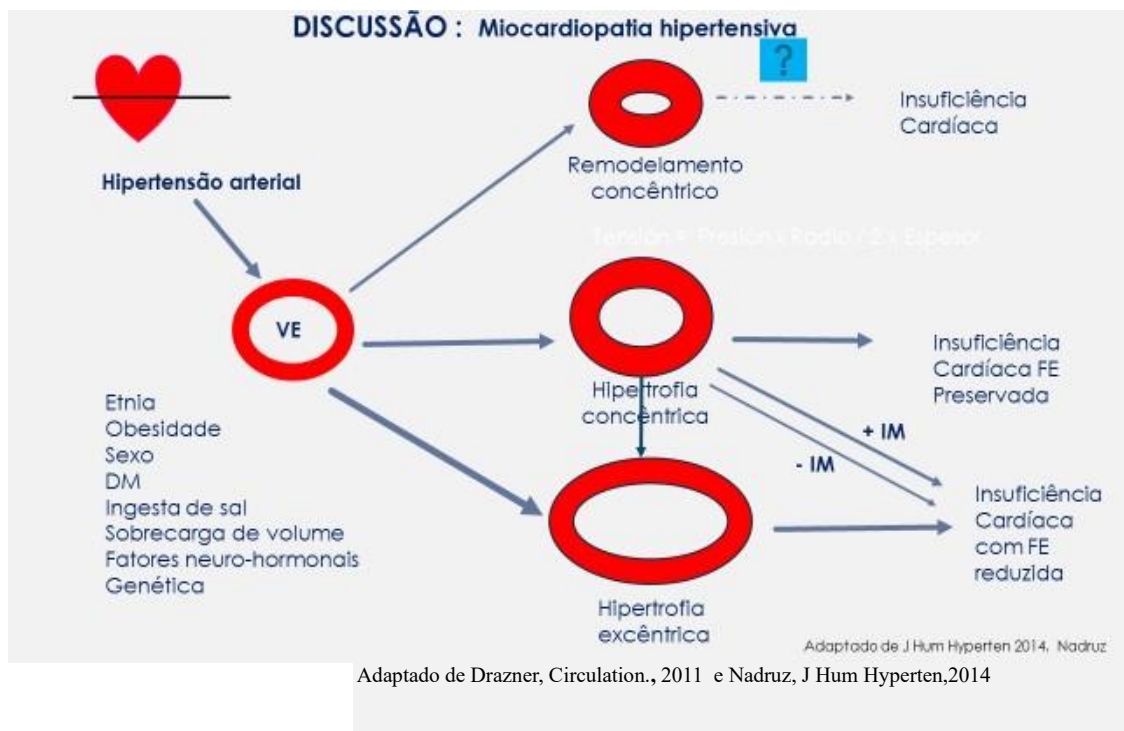
Combinando a ERP e o CI determinamos os padrões geométricos do VE dos hipertensos aqui avaliados; metade deles apresentava hipertrofia excêntrica de VE. Esse resultado está de acordo com o conhecimento atual de que o fenótipo predominante na cardiopatia hipertensiva não é a hipertrofia concêntrica¹⁶. Em revisão de vários estudos, envolvendo 20.656 indivíduos com cardiomiopatia hipertensiva, viu-se que o padrão normal era o mais prevalente, seguido pelo padrão de HVE excêntrica (25% dos casos) e apenas 18% da amostra se classificava como HVE concêntrica; também é corrente o conceito de que as hipertrofias excêntricas acometem principalmente as mulheres¹⁶, porém em nosso estudo não houve diferença significativa do ponto de vista estatístico nas frequências desse padrão entre homens e mulheres.

Segundo alguns autores, a HVE concêntrica é o padrão mais desfavorável no prognóstico cardiovascular do hipertenso⁴⁸; no estudo atual, em relação à FE atingida após tratamento, não houve influência do padrão geométrico cardíaco do pré tratamento e comparando o subgrupo que melhorou a FE com o que não melhorou, observamos que a HVE concêntrica tinha maior frequência no grupo que teve melhora da função sistólica após o uso do carvedilol.

Na cardiomiopatia hipertensiva havia um modelo anterior, segundo o qual a geometria mais associada a ela era a HVE concêntrica e a partir daí haveria a progressão para a forma dilatada. Estudos mais recentes demonstraram que isto pode ocorrer, mas essa evolução é mais

comum se houver um infarto do miocárdio. O mais frequente é ocorrer primariamente o fenótipo excêntrico ou se o fenótipo inicial foi concêntrico a evolução seria para a disfunção diastólica. Por último, existe a possibilidade de o coração do paciente hipertenso evoluir para o padrão geométrico de remodelamento concêntrico; a partir daí há dúvidas sobre o seu intercâmbio com outros fenótipos³⁸ (Figura 17).

