

Ecocardiografia na Pré-Hipertensão e Hipertensão Estágio I

Echocardiography on Prehypertension and Stage I Hypertension

Carolina Bertoluci, Murilo Foppa, Angela Barreto Santiago Santos, Sandra C. Fuchs, Flávio Danni Fuchs

Departamento de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil

Resumo

Fundamento: A pré-hipertensão e a hipertensão estágio I estão associadas ao remodelamento do ventrículo esquerdo (VE). No presente estudo, comparamos os parâmetros ecocardiográficos de lesão de órgãos-alvo pré-clínicos da hipertensão arterial em indivíduos com pré hipertensão e hipertensão estágio I selecionados a partir da mesma população.

Métodos: Comparou-se as medidas ecocardiográficas basais dos participantes incluídos no estudo PREVER com pré-hipertensão (PREVER-prevention; n = 106) ou hipertensão estágio I (PREVER-treatment; n = 128). Investigou-se também as diferenças relacionadas ao sexo, verificadas nos parâmetros ecocardiográficos.

Resultados: A pressão arterial sistólica e diastólica média mostrou-se significativamente maior no grupo hipertensão estágio I (141,0/90,4 mmHg) quando comparada com o grupo pré-hipertensão (129,3/81,5 mmHg, $P < 0,001$ para ambos os grupos). A média de idade foi de 55 anos (30 a 70), com um número quase igual de homens e mulheres, dos quais 80% eram brancos e 7% tinham diabetes. A maioria dos parâmetros de massa do VE, dimensão do AE e função diastólica mostrou-se semelhante entre os grupos pré-hipertensão e hipertensão estágio I. Os indivíduos hipertensos apresentavam AE com maior diâmetro e maior espessura da parede posterior, além de menores velocidades laterais e' , mesmo após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal. A análise em relação ao sexo mostrou VE com maior massa na hipertensão estágio I em comparação à pré-hipertensão apenas em mulheres (141,1 ± 34,1 g vs. 126,1 ± 29,1 g, $P < 0,05$).

Conclusões: Em indivíduos de meia-idade com baixo risco cardiovascular, as diferenças nos parâmetros ecocardiográficos relacionadas à lesão de órgãos-alvo são sutis entre a pré-hipertensão e a hipertensão estágio I, embora mulheres com hipertensão estágio I tenham VE com massa significativamente maior, o que pode indicar resposta adaptativa específica do sexo à pressão arterial em estágios iniciais de hipertensão.

Palavras-chave: Pré-hipertensão; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Volume Cardíaco.

Abstract

Background: Prehypertension and stage I hypertension are associated with left ventricular (LV) remodeling. In this study, we compared echocardiographic parameters of preclinical hypertensive target organ damage in individuals with prehypertension and stage I hypertension selected from the same population.

Methods: We compared baseline echocardiogram measurements of participants included in the PREVER study with prehypertension (PREVER-prevention; n=106) or stage I hypertension (PREVER-treatment; n=128). Sex-specific differences in echocardiographic parameters were also investigated.

Results: Mean systolic and diastolic BP were significantly higher in the stage I hypertension group (141.0/90.4 mmHg) than in the prehypertension group (129.3/81.5 mmHg, $P < 0,001$ for both). Mean age was 55 years old (30 to 70), with an almost equal number of men and women, of which 80% were white and 7% had diabetes. Most parameters of LV mass, LA size and diastolic function were similar between the prehypertension and stage I hypertension groups. Hypertensive individuals had larger LA diameter and posterior wall thickness, and lower lateral e' velocities, even after adjustment for age, sex and body mass index. Sex-specific analysis showed higher LV mass in stage I hypertension compared to prehypertension only in women (141.1 ± 34.1 g vs. 126.1 ± 29.1 g, $P < 0,05$).

Conclusions: In middle-aged individuals with low cardiovascular risk, differences in echocardiographic parameters related to target organ damage are likely subtle between prehypertension and stage I hypertension, although women with stage I hypertension had significantly higher LV mass, which may indicate sex-specific adaptive response to blood pressure in earlier stages of hypertension.

Keywords: Prehypertension; Hypertrophy, Left Ventricular; Cardiac Volume.

Full texts in English - <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/>

Correspondência: Carolina Bertoluci •

Departamento de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS - Brasil.

