

EFEITOS DO BLOQUEIO SIMPÁTICO NA HIPERTROFIA CARDÍACA APÓS INFARTO E SUAS REPERCUSSÕES NA CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA

JOSÉ GERALDO MILL, CLÁUDIA MENDES LEITE, DALTON VALENTIN VASSALLO
Vitória, ES

Objetivo— Investigar os efeitos do uso crônico de reserpina (Res) ou propranolol (Prop), administrados subcutaneamente, na evolução da hipertrofia cardíaca e contratilidade miocárdica após infarto do miocárdio (IM).

Métodos— Ratos albinos com 3 meses de idade foram submetidos à ligadura dos ramos anteriores da artéria coronária esquerda para a produção de IM. Ratos submetidos a cirurgia fictícia foram usados como grupo controle. Os animais tratados com Res (0,5 mg/kg/dia) foram sacrificados 8-10 dias após a cirurgia e os tratados com Prop (2,5 mg/kg a cada 12h) foram sacrificados 15 (G-15) ou 30 (G-30) dias após. A hipertrofia foi avaliada pelo peso das câmaras cardíacas, corrigido para o peso corporal. A contratilidade miocárdica foi medida através da força (F) desenvolvida por tiras isoladas do ventrículo direito (VD) contraindo-se isometricamente.

Resultados— A Res inibiu completamente a hipertrofia dos átrios e do VD. A extensão do IM, medida pelo perceptual de área do ventrículo esquerdo (VE) coberta pela cicatriz fibrosa, não foi afetada pelo Prop ($32 \pm 4\%$ nos animais com IM tratados com solução salina e $30 \pm 3\%$ nos tratados com Prop). O Prop também inibiu significativamente a hipertrofia atrial e do VD. No G-30, por exemplo, os pesos relativos (mg/g) do AD e VD foram menores ($P < 0,05$) nos animais com IM e tratados com Prop ($0,12 \pm 0,01$ e $0,79 \pm 0,07$) que naqueles com IM tratados com solução salina ($0,22 \pm 0,03$ e $1,11 \pm 0,07$). A F basal produzida nos músculos de corações com IM foi 25 a 30% menor que nos controles. Essa queda foi reduzida para apenas 4% (G-15) e 8% (G-30) nos músculos de animais com IM tratados com Prop.

EFFECTS OF SYMPATHETIC BLOCKADE ON POSTINFARCTION CARDIAC HYPERTROPHY AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY.

Purpose— To investigate the effects of chronic subcutaneous administration of reserpine (Res) or propranolol (Prop) on the postinfarction myocardial hypertrophy and the effects of Prop treatment on myocardial contractility in rats.

Methods— Male albino rats (3-month-old) were submitted to left coronary artery ligation to produce myocardial infarction. Rats submitted to a sham-operation were used as controls. Animals submitted to Res (0.5 mg/Kg/day) were killed 8-10 days after surgery and those submitted to Prop (2.5 mg/kg twice a day) were killed 15 (G-15) or 30 (G-30) days later. Hypertrophy was evaluated according to cardiac chambers weight corrected to body weights. Isometric force (F) developed by isolated right ventricular (RV) strips was used as a contractile index.

Results— Atrial and RV hypertrophy were completely blocked by Res. Prop treatment did not significantly change infarct extension, evaluated by the fibrous scar area. Prop therapy also reduced atrial and RV hypertrophy. This effect was less intense compared to Res, however. In the G-30, for example, the relative right atrial and RV weights (mg/g) were 0.10 ± 0.01 and 0.59 ± 0.03 in sham-operated animals ($n = 9$), 0.12 ± 0.01 and 0.079 ± 0.07 in infarcted animals with Prop ($n = 11$) and 0.22 ± 0.03 and 1.11 ± 0.07 in those infarcted and treated with saline solution ($n = 11$). Basal F values were 25 to 30% lower in RV strips from infarcted than in sham-operated hearts. This reduction however was only 4% (G-15) and 8% (G-30) in infarcted hearts under Prop treatment.

Conclusion— These data show that sympathetic blockade reduces the postinfarction myo-

Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo.
Correspondência: José Geraldo Mill—Depto. Ciências Fisiológicas
Centro Biomédico da UFES—Caixa Postal 780—29001—Vitória, ES.

Conclusão — Os dados mostram que o bloqueio simpático reduz a intensidade da hipertrofia pós-IM e, de modo ainda não conhecido, tende a preservar a função contrátil do miocárdio remanescente.

Palavras-chave — infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca, bloqueadores beta.

cardial hypertrophy and tends to preserve contractility of the surviving myocardium.

Key-words — myocardial infarction, cardiac hypertrophy, beta blockers.

Arq Bras Cardiol 57/6: 435-443—Dezembro 1991

O desenvolvimento de hipertrofia consiste em reação adaptativa complexa do músculo cardíaco dependente da interação de fatores hemodinâmicos, como a pré e pós-carga, e metabólicos, como os níveis circulantes de catecolaminas, angiotensina II e hormônios da tireóide¹. Tem-se postulado que a integridade do sistema simpático parece constituir fator essencial para a ocorrência de hipertrofia cardíaca de diferentes etiologias². Assim, por exemplo, na hipertensão arterial, hipertireoidismo e exercício físico, o bloqueio do sistema nervoso simpático é capaz de retardar o desenvolvimento de hipertrofia ou mesmo determinar sua regressão²⁻⁴. Além disso, a estimulação excessiva dos receptores adrenérgicos cardíacos determina hipertrofia tanto em condições clínicas⁵ como experimentais^{6,7}, associada a depressão da contratilidade^{5,7}.