Figura 17 Progressão da cardiomiopatia hipertensiva



As dimensões lineares do VE também foram avaliadas. Segundo a ASE, aferindo as medidas de VE por ecocardiograma bidimensional, são normais os valores de até 58 mm para o DDFVE em homens e até 52 mm nas mulheres. O DSFVE tem como limite superior de normalidade o valor de 40 mm para homens e 35 mm para as mulheres⁵⁵. Três quartos de todos os nossos pacientes exibiam valores aumentados do DSFVE e se categorizado por sexo, o DDFVE era aumentado em 25% dos homens e 50% das mulheres. Após o tratamento com carvedilol houve redução significativa das dimensões sistólica e diastólica de VE. Esse resultado está em conformidade com outra série de 54 pacientes brasileiros descrita por Frimm e cols., em 2005⁸¹: esse subgrupo com ecocardiogramas disponíveis, pertence a grupo de 90 incluídos em estudo sobre desfechos clínicos em cardiomiopatia hipertensiva; o uso de IECA não era obrigatório e eles não usaram betabloqueadores, pois o objetivo era controlar a PA. Os autores

descreveram redução de diâmetros de VE após média de 2 anos do início do acompanhamento, mas essa modificação não se refletiu na redução do risco de óbito⁸¹.

Quanto às medidas do átrio esquerdo, considerando o limite superior de normalidade de 40 mm para homens e 38 mm para mulheres de acordo com a ASE⁵⁵, nós observamos que 75% de nossa amostra total tinha aumento do diâmetro átrio esquerdo e não houve redução significativa após o tratamento.

O diâmetro de átrio esquerdo reflete principalmente a alteração da função diastólica do VE¹⁰⁷, ou seja, o coração remodelado com aumento das pressões de enchimento do VE transmite esse aumento até o átrio. O que se espera é uma associação entre as dimensões dessas duas câmaras, bem como existe associação entre aumento de volume de átrio esquerdo e HVE^{108,109}. O achado de não ter ocorrido melhora da medida linear do átrio pode se relacionar à questão de que o volume do átrio esquerdo é uma medida mais fidedigna para refletir o tamanho real do atrio¹⁰⁹.

Um outro parâmetro ecocardiográfico avaliado em nosso estudo foi o diâmetro da raiz da aorta. A raiz da aorta medida no seio de Valsalva tem valor superior de normalidade igual a 37 mm para homens e 33 mm para mulheres⁵⁵. Em nossa amostra sem categorização por sexo, metade apresentava dilatação da aorta. O fato de haver aumento de diâmetro da aorta pode ser justificado pela existência do remodelamento de grandes artérias acompanhando o RC. Segundo Silva e Bortolloto⁴³ existe uma tendência ao enrijecimento das artérias centrais associado à presença de fatores de risco cardiovasculares e essa rigidez colabora com a instalação da HAS. Por outro lado, o paciente que já apresenta cardiomiopatia instalada com prejuízo da bomba cardíaca, paralelamente ao RC ocorreria um remodelamento vascular que serviria para acomodar a deficiência cardíaca através da dilatação da artéria central. Evitando assim que a perda de elasticidade prévia acrescentasse mais resistência à ejeção do sangue. Segundo os autores esse remodelamento vascular é típico das situações de cardiomiopatia mais avançada, com disfunção sistólica. Em nosso estudo, após o tratamento houve melhora significativa do diâmetro da raiz da aorta; possivelmente o remodelamento vascular compartilha mecanismos com o RC e a intervenção terapêutica do último pode ter impactado positivamente na resposta do vaso também.

O impacto das alterações ecocardiográficas sobre a evolução clínica (sobrevida) dos pacientes foi avaliada no nosso estudo.

O prognóstico clínico da cardiomiopatia hipertensiva é melhor que as cardiomiopatias de outras etiologias, incluindo a isquêmica; esta melhor evolução clínica inclui maior sobrevida²¹. A nossa amostra total teve sobrevida em 5 anos de 98% e em 10 anos, de 83%. Nossa sobrevida foi superior a estudos semelhantes com pacientes com cardiomiopatia com disfunção sistólica, apenas de origem hipertensiva a) Szygufa-Jurkiewicz e cols.¹¹⁰ estudaram 132 pacientes, todos recebendo IECA e β bloqueador (carvedilol ou metoprolol), e ao final de 3 anos a sobrevida foi de 50%. A justificativa para a alta mortalidade pode estar associada com alta prevalência de depressão, que se revelou fator preditor independente de óbito; b) Frimm e cols.⁸¹ em sua série de 90 pacientes obteve sobrevida em 4 anos de 73%, mas nem todos os pacientes usaram β bloqueador e esse fato foi preditor independente de óbito naquele grupo; c) Sánchez e cols.²², em seu estudo de 49 pacientes com cardiomiopatia hipertensiva obteve sobrevida em 4 anos de 84%, mas a terapêutica diferiu da nossa, sendo que 91% da sua amostra recebeu IECA e apenas 52% recebeu β bloqueador, embora isso não tenha se mostrado um preditor de óbito²².