E-mail: cbertoluci@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 20/08/2018; revisado em 10/10/2018; aceito em 28/11/2019

DOI: 10.5935/2318-8219.20190020

Introdução

De acordo com as diretrizes do *Eighth Joint National Committee* (JNC 8) sobre hipertensão,¹ a pré-hipertensão é definida como PAS variando entre 120 e 139 mmHg e/ou PAD variando entre 80 e 89 mmHg, sem o uso de quaisquer anti-hipertensivos.¹ A prevalência da pré-hipertensão entre adultos é de aproximadamente 30%, sendo acentuadamente maior entre homens do que entre mulheres (39 e 23%, respectivamente).²

A pré-hipertensão eleva, de forma independente, o risco de doenças cardiovasculares.^{3,4} Além disso, a presença de lesão de órgão-alvo da hipertensão arterial em pacientes com pressão arterial elevada aumenta o risco de doenças cardiovasculares.¹ A pressão arterial (PA) na faixa alta-normal está associada a consequências de longo prazo na estrutura e função ventricular esquerda (VE).⁵ Além disso, o aumento da massa do VE prediz a progressão da pré-hipertensão para a hipertensão, independentemente da PA basal,⁶⁻⁸ com a probabilidade de desenvolver hipertensão em 4 anos aumentando em 39% para cada 7,9 g/m² no índice de massa do VE.⁸

A ecocardiografia é uma ferramenta importante para avaliar a lesão de órgão-alvo da hipertensão arterial, fornecendo uma melhor estimativa do risco cardiovascular e prognóstico dos pacientes.^{9,10} É um método de imagem sensível e acessível que detecta parâmetros que são conhecidos por correlacionarem-se de maneira com eventos cardiovasculares, como alterações na massa do VE, padrão geométrico do VE, dimensão do átrio esquerdo (AE) e função diastólica do VE.¹⁰⁻¹⁴

A massa do VE mostrou-se semelhante em pacientes com hipertensão mascarada e pré-hipertensão,¹⁵ sendo maior em indivíduos de meia idade com pré-hipertensão e poucos fatores de risco cardiovascular em comparação com indivíduos com PA ótima.¹⁶ Em jovens com alta prevalência de obesidade e diabetes *mellitus*¹⁷ e em homens e mulheres idosos,¹⁸ a pré-hipertensão associou-se a maior remodelamento do VE e comprometimento da função diastólica em comparação com indivíduos com PA ótima. Existem poucos estudos que comparem os parâmetros ventriculares esquerdos em indivíduos com pré-hipertensão e hipertensão estágio I.^{17,18} Além disso, não há estudos suficientes sobre a possibilidade de haver diferenças relacionadas a sexo no remodelamento cardíaco em indivíduos pré-hipertensos.

O objetivo deste estudo é investigar o padrão de parâmetros ecocardiográficos da lesão de órgãos-alvo da hipertensão arterial pré-clínica (massa VE, dimensão AE e função diastólica) em homens e mulheres de meia-idade com baixo risco cardiovascular com pré-hipertensão, e compará-los com indivíduos com hipertensão estágio I.

Métodos

Desenho do estudo

O estudo PREVER é um ensaio multicêntrico randomizado controlado destinado a avaliar o manejo da pré-hipertensão (PREVER-*prevention*) e da hipertensão estágio I (PREVER-*treatment*). Os detalhes acerca da população, dos métodos e dos resultados do estudo PREVER já foram descritos em

publicações anteriores.^{19,20} Os participantes foram selecionados por meio de divulgações, campanhas de medição da PA em hospitais, praças e shoppings, em 21 centros clínicos em 10 estados brasileiros. Eles foram convidados para avaliação clínica e da pressão arterial nas clínicas do estudo, tendo sido alocados ao ensaio PREVER-*prevention* ou PREVER-*treatment*, de acordo com a classificação de sua PA. Um aparelho eletrônico automático Microlife BP 3BTO-A, licenciado para fabricação pela Micromed Biotecnologia Ltda (Brasília, Brasil), foi utilizado para medir a PA e uma média de duas leituras em cada consulta foi utilizada para estimar o nível da PA. O estudo foi aprovado por cada comitê de análise institucional do centro do estudo, com a obtenção do consentimento livre e esclarecido, por escrito, de todos os participantes.

Realizou-se um estudo ecocardiográfico em um único centro, associado aos estudos PREVER-*treatment* e PREVER-*prevention*. Todos os participantes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram convidados a participar do estudo ecocardiográfico auxiliar, onde foi realizado o ecocardiograma transtorácico no início e após 18 meses de tratamento. Os testes iniciais foram utilizados para esta análise.

População

Todos os participantes elegíveis do estudo PREVER, com idade entre 30 e 70 anos, foram submetidos a uma fase de no estilo de vida pré-inclusão. Aqueles cuja PA permaneceu entre 120-139/80-89 mmHg (estudo PREVER-*prevention*) ou $\geq 140/90$ mmHg (estudo PREVER-*treatment*) após 3 meses de intervenção no estilo de vida foram incluídos no ensaio randomizado controlado. Os participantes do estudo PREVER-*prevention* foram aleatoriamente designados a uma combinação de comprimidos de clortalidona/amilorida 12,5/2,5 mg ou placebo, e os participantes do estudo PREVER-*treatment* foram aleatoriamente designados a uma combinação de comprimidos de clortalidona/amilorida 12,5/2,5 mg ou losartana 50 mg, com seguimento de 18 meses. Os critérios de exclusão eram compostos pelos critérios do estudo clínico e exame ecocardiográfico basal com qualidade de imagem inadequada para leitura.

Estudo ecocardiográfico

Todos os exames ecocardiográficos foram realizados utilizando o mesmo equipamento (Envisor C HD ou HD 11, Philips, EUA) com um transdutor setorial multifrequência padrão operados por dois cardiologistas treinados cegos para as informações do ensaio clínico e alocação dos tratamentos. As imagens foram adquiridas seguindo um protocolo padronizado. Cine loops e imagens estáticas de três batimentos consecutivos foram registradas em imagens ecocardiográficas padrão bidimensionais, em modo M, Doppler e Doppler tecidual, tendo sido gravadas digitalmente para leitura central.

Os estudos ecocardiográficos foram lidos cegamente por um único médico usando uma estação de trabalho dedicada (Image Arena versão 4 - TomTec, Alemanha). As medidas foram realizadas de acordo com as diretrizes de sociedades internacionais.²¹ A massa do VE foi calculada pelo método corrigido da *American Society of Echocardiography* (massa do VE = $0,8 \times [1,04 \times (ESIV + DDVE + EPP)^3 - DDVE^3] + 0,6$) e

foi indexada pela área de superfície corporal (índice de massa do VE — IMVE). A hipertrofia do VE foi considerada se o IMVE fosse $>115 \text{ g/m}^2$ para homens e $>95 \text{ g/m}^2$ para mulheres. A ERP foi calculada como $(2 \times \text{EPP})/\text{DDVE}$ e definiu-se o aumento da ERP quando $>0,42$, a partir do qual foram obtidos os padrões geométricos (normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica).²¹

A fração de ejeção do VE foi calculada pela fórmula de Teichholz a partir do corte paraesternal de eixo longo. O volume do AE foi medido na sístole ventricular, imediatamente antes da abertura da válvula mitral, sendo calculado a partir do corte apical de 4 e 2 câmaras, utilizando o método biplanar de discos. O diâmetro do AE foi medido ao final da sístole do VE, entre a borda anterior da parede aórtica posterior e a borda anterior da parede posterior do AE. A função diastólica do VE foi avaliada com Doppler pulsátil transmitral (pico de velocidade E, pico de velocidade A, relação E/A e tempo de desaceleração) e velocidade ao Doppler tecidual do anel mitral (velocidade diastólica precoce - e', velocidade diastólica final - a'). A função diastólica normal foi definida como: e' medial $\geq 7 \text{ cm/s}$, lateral e' $\geq 10 \text{ cm/s}$ e índice de volume do AE $<34 \text{ ml/m}^2$, na ausência de hipertensão pulmonar.²²

Métodos estatísticos

As comparações entre os grupos foram avaliadas por testes *t* de amostras independentes para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas, tendo sido estratificadas por sexo também. Realizou-se análise multivariada para o ajuste dos desfechos ecocardiográficos para idade e índice de massa corporal. A reprodutibilidade intraobservador foi avaliada em 20 estudos escolhidos aleatoriamente, utilizando o coeficiente de correlação intraclasse, tendo variado entre 0,99 e 0,67, com menor reprodutibilidade para a medida da espessura da parede posterior, e semelhante aos estudos anteriores.²³⁻²⁵ A análise dos dados foi realizada com o programa PASW Statistics 18. Os dados são expressos como média \pm DP ou número (porcentagem). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Dos 1.385 participantes do estudo da PREVER, os 398 participantes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram convidados a participar da avaliação ecocardiográfica, dos quais 247 estavam dispostos a participar e 234 preencheram os critérios de inclusão; havia 106 indivíduos com pré-hipertensão e 128 com hipertensão estágio I. (Figura 1)

A distribuição das características clínicas foi semelhante entre os grupos (Tabela 1), com exceção da PA sistólica e diastólica, que foram maiores no grupo hipertensão estágio I ($141,0 \pm 7,0 / 90,4 \pm 5,8 \text{ mmHg}$) do que no grupo pré-hipertensão ($129,3 \pm 5,1 / 81,5 \pm 5,4 \text{ mmHg}$, $P < 0,001$ para ambos). A idade média da amostra do estudo foi de 55 anos, com um número quase igual de homens e mulheres, e a maioria dos participantes (80%) era branca.

A Tabela 2 mostra a comparação dos parâmetros ecocardiográficos da estrutura e função cardíacas entre os grupos. A maioria dos parâmetros de massa do VE, dimensão do AE

e função diastólica mostrou-se semelhante entre os grupos pré-hipertensão e hipertensão estágio I. Os participantes com hipertensão estágio I apresentaram diâmetro do AE, diâmetro diastólico do VE, massa do VE, espessura da parede posterior significativamente maiores e menor e' lateral. A proporção de indivíduos com função diastólica normal do VE mostrou-se semelhante entre pré-hipertensão e hipertensão (62,3% vs. 54,7%, $P = 0,24$, respectivamente). Após ajuste multivariado para idade, sexo e índice de massa corporal, apenas o diâmetro do AE, espessura da parede posterior e e' lateral permaneceram diferentes entre os grupos.