Um dado que chamou a atenção no nosso trabalho foi a diferença de sobrevida a longo prazo entre o grupo que obteve melhora da FE e o que não melhorou; do grupo que melhorou a FE 98% estavam vivos após 5 anos do início do uso do carvedilol; após 10 anos a sobrevida foi de 95%. A sobrevida do grupo que não obteve melhora da FE foi de 95% nos primeiros 5 anos e 57% após 10 anos do início do tratamento. Em nosso estudo não melhorar a FE teve associação com óbito, sendo a chance de morrer aproximadamente 6 vezes maior nos pacientes que não apresetaram melhorar da FE em relação aos que tiveram melhora da FE.

A avaliação da DAC não se incluía nos objetivos desse estudo, mas como a presença de DAC poderia ser um fator de confusão para a etiologia da cardiomiopatia ao final do estudo analisamos essa variável. Dos 52 pacientes que realizaram cintilografia cardíaca 17% apresentaram alterações sugestivas de DAC. O cateterismo cardíaco foi realizado em 38 pacientes e foi normal em todos. Vinte e dois pacientes fizeram cintilografia e cateterismo, sendo que em 9 deles a cintilografia foi sugestiva de DAC. Porém, não se confirmou obstrução coronariana importante no cateterismo. Ou seja, o valor preditivo positivo da cintilografia para doença arterial coronariana foi de zero neste estudo. Em contrapartida, nos 13 pacientes que apresentaram cintilografia normal e foram submetidos ao cateterismo não havia obstrução coronariana significativa em nenhum deles. Ou seja, a cintilografia negativa foi eficiente para excluir DAC nessa população estudada.

Os nossos resultados de pesquisa de DAC, estão de acordo com proposições mais recentes sobre a isquemia cardíaca associada à HAS, segundo a qual a cardiomiopatia hipertensiva está intimamente relacionada à cardiomiopatia isquêmica, mas não exclusivamente à isquemia devida à DAC. Classicamente a cardiomiopatia isquêmica foi definida como doença coronariana obstrutiva cuja oclusão ultrapassa 50% da luz da artéria. Mas, atualmente se propõe incluir na cardiomiopatia isquêmica as situações onde há sinais consistentes de isquemia miocárdica (dor anginosa por exemplo) mesmo na ausência de placas ateroscleróticas obstrutivas. Essa nova definição se justifica porque a fisiopatologia da isquemia do miocárdio envolve toda situação que piora a entrega de oxigênio aos cardiomiócitos. Assim, a disfunção endotelial, a microangiopatia não detectável através de coronariografia, inflamações vasculares, todos contribuem para a doença isquêmica, sem serem detectados por cateterismo cardíaco. Ou seja, a fisiopatologia do RC na cardiomiopatia hipertensiva exhibe os elementos necessários à manifestação de isquemia miocárdica¹¹.

Há estudos nos quais a cardiomiopatia hipertensiva exclusiva é pouco frequente no universo das cardiomiopatias em hipertensos. Em um estudo espanhol, detectou-se 4% de cardiomiopatia hipertensiva dentro do grupo que exibia padrão geométrico cardíaco dilatado; neste estudo todos os pacientes se submeteram a cintilografia miocárdica e/ou angiografia coronariana e foram excluídos aqueles com obstrução coronária de 50% ou sinais de isquemia à cintilografia²². O mais frequente é haver associação entre HAS e DAC ou HAS e microangiopatia, e essas associações compõe a cardiomiopatia hipertensiva, ao menos na sua forma dilatada. Na cardiomiopatia hipertensiva estima-se que 30-50% dos pacientes hipertensos que progridem para IC apresentam infarto do miocárdio colaborando com a disfunção cardíaca¹². Esse é mais um motivo para a nossa preocupação em afastar a presença de cardiomiopatia isquêmica na nossa amostra.

7 LIMITAÇÕES

O objetivo do trabalho de analisar o remodelamento reverso cardíaco já encontra dificuldade na própria nomenclatura, por não haver uniformidade nos critérios adotados que representam o remodelamento reverso. Mesmo quando focamos na função sistólica os estudos variam em relação a qual magnitude de aumento de FE é importante. Também se questiona se é indispensável a combinação com outros parâmetros como o DDFVE ou a CI para reduzir a chance de erros. Em nosso estudo comparamos vários parâmetros individualmente.