Também realizamos uma análise específica entre os sexos (Tabela 3). O diâmetro do AE apresentou-se maior em homens e mulheres com hipertensão estágio I. Somente nas mulheres a massa do VE e o índice de massa do VE mostraram-se maiores na hipertensão estágio I ($141,1 \pm 34,1 \text{ g}$ e $79,2 \pm 16,0 \text{ g/m}^2$) do que nas mulheres com pré-hipertensão ($126,1 \pm 29,1 \text{ g}$ e $73,4 \pm 15,6 \text{ g/m}^2$, $P = 0,05$ e $0,04$, respectivamente). Após o ajuste para idade e índice de massa corporal, os homens com hipertensão estágio I tiveram menor e' lateral. Outros parâmetros de dimensão do AE, espessura relativa da parede e função diastólica mostraram-se semelhantes entre homens e mulheres pré-hipertensos e hipertensos.

A análise dos padrões geométricos do VE (Tabela 4) mostrou prevalência semelhante de geometria normal, remodelamento concêntrico do VE, hipertrofia concêntrica do VE e hipertrofia excêntrica do VE entre os grupos, com distribuição semelhante em homens e mulheres (dados não mostrados). Quando dicotomizadas quanto à presença de geometria normal ou anormal do VE, a prevalência de geometria anormal do VE também se mostrou semelhante entre os grupos (70% para pré-hipertensão, 68,5% para hipertensão estágio I, $P = 0,80$).

Discussão

O presente estudo mostra que a maioria dos parâmetros ecocardiográficos de lesões de órgãos-alvo da hipertensão pré-clínicas é semelhante entre indivíduos com pré-hipertensão e hipertensão estágio I. Este achado sugere que existem poucas diferenças entre pré-hipertensão e indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial.

Há poucos estudos que comparem os parâmetros ecocardiográficos de pacientes com pré-hipertensão e hipertensão,¹⁶⁻¹⁸ sendo que esses poucos estudos investigaram indivíduos com diferentes idades e condições clínicas. O *Strong Heart Study* comparou a estrutura e a função cardíaca de índios norte-americanos (adolescentes e jovens) com alta prevalência de obesidade e diabetes em diferentes grupos de acordo com a PA (PA ótima, pré-hipertensão e hipertensão);¹⁷ nessa população, houve um aumento progressivo da massa do VE e menor prevalência de geometria normal do VE de acordo com a elevação da PA, mas a diferença entre os grupos foi menos evidente quando se comparou a pré-hipertensão e a hipertensão. Em uma amostra de indivíduos de meia idade,¹⁶ não houve diferença na massa do VE entre a pré-hipertensão e a hipertensão estágio I (215 g e 218 g, respectivamente, $P = 0,94$), mesmo com maiores diferenças de

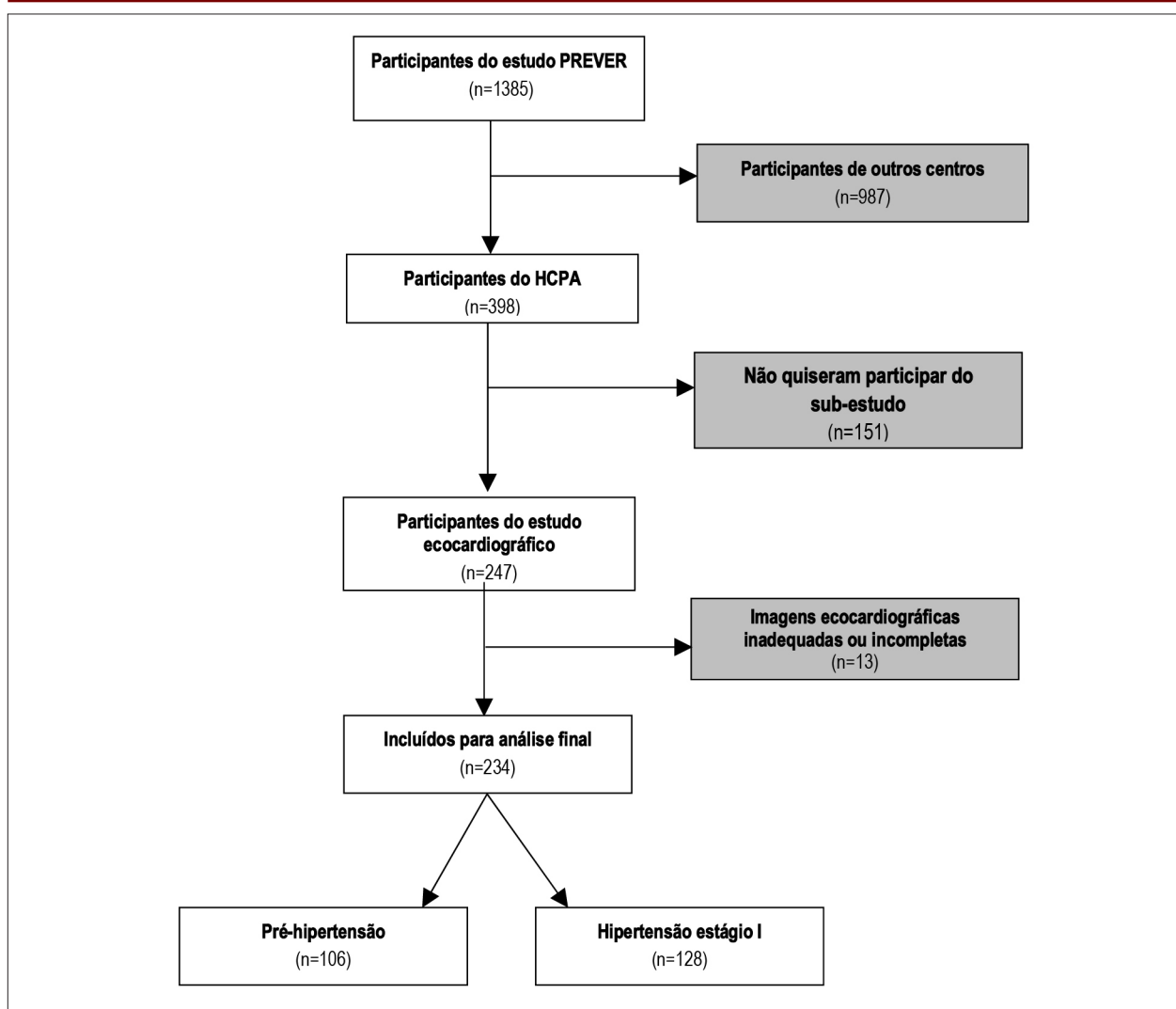


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

PA sistólica entre indivíduos pré-hipertensos (122 mmHg) e hipertensos (151 mmHg). O estudo ARIC¹⁸ comparou alterações ecocardiográficas em idosos em estágios ótimos, pré-hipertensos e hipertensos, sendo que essas alterações se apresentaram progressivamente mais frequentes da PA ótima à hipertensão verdadeira. Nossos achados sobre a comparação entre pré-hipertensão e hipertensão estendem as observações feitas no estudo ARIC a indivíduos mais jovens. Embora as alterações na PA tenham um *continuum* fisiopatológico, há evidências de que um aumento do VE possa ser um preditor de hipertensão, e não apenas uma das suas consequências.⁸

Tivemos uma maior prevalência de remodelamento concêntrico do VE do que estudos anteriores²⁶ possivelmente por dois motivos: nossas medições foram feitas usando imagens bidimensionais de segunda harmônica em vez de imagens em modo M, e usamos o valor 0,42 como valor de corte para ERP, de acordo com as diretrizes recentes para quantificação das câmaras cardíacas²¹ - enquanto a maioria dos estudos

anteriores usaram valores de corte altos ($\geq 0,44$ ou $\leq 0,45$).

Além disso, observamos massa de VE maior na hipertensão estágio I em comparação com a pré-hipertensão apenas em mulheres. Uma diferença de 12 mmHg na PAS e 9 mmHg na PAD entre os grupos teve impacto na massa do VE em mulheres e, até onde sabemos, esta é a primeira vez que isso é mostrado nessa população. Sabe-se que a estrutura cardíaca é diferente entre homens e mulheres, uma vez que tanto o tamanho quanto a massa da câmara ventricular esquerda são 15-40% menores nas mulheres, mesmo após o ajuste para o tamanho corporal.²⁷ Além disso, as consequências da sobrecarga pressórica e da pressão arterial sistólica diferem entre os sexos. Rohde et al. relataram que as mulheres respondiam à sobrecarga pressórica crônica com um grau de hipertrofia desproporcionalmente maior que o volume.²⁸ Em indivíduos com hipertensão isolada, as chances relativas de hipertrofia do VE foram 2,58 (IC 95% 0,97-6,86) em homens e 5,94 (3,06-11,53) em mulheres, com aumento da massa

Tabela 1 - Características clínicas da amostra.