Outras limitações dizem respeito à indisponibilidade de outros exames que também podem representar o remodelamento cardíaco. Primeiramente, não analisamos eletrocardiogramas embora se saiba que alterações ao eletrocardiograma (ECG) sugestivos de HVE também constituem instrumentos que se associam a desfechos clínicos negativos, conforme já descrito no estudo de Framingham e outros mais recentes^{37,48}. Também não havia disponível exame laboratorial que denotasse o estado de fibrose miocárdica, como a dosagem de metaloproteinases, que poderia detectar a fibrose antes dessa atingir uma extensão em que seja possível a sua detecção pelo ecoDopplercardiograma³⁴. Por último, não estavam à disposição na maioria dos casos, marcadores inflamatórios séricos, como interleucina 6, a proteína C reativa (PCR) e macroalbuminúria já descritos como preditores da progressão da IC².

A ecocardiografia convencional não fornece informações estruturais mais sutis do VE, como morfologia dos miócitos, quantidade de fibrose do miocárdio, vascularização cardíaca, medida mais acurada da própria FE; para essa finalidade a ressonância magnética, por exemplo seria mais sensível⁴⁸. A respeito da ecocardiografia outra fragilidade reside no fato dos exames ecocardiográficos terem sido realizados por diferentes médicos e não ter havido oportunidade para checar a reprodutibilidade do método por tratar-se de estudo retrospectivo. **8**

CONCLUSÕES

- O tratamento da insuficiência cardíaca sistólica com carvedilol em pacientes com cardiomiopatia hipertensiva mostrou eficácia em melhorar a fração de ejeção em 69% dos pacientes;
- Houve aumento da mediana da FE de 11 pontos com o tratamento;
- O subgrupo de pacientes que se beneficiou com o uso de carvedilol quanto à melhora da FE era um grupo com disfunção sistólica moderada, sendo que apresentava mediana da FE basal de 34%;
- Houve redução significativa dos diâmetros sistólico e diastólico finais de VE, e do índice de massa cardíaca após o tratamento;
- Melhorar a FE reduziu o risco de óbito quase 6 vezes;

- A diferença de sobrevida entre os grupos que tiveram ou não a melhora na FE torna-se evidente após 10 anos, quando a sobrevida do grupo melhora era de 95%, enquanto para o grupo sem melhora, a sobrevida era de 57%.
- Houve discreta piora no perfil glicêmico e do IMC após o uso prolongado de carvedilol, mas o carvedilol não se associou à piora do perfil lipídico.

REFERÊNCIAS

- 1 MADY, C. Remodelagem, remodelação, remodelamento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 66, n. 2, p. 51-53, 1996.
- 2 BRAUNWALD, E. B.; BRISTOW, M. R. Congestive heart failure: fifty years of progress. **Circulation**, v. 102, p. 14-23, 2000.
- 3 BURCHFIELD, J. S.; XIE, M.; HILL, J. A. Pathological ventricular remodeling: therapies: Part 1 of 2. **Circulation**, v. 128, p. 1021-1030, 2013.
- 4 COHN, J. N.; FERRARI, R.; SHARPE, N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, n. 3, p. 569-582, 2000.
- 5 FRANCHINI, K. Hipertrofia cardíaca: mecanismos moleculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, p. 125-142, 2001.
- 6 XIE, M.; BURCHFIELD, J. S.; HILL, J. A. Pathological ventricular remodeling: therapies: Part 2 of 2. **Circulation**, v. 128, p. 1021-1030, 2013.
- 7 BOCCHI, E. A.; MARCONDES-BRAGA F. G.; BACAL F.; et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, p. 1-33, Suplemento, 2012.
- 8 RIAZ K. **Hypertensive Heart Disease**. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/162449-overview>. Acesso em: 18/12/2014.
- 9 NOGUEIRA, P. R.; RASSI, S.; CORRÊA, K. de S. Epidemiological, clinical e therapeutic profile of heart failure in a tertiary hospital. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 3, p. 392-398, 2010.