Característica	Pré-hipertensão (n=106)	Hipertensão (n=128)	P
Sexo (masculino)	50 (47,2)	71 (55,5)	0,24
Idade (anos)	55,6 ± 8,9	54,4 ± 7,8	0,29
Cor da pele (caucasiana)	83 (78,3)	105 (82,0)	0,51
Formação acadêmica (anos)	11,5 ± 3,8	11,2 ± 3,9	0,58
ASC (m ²)	1,83 ± 0,19	1,87 ± 0,17	0,07
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 4,0	28,4 ± 4,4	0,14
PAS (mmHg)	129,3 ± 5,1	141,0 ± 7,0	<0,001
PAD (mmHg)	81,5 ± 5,4	90,4 ± 5,8	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	193,7 ± 34,8	194,3 ± 35,3	0,90
Colesterol HDL (mg/dl)	49,6 ± 12,6	49,8 ± 13,1	0,90
Colesterol LDL (mg/dl)	120,4 ± 31,9	116,5 ± 30,9	0,34
Creatinina (mg/dL)	0,83 ± 0,18	0,84 ± 0,18	0,46
Diabetes	5 (4,7)	12 (9,4)	0,21
Tabagismo**	49 (46,2)	68 (53,1)	0,36
Consumo de bebidas alcoólicas*	100 (94,3)	111 (86,7)	0,08
Frequência cardíaca (bpm)	70 ± 12	72 ± 11	0,17

* Atual ou passada. IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os dados são expressos como média ± DP ou número (porcentagem).

Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos da estrutura e função cardíacas.

Parâmetro	Pré-hipertensão (n=106)	Hipertensão (n=128)	P*	P**
DAE (mm)	34,6 ± 4,2	36,5 ± 4,2	0,001	0,002
VAE (ml)	47,5 ± 11,5	50,2 ± 13,7	0,10	0,27
VAEI (ml/m ²)	25,8 ± 5,8	26,8 ± 7,2	0,27	0,28
DDVE (mm)	43,6 ± 4,5	45,1 ± 4,8	0,01	0,08
DSVE (mm)	26,1 ± 4,0	26,9 ± 3,9	0,13	0,32
FEVE Teichholz (%)	70,6 ± 7,7	70,6 ± 7,4	0,99	0,92
MVE (g)	145,8 ± 34,5	156,6 ± 39,2	0,03	0,12
IMVE (g/m ²)	79,3 ± 15,4	83,0 ± 17,0	0,08	0,15
ESIV (mm)	10,2 ± 1,4	10,0 ± 1,2	0,29	0,08
EPP (mm)	9,6 ± 1,2	10,0 ± 1,1	0,01	0,04
ERP	0,44 ± 0,06	0,45 ± 0,06	0,80	0,76
Volume sistólico do VE (ml)	72,3 ± 20,0	74,3 ± 16,0	0,42	0,99
Índice cardíaco (l/m ²)	2,6 ± 1,0	2,8 ± 0,6	0,08	0,08
e' lateral (cm/s)	14 ± 3	13 ± 3	0,05	0,01
e' média (cm/s)	9 ± 2	9 ± 2	0,33	0,19
Razão E/e' lateral	6,1 ± 7,1	5,7 ± 1,5	0,61	0,33
Razão E/e' média	8,1 ± 2,1	8,4 ± 2,2	0,35	0,24
Razão E/A mitral	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,76	0,80
TDE (ms)	225 ± 45	229 ± 46	0,51	0,71

*Não ajustado. **Ajustado para sexo, idade e índice de massa corporal. DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VAE: volume atrial esquerdo; VAEI: volume do átrio esquerdo indexado; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ESIV: espessura do septo interventricular; EPP: espessura da parede posterior; ERP: espessura relativa da parede; VE: ventrículo esquerdo; TDE: tempo de desaceleração da onda E. Os dados são expressos como média ± DP ou número (porcentagem).

do VE à custa da dilatação do VE em homens e incremento da espessura da parede em mulheres.²⁹ Também há evidências de que as mulheres podem ter maior sensibilidade à sobrecarga pressórica e/ou maior plasticidade ventricular esquerda em populações específicas,³⁰ e parece que mesmo pequenas diferenças na PA podem ter efeito similar. As consequências clínicas da hipertrofia do VE também diferem entre os sexos, com maior risco de morte cardiovascular em mulheres do que em homens (FC 7,5 - IC 95% 1,6-33,8 e FC 1,3 - IC 95% 0,4-3,7, respectivamente) em comparação com indivíduos sem hipertrofia do VE.³¹ Isso também leva a questionar se a pré-hipertensão e a hipertensão têm uma apresentação fenotípica diferente da lesão de órgãos-alvo de acordo com o sexo e podem contribuir para o aumento da prevalência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) em mulheres.³²

Em nosso estudo, observou-se volume do AE e índice de volume do AE entre os grupos, embora os indivíduos hipertensos tivessem um diâmetro do AE significativamente maior do que os pares pré-hipertensos. A maioria dos estudos anteriores não apresenta dados sobre o tamanho do AE quando se comparam esses estágios de hipertensão; entretanto, sabe-se que o volume do AE é mais preciso para estimar o tamanho real do AE, com maior desempenho para a predição de eventos cardiovasculares.³³ Observou-se semelhança nos parâmetros da função diastólica entre os grupos, com exceção da velocidade da onda e' lateral, que foi menor em indivíduos hipertensos (13 vs. 14 cm/s, P=0,05); no entanto, a relação E/e' e outros. Isso pode sugerir que as alterações estruturais precedem as alterações detectáveis nos parâmetros Doppler da função diastólica e condizem com as diretrizes recentes sobre a avaliação da função diastólica, que propõem uma abordagem mais específica e conservadora para a presença de disfunção diastólica leve.²²