- 10 ACCF/AHA GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF HEART FAILURE 2013. **Circulation**, v. 8, p. e240-e327, 2013. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240>. Acesso em 16/09/2015.
- 11 GO, A. S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V. L.; et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, p. e6–e245, 2013.
- 12 COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC) /AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). Guidelines for evaluation and management of chronic heart failure in adult. Executive summary. A report of American College of Cardiology. **American Heart Association**, v. 104, p. 2996-3007, 2010.
- 13 BOCCHI, Edimar Alcides, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 1, supl. 1, p. 3-70, 2009.
- Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2009002000001&lng=en&nrm=iso, access on 07 Dec. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009002000001>.
- 14 APPLETON, C. P.; KÓVACS, S. J. The role of left atrial function in diastolic heart failure. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 2, p. 6-9, 2009. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.845503. Disponível em <http://circimaging.ahajournals.org/content/2/1/6.full>, visitado em 02/03/2016.
- 15 COUTINHO, M. S. S. A. Desfechos clínicos substitutos e relevantes. O que são e como interpretá-los. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.9, p. 24-28, 2002.
- 16 NADRUZ, W. Myocardial remodeling in hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 20, p. 1-6, 2014.
- 17 HALLSTROM, A.; PRATT, C. M; GREENE, H. L.; HUTHER, M.; GOTTLIEB, S.; DeMARIA, A.; YOUNG, J.B. Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 25, n. 6, p. 1250-1257, 1995. doi:10.1016/07351097(94)00553-3.
- 18 MOZAFFARIAN, D.; BENJAMIN, E. J.; GO, A. S.; et al. AHA statistical update: heart disease and stroke statistics—2015 Update. **American Heart Association**, v. 131, p. e29-e322, 2015.
- 19 GRUSSON, D.; AHN, S. A.; ROUSSEAU, M. F. Biomarkers of inflammation and cardiac remodeling: the quest of relevant companions for the risk stratification of heart failure patients is still ongoing. **Biochemia Medica (Zagreb)**, v. 21, n. 3, p. 254-63. 2011.

- 20 ALBUQUERQUE, D. C.; NETO, J. D.; BACAL, F.; ROHDE, L.E.; BERNARDEZPEREIRA, S.; BERWANGER, O.; ALMEIDA, D.R.; INVESTIGADORES ESTUDO BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 104, n. 6, P. 433-42, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2015005050031&lng=en&nrm=iso>. Acesso 04/11/2015.
- 21 FELKER, G. M.; THOMPSON, R. E.; HARE, J. M.; HRUBAN, R. H.; CLEMETSON, D. E.; HOWARD, D. L.; BAUGHMAN, K. L.; KASPER, E. K. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 15, p. 1077-1084, 2000.
- 22 ANGUITA SÁNCHEZ, M.; RODRIGUEZ ESTEBAN, M.; OJEDA PINEDA S.; RUIZ ORTIZ, M.; ROMO PEÑA, E.; MESA REUBIO, D.; VALLÉS BELSUÉ, F. Clinical outcome and reversibility of systolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy due to hypertension and chronic heart failure. **Revista Española de Cardiología** v. 57, n. 9, p. 834-841, 2004.
- 23 BRAUNWALD, E. Heart failure. **The Journal of the American College of Cardiology Heart Fail.**, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2013.
- 24 RUSSEL, B.; CURTIS, M. W.; KOSHMAN, Y. E.; SAMAREL, A. M. Mechanical stress-induced sarcomere assembly for cardiac muscle growth in length and width. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 48, n. 5, p. 817-823, 2010.
- 25 FU, Y.; XIAO, H.; ZHANG, Y. Beta-adrenoceptor signaling pathways mediate cardiac pathological remodeling. **Frontiers in Bioscience (Elite Edition)**, v. 4, p. 1625-1637, 2012.
- 26 McMULLEN, J. R.; JENNINGS, G. L. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. **Clinical Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 4, p. 255-262, 2007.
- 27 GARCIA, J. A. D.; INCERPI, E. K. Fatores e mecanismos envolvidos a hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrófico do óxido nítrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 6, p.443-450. 2008.
- 28 HOU, J.; KANG, Y. J. Regression of pathological cardiac hypertrophy: signaling pathways and therapeutic targets. **Pharmacology & Therapeutics - Journal**, v. 135, n. 3, p. 337-354, 2012.
- 29 MOREIRA, D. M.; VIEIRA, J. L; GOTTSCHALL, C. A. M. Inflamação na insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Medicina Especial Clínica Geral.**, v. 67, p. 2832, ago 2010.

- 30 BRISTOW M. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. **Circulation**, v. 101, p. 558-569, 2000.
- 31 YANG, J.; LIU, Y.; FAN, X.; et. al. A pathway and network review on betaadrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. **Heart Failure Reviews**, v. 19, n. 6, p. 799-814, 2014.
- 32 COHN, J. N. **Cardiac remodeling: Basic aspects. UpToDate 2015**. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/cardiac-remodeling-basic-aspects>. Acesso em: 30/09/2015.
- 33 VAN ZWIETTEN, P. A. Pharmacology of the alpha-2-adrenoceptor agonist rimenidine. **American Journal of Cardiology**, v. 61, p. 6-D-14D, 1998.
- 34 MARTOS, R.; BAUGH, J.; LEDWIDGE, M.; et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. **Circulation**, v. 115, n. 7, p. 888-895, feb. 2007.
- 35 MARON, J. B.; TOWBIN, J. A.; THIENE, G.; et al. Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies. **Circulation**, v. 113, p. 1807-1816, 2006.
- 36 ELLIOTT, P.; ANDERSSON, B.; ARBUSTINI, E.; et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. **European Heart Journal**, v. 29, n. 2, p. 270– 276, 2008.
- 37 KANNEL, W. B.; GORDON, T.; CASTELLI, W. P.; MARGOLIS J. R. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. **Annals of Internal Medicine**, v. 72, p. 813-822, 1970.
- 38 MEREDITH, P. A.; OSTERGREN, J. From hypertension to heart failure-are there better primary prevention strategies? **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 7, n. 2, p. 64-72, 2006.
- 39 COLOMBO, P. C.; ONAT, D. Acute heart failure as “acute endothelitis” — Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. **European Heart Journal**, v. 10, n. 2, p. 170-175, 2008.
- 40 GOMES, R. C. **Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no país**. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causamquase-30-das-mortes-no-pais>. Acesso em: 23/08/2015.
- 41 BOMBIG, M. T. N.; POVOA, R. Cardiopatia hipertensiva: aspectos epidemiológicos, prevalência e fator de risco cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 15, n. 2, p. 75-80, 2008.

- 42 DRAZNER, M. H. The progression of hypertensive heart disease. **Circulation**, v. 123, p. 327-334, 2011.
- 43 SILVA, B. C.; BORTOLOTTI, L. A. Remodelamento estrutural de grandes artérias em pacientes com cardiomiopatia hipertensiva é correlacionado à geometria ventricular e à disfunção renal. **Revista de Medicina** (São Paulo), v. 85, n. 2, p. 58-65, 2006.
- 44 KOREN, M. J.; DEVEREUX, R. B.; CASALE, P. N.; et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. **Annals of Internal Medicine**, v. 1991, n. 114, p. 345-52, 1991.
- 45 OKIN, P. M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. **Circulation**, v. 108, p. 684-690, 2003.
- 46 EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION - European Society of Cardiology Guidelines Committee. European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 6, p. 1011-1053, 2003.
- 47 GIESBRANDT, K. J.; BOLAN, C. W.; SHAPIRO, B. P.; et al. Diffuse diseases of the myocardium: MRI-pathologic review of cardiomyopathies with dilatation. **AJR American Journal of Roentgenology**, v.200, n. 3, p. W274–W282, 2013.
- 48 ROSEI, E. A.; MUIESAN, M. L. Pathophysiology and treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy. **Dialogues in Cardiovascular Medicine**, v. 10, p. 3-18, 2005.
- 49 SALAZAR, B. L.; MIQUEO, A. G.; LOPES, I. L.; et al. Marcadores bioquímicos de la cardiopatia hipertensiva. **Hypertension**, v. 25, n. 2, p. 14-22, 2008.
- 50 GINEFRA, P.; BARBOSA, E. C.; BARBOSA, P. R. B.; et al. Detecção de hipertrofia ventricular esquerda incipiente na hipertensão arterial leve a moderada com eletrocardiograma e ecocardiograma normais. Um novo emprego do eletrocardiograma de alta resolução. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 81, p. 73-78, 2003.
- 51 OKIN, P. M.; ROMAN, M. J.; DEVEREUX, R. B.; et al. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 25, p. 417-423, 1995.
- 52 Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) - rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. **American Journal of Cardiology**, v.1, n. 66, n. 3, p. 315-22, 1990.
- 53 DIEZ, J.; GONZALEZ, A.; LOPES, B.; et al. Effects of antihypertensives agents on the left ventricle: clinical implications. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, n.4, p. 263-279, 2001.