Em geral, conforme recomendado pelas diretrizes JNC8, indivíduos com pré-hipertensão devem ser tratados com terapias não farmacológicas, como redução de peso, aumento da atividade física, restrição de sódio e evitar excesso de álcool.¹ Entretanto, há evidências crescentes dos benefícios do tratamento farmacológico da pré-hipertensão. No estudo PREVER-prevention, encontrou-se incidência de hipertensão significativamente menor no grupo clortalidona/amilorida em comparação com o placebo. Houve uma interação do tratamento com o sexo, com um aparente benefício maior do tratamento com clortalidona/amilorida em mulheres em comparação com os homens.¹⁹ Uma vez que as mulheres tendem a ser mais sensíveis às alterações adaptativas cardíacas da hipertensão, uma estratificação mais precisa nessa população pode se traduzir em estratégias para a prevenção da IC.

Algumas limitações presentes no nosso estudo merecem ser destacadas. Primeiro, não tivemos participantes com PA ótima. No entanto, estudos prévios mostraram que a pré-hipertensão está associada à maior frequência de alterações ecocardiográficas do que a PA ótima.¹⁶ As características da nossa população, originadas de um único centro de estudo, principalmente de indivíduos caucasianos de meia-idade com poucos fatores de risco cardiovascular, devem ser consideradas para estender nossos achados a outras populações.

Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos da estrutura e função cardíacas por sexo.

	Feminino				Masculino			
	Pré-hipertensão (n=56)	Hipertensão arterial (n=57)	P*	P**	Pré-hipertensão (n=50)	Hipertensão (n=71)	P*	P**
DAE (mm)	33,3 ± 4,0	35,3 ± 4,2	0,01	0,01	36,0 ± 4,1	37,6 ± 4,0	0,04	0,05
VAE (ml)	45,7 ± 12,4	48,1 ± 14,7	0,37	0,64	49,4 ± 10,4	51,9 ± 12,9	0,27	0,30
VAEI (ml/m ²)	26,4 ± 6,0	27,0 ± 7,9	0,64	0,83	25,2 ± 5,4	26,7 ± 6,6	0,23	0,20
DDVE (mm)	42,0 ± 4,7	43,5 ± 4,6	0,08	0,15	45,4 ± 3,4	46,4 ± 4,6	0,21	0,29
DSVE (mm)	24,7 ± 3,7	25,2 ± 3,5	0,41	0,51	27,7 ± 3,7	28,2 ± 3,8	0,45	0,48
FEVE Teichholz (%)	71,8 ± 8,1	72,5 ± 6,8	0,62	0,67	69,3 ± 7,1	69,1 ± 7,6	0,89	0,80
MVE (g)	126,1 ± 29,1	141,1 ± 34,1	0,01	0,05	167,9 ± 25,5	169,0 ± 38,9	0,87	0,95
IMVE (g/m ²)	73,4 ± 15,6	79,2 ± 16,0	0,05	0,04	86,0 ± 12,3	86,1 ± 17,2	0,97	0,93
ESIV (mm)	9,6 ± 1,3	9,7 ± 1,1	0,81	0,89	10,3 ± 1,2	10,8 ± 1,1	0,01	0,01
EPP (mm)	9,0 ± 1,0	9,6 ± 1,0	0,002	0,001	10,2 ± 0,9	10,2 ± 1,1	0,92	0,80
ERP	0,43 ± 0,07	0,45 ± 0,06	0,32	0,26	0,45 ± 0,05	0,44 ± 0,06	0,41	0,43
Volume sistólico do LV (ml)	64,2 ± 13,4	69,8 ± 15,4	0,06	0,13	81,5 ± 22,4	77,8 ± 15,6	0,36	0,26
e' lateral (cm/s)	13 ± 3	13 ± 3	0,27	0,15	14 ± 3	13 ± 3	0,08	0,03
e' média (cm/s)	9 ± 2	8 ± 2	0,12	0,06	9 ± 2	9 ± 2	0,89	0,97
Razão E/e' lateral	5,8 ± 1,4	6,0 ± 1,5	0,41	0,43	6,4 ± 1,5	5,5 ± 1,5	0,46	0,46
Razão E/e' média	8,6 ± 2,4	8,9 ± 1,9	0,53	0,64	7,5 ± 1,6	8,0 ± 2,2	0,18	0,23
Razão E/A mitral	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,61	0,43	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,90	0,66
TDE (ms)	220 ± 44	223 ± 44	0,76	0,71	231 ± 46	234 ± 48	0,73	0,41

*Não ajustado. **Ajustado para idade e índice de massa corporal. DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VAE: volume atrial esquerdo; VAEI: volume do átrio esquerdo indexado; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ESIV: espessura do septo interventricular; EPP: espessura da parede posterior; ERP: espessura relativa da parede; VE: ventrículo esquerdo; TDE: tempo de desaceleração da onda E. Os dados são expressos como média ± DP.