- 54 DIEZ, J. How important is it to assess and attempt to control cardiac fibrosis in hypertension? **Dialogues in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 28-32, 2004.
- 55 LANG, R. M.; BADANO, L. P.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, p. 1-39, 2015.
- 56 MAEDER, M. T.; KAYE, D. M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 11, p. 905-918, 2009.
- 57 FERREIRA FILHO, P. R. Padrões de hipertrofia e geometria do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia transtorácica. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, v. 25, n. 2, p. 103-115, 2012.
- 58 COLAN, S. D. Mechanics of left ventricular systolic and diastolic function in physiologic hypertrophy in athlete's heart. **Cardiology Clinics**, v. 15, n. 3, p. 355-372, 1997.
- 59 BRISTOW, M. Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: surprises and new opportunities. **Circulation**, v. 107, p. 1100-1102, 2003.
- 60 WAAGSTEIN, F; HJALMARSON, A; VARNAUSKAS, E.; et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. **British Heart Journal**, n. 37, p. 1022-1036, 1975.
- 61 COHN, J. N.; PFEFFER, M. A.; ROULEAU, J.; et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). **European Journal of Heart Failure**, v. 5, p. 659-667, Sept. 2003.
- 62 THE BETA-BLOCKER EVALUATION OF SURVIVAL TRIAL INVESTIGATORS. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 1659-1667, May 2001.
- 63 WAAGSTEIN, F.; BRISTOW, M. F.; SWEEDBERG, K.; et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. **Lancet**, v. 11, n. 342(8885), p. 1441-6, Dec. 1993.
- 64 BRISTOW, M.; COHN, J. N. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: US Carvedilol Heart Failure Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, p. 1349-1355, 1996.
- 65 CARDIAC INSUFFICIENCY BISOPROLOL STUDY (CIBIS). A randomized trial of beta-blockade in heart failure. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 1765-73, 1994.

- 66 MERIT-HF STUDY GROUP. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). **Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2001-2007, 1999.
- 67 EICHHORN, E. J.; BRISTOW, M. R. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. **Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine**, v. 2, n. 1, p. 20-23, 2001.
- 68 WILSON, P. A. P.; SWEDBERG, K.; CLELEAND, J. G. F.; et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. **Lancet**, v. 362, p. 7-13, 2003.
- 69 DARGIE, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. **Lancet**, v. 357, p. 1385-1390, 2001.
- 70 YUE, T. L. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 263, n. 1, p. 92-98, 1992.
- 71 THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 5, p. 293-302, 1991.
- 72 WILLENHEIMER, R. Angiotensin receptor blockers in heart failure after the ELITE II trial. **Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine**, v. 1, n. 2, p. 79-82, 2000.
- 73 LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, p. 604-612, 2009.
- 74 NORA, F. S.; GROBOCOPATEL, D. Métodos de aferição da pressão arterial média. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 46, n. 4, p. 295-301, 1996.
- 75 KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, Suppl., n. 3, p. 1-150, 2013.
- 76 GANSEVOORT, R.T.; CORRE-ROTTER, R.; HEMMELGARN, B. R.; et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. **Lancet**, v. 382, n. 9889, p.339-352, 2013.
- 77 HANSSON, G. K.; GORAN, K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n.16, p.1685-1695, 2005.

- 78 KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology Research and Practice**. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>> Acesso em 28/01/2016.
- 79 ROSENDORFF, C.; LACKLAND, D.T.; ALLISON, M.; e col. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. **Hypertension**, v. 65, n. 6, p. 1372-1407, jun. 2015. doi: 10.1161/HYP.0000000000000018.
- 80 NATIONAL HEART, LUNG, and BLOOD INSTITUTE.
Disponível em <<https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hf/causes>>. Visitado em 05/02/2016.
- 81 DE CARVALHO FRIMM, C.; SOUFEN, H. N.; KOIKE, M. K.; et al. The long-term outcome of patients with hypertensive cardiomyopathy. **Journal of Human Hypertension**, v. 2, n. 19, p. 393-400, 2005.
- 82 BAKRIS, G. L.; FONSECA, V.; KATHOLI, R. E.; e col. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension (GEMINI). **JAMA**, n. 292, v. 18, p. 2227-2236, 2004. doi:10.1001/jama.292.18.2227.
- 83 MESSERLI, F. H; BELL, D. S.; FONSECA, V.; e col. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. **American Journal of Medicine**, v 120, n. 7, p. 610615, jun. 2007.
- 84 CLEEMAN, J. I. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.
- 85 MORI, W.; NISHIKAWA, Y.; IIZUKA, T.; e col. Artist® tablets (carvedilol) for hypertensive patients in Japan: results of a drug use survey. **Drugs R&D**, v. 11, n. 2, p. 171190. jun. 2011. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679008>>. Acesso em 28/01/2016. doi: [10.2165/11592450-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11592450-000000000-00000).
- 86 BRISTOW, M. R.; GILBERT, E. M.; ABRAHAM, W. T.; et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. **Circulation**, v. 94, p. 2807-2816, 1996.
- 87 WAJCHENBERG, Bernardo Léo. Tecido adiposo como glândula endócrina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 13-20, Feb. 2000. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302000000100004&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Feb. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302000000100004>.

- 88 LEONETTI, G.; EGAN, C.G. Use of carvedilol in hypertension: an update. **Journal of Vascular Health and Risk Management**, v. 8; p. 307-322, 2012.
- 89 KVEIBORG, B.; CHRISTIANSEN, B.; MAJOR-PETERSEN, A.; e col. Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 6, p. 209-217, 2006.
- 90 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Supplement 1, v. 36, p. 11-66, 2013.
- 91 MOZAFFARIAN, D.; NYE, R.; LEVY, W. C. Anemia predicts mortality in severe heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, p. 1933-1939, 2003.
- 92 WALI, R. K.; IYENGAR, M.; BECK, G. J.; et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. **Circulation Heart Failure**, v. 4, n. 1, p.18-26, 2011.
- 93 DI LULLO, L.; GORINI, A.; RUSSO, D.; e col. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. **Cardiorenal Medicine**, v. 5, p. 254-266, 2015.
- 94 JAMES, P. A.; OPARIL, S.; CARTER, B. L.; e col. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 5, feb. 2014.
- 95 DAHLOF, B.; DEVEREUX, R. B.; KJELDSSEN, S.E.; et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. **The Lancet**, v. 359, n. 9311, p. 995 - 1003, March. 2002.
- 96 CHOI, J. O. C.; KIM, E. Y.; LEE, G. Y, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling and subsequent outcomes in nonischemic dilated cardiomyopathy. **Circulation Journal**, v. 77, n. 2, p. 462-469, 2013.
- 97 DOUGTHY, R. N.; WHALLEY, G. A.; GAMBLE, G. D.; et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN EchoSubstudy. **Circulation**, v. 109, n. 22, p. 201-206, jan. 2004.
- 98 RIBEIRO DE MIRANDA, S. M.; MESQUITA, E. T.; DOHMANN, H. F. R.; e col. Efeito do carvedilol a curto prazo na atividade simpática cardíaca pela cintilografia com ¹²³IMIBG. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 3, mar. 2010.
- 99 HORI, M.; SASAYAMA, S.; KITABATAKE, A.; et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients

with chronic heart failure: The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. **American Heart Journal**, n. 147, v. 2; p. 324–330, 2004.

- 100 DAHLOF, B.; DEVEREUX, R. B.; GERDTZ, E.; et al. Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. **Circulation**, v. 110, p. 1456-1462, 2004.
- 101 YANCY, C. W.; JESSUP, M.; BOZKURT, B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, 2013: published online before print June 5, 2013, 10.1161/CIR.0b013e31829e8776. Disponível em <http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240>. Visitado em 05/02/2016
- 102 NODE, K.; FUJITA, M.; KITAZABE, M.; et col. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v. 108, p. 839-843, 2003.
- 103 MINAME, M. H.; SANTOS, R. D.; FORTI, N.; DIAMENT J. O uso de estatinas é benéfico para pacientes com insuficiência cardíaca? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 5, e127-31, May, 2007.
- 104 THE DIGITALIS INVESTIGATION GROUP. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. **The New England Journal of Medicine**; v.336, p. 525-533, Feb. 1997.
- 105 BHAT, P. K.; ASHWATH, M. L.; ROSENBAUM, D. S.; COSTANTINI, O. Usefulness of left ventricular end-systolic dimension by echocardiography to predict reverse remodeling in patients with newly diagnosed severe left ventricular systolic dysfunction. **American Journal of Cardiology**, v. 83, n. 7, p. 110-111, Jul. 2012.
- 106 CINTRON, G.; JOHNSON, G.; FRANCIS, G.; et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 87, suppl VI, p.:VI-17-23, 1993.
- 107 ROLANDE, D. M. S.; FANTINI, J. P.; CARDINALI NETO, A; et al. Determinantes prognósticos de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 1, p. 76-84, Jan. 2012. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012000100012&lng=en&nrm=iso. Access on 02 Mar. 2016. Epub Dec 15, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000123>.
- 108 SOUZA, A. C. S. Volume atrial esquerdo como índice de função sistólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n.3, p.26-e31, Sep. 2006.

- 109 ABHAYARATNA W. P., FRACP, M. B. B. S.; SEWARD, J. B.; et al. Left atrial size physiologic determinants and clinical applications. **JACC Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 12, p. 2357-2363, June 2006.
- 110 SZYGUFA-JURKIEWICZ, B.; OWCZAREC, A.; DUSZANSKA, A.; et al. Long-term prognosis and risk factors for cardiac adverse events in patients with chronic systolic heart failure due to hypertension. **Polskie Archives of Medicine Wewn**, v. 118, n. 5, p. 280288, May 2008.
- 111 MARZILLI, M.; MERZ, C.; BODEN, W. E.; et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 11, p. 951-956, 2012.
- 112 LEVY, D.; LARSON, M. G.; VASAN, R. S.; e col. The progression from hypertension to congestive heart failure. **JAMA**, v. 275, n. 20, p. 1557-1562, May 1996.