Tabela 4 – Padrões geométricos do VE.

Padrão geométrico do VE	Pré-hipertensão (n=106)	Hipertensão (n=127)	P
Geometria normal	32 (30,2)	40 (31,5)	0,83
Remodelamento concêntrico do VE	67 (63,3)	75 (59,1)	0,51
Hipertrofia concêntrica do VE	2 (1,8)	7 (5,5)	0,14
Hipertrofia excêntrica do VE	5 (4,7)	5 (3,9)	0,76

VE: ventrículo esquerdo. Os dados são expressos como número (porcentagem).

Em resumo, em indivíduos de meia-idade com baixo risco cardiovascular, as diferenças nos parâmetros ecocardiográficos relacionados à lesão pré-clínica de órgãos-alvo são provavelmente sutis entre a pré-hipertensão e a hipertensão estágio I, embora mulheres com hipertensão estágio I tenham significativamente maior massa de VE, o que pode indicar resposta adaptativa específica de cada sexo à pressão arterial em estágios iniciais da hipertensão. Essas diferenças entre os sexos no remodelamento do VE devem ser exploradas em estudos posteriores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e

revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante, aprovação final da versão a ser submetida: Bertoluci C, Foppa M.

Concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante, aprovação final da versão a ser submetida: Santos ABS, Fuchs SC e Fuchs FD. Todos os autores aprovaram o artigo final.

Fontes de Financiamento

Este estudo foi apoiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) do Ministério da Ciência e Tecnologia; Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS); e Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo que todas as instituições são do Brasil. Os patrocinadores não tiveram participação no desenho e execução do estudo, ou na elaboração e aprovação do manuscrito.

Potencial Conflito de Interesses

Todos os autores declararam não haver conflitos de interesses ou informações financeiras a serem divulgadas com relação ao assunto deste manuscrito.

Referências

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 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*. 2014; 311:507–20.
2. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2113-8.
3. Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S, et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):703-16.
4. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med*. 2013; 11:177.
5. Lorber R, Gidding SS, Daviglius ML, Colangelo LA, Liu K, Gardin JM. Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6):955-60.
6. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90(1):179-85.
7. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Russell M, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study Hypertension. 2009; 54(5):974-80.
8. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Welty TK, Lee ET, et al. Left ventricular mass and incident hypertension in individuals with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2008; 26(9):1868-74.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 ; 34(28):2159-219.
10. Lee JH, Park JH. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clin Hypertens*. 2015; 21:9.
11. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001; 141(3):334-41.
12. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(11 Pt 1):1035-9.
13. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(2):93-9.
14. Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation*. 2012; 125(6):743-5.
15. Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the Masked Hypertension Study. *Am J Hypertens*. 2012; 25(6):664-71.
16. Manios E, Tsigoulis G, Koroboki E, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Toumanidis S, et al. Impact of prehypertension on common carotid artery intima-media thickness and left ventricular mass. *Stroke*. 2009; 40(4):1515-8.
17. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, Lee ET, Best LC, Russell M, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2007 ; 115(2):221-7.
18. Santos AB, Gupta DK, Bello NA, Gori M, Claggett B, Fuchs FD, et al. Prehypertension is associated with abnormalities of cardiac structure and function in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Hypertens*. 2016 ; 29(5):568-74.
19. Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, Figueiredo Neto JA, Scala LC, Whelton PK, Mosele F, et al. Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amiloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(12). pii: e004248.
20. Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, de Mello RB, Mosele F, Whelton PK, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016; 34(4):798-806.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(1):1-39.e14.
22. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4):277-314.
23. Tognon AP, Foppa M, Luft VC, Chambless LE, Lotufo P, El Aouar LM, et al. Reproducibility of left ventricular mass by echocardiogram in the ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(2):104-11.
24. Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, Chase GA. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(2):424-30.
25. Ogah OS, Adebajo AT, Otukoya AS, Jagusa TJ. Echocardiography in Nigeria: use, problems, reproducibility and potentials. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:13.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):871-8.
27. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension*. 1995; 26(6 Pt 1):979-83.
28. Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol*. 1997; 80(4):475-80.
29. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol*. 1993; 72(3):310-3.
30. Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Krabatsch T, Dunkel A, Dandel M, et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? *Circulation*. 2010; 122(11 Suppl):S23-8.
31. Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995; 92(4):805-10.
32. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(6):562-8.
33. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(5):1018-23.