No coração infartado ocorre hipertrofia em todas as regiões não afetadas pela isquemia⁸⁻¹¹. A nível experimental, o rato tem sido frequentemente usado nestes estudos, tendo em vista a facilidade de produção cirúrgica do infarto do miocárdio (IM) nessa espécie¹² e à elevada sobrevivência na fase crônica. O grau de hipertrofia depende da extensão do IM e, conseqüentemente, das alterações hemodinâmicas dele decorrentes^{13,14}. Há aumento do tono simpático e dos níveis de catecolaminas circulantes após IM¹⁵. Entretanto, a participação do simpático no desenvolvimento da hipertrofia pós-IM ainda não foi adequadamente avaliada. Estudos clínicos demonstram que o uso prolongado de bloqueadores beta-adrenérgicos sem atividade agonista parcial em pacientes infartados reduz a morbidade e a mortalidade¹⁶. Os mecanismos destes efeitos, entretanto, ainda permanecem em discussão^{17,18}.

Neste trabalho, determinamos inicialmente o curso temporal da hipertrofia após IM em ratos. Em seguida, verificamos as repercussões

do bloqueio simpático, obtido por tratamento crônico com propranolol, sobre a hipertrofia e a contratilidade miocárdicas. Os resultados mostraram que o bloqueio simpático reduz a hipertrofia e torna menos intensa a diminuição de contratilidade no coração infartado.

MÉTODOS

Foi produzido IM em ratos albinos de três meses de idade, segundo técnica descrita anteriormente¹². Resumidamente, os animais eram anestesiados e submetidos a toracotomia na altura do 4^o espaço intercostal esquerdo. O coração era eviscerado e o ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda era ligado entre o cone da artéria pulmonar e o átrio esquerdo com fio de polivícril 6-0. O coração era reposicionado no tórax o qual era fechado com ligadura previamente preparada. Na maioria dos animais, a recuperação dos movimentos respiratórios foi imediata. A sobrevivência de animais infartados era de cerca de 80%, a maioria com infarto de média extensão¹³. Ratos submetidos a cirurgia fictícia, nos quais todos os passos cirúrgicos foram seguidos (exceto a ligadura coronariana) constituíram o grupo controle.

Após receberem injeção intraperitoneal de heparina (500U), os animais foram sacrificados e o coração retirado e perfundido pelo coto aórtico com solução fisiológica para remoção do sangue. As câmaras cardíacas foram separadas e pesadas após remoção do excesso de água e os pesos corrigidos para o peso corporal. Essa relação fornece avaliação aproximada do grau de hipertrofia¹⁹ exceto a do ventrículo esquerdo (VE) infartado, uma vez que a área fibrótica tem menor volume que o músculo original⁹. O septo interventricular foi considerado parte do VE e o septo interatrial foi descartado.

A presença de IM foi verificada através da observação direta da superfície endocárdica do VE. A área de fibrose, dada sua transparência, é facilmente delimitada por transiluminação. A área de IM foi quantificada a partir da cicatriz fibrosa. Apesar de ser medida aproximada, pois tais áreas não coincidem²⁰, essa medida pode ser considerada como indicativo da extensão do IM. A cicatriz fibrosa foi separada do músculo remanescente do VE e os contornos de ambos fragmentos delineados em papel milimetrado onde as áreas foram medidas através da contagem de pontos²¹.

O grau de hipertrofia (GH) de cada câmara dos corações com IM foi calculado através da

expressão: $\frac{W_{inf}}{W_{so}} - 1$ onde: W_{inf} = peso da câ-

mara cardíaca no coração infartado, e W_{so} = peso médio da câmara cardíaca no grupo com cirurgia fictícia.

Os valores de GH foram usados na determinação da velocidade de desenvolvimento de hipertrofia.

O bloqueio do sistema simpático em ratos com infarto ou cirurgia fictícia foi feito mediante tratamento crônico com reserpina ou propranolol. A reserpina foi administrada em injeção diária de 0,5 mg/kg, SC. Essa dose produz completa degranulação dos terminais adrenérgicos cardíacos²². Os animais foram sacrificados 8 a 10 dias após a cirurgia. A administração crônica de reserpina determinou elevado índice de mortalidade (cerca de 50%) nos animais submetidos à ligadura coronariana.

O propranolol foi empregado na dose de 5 mg/kg ao dia, SC, dividido em duas doses. Neste protocolo, os animais foram sacrificados 15 ou 30 dias após a cirurgia para avaliação de parâmetros morfológicos e da contratilidade do músculo isolado do ventrículo direito (VD). Os controles dos grupos tratados com reserpina ou propranolol, recebiam tratamento com solução fisiológica a 0,9%. O uso do simpático foi iniciado um dia antes da cirurgia. No protocolo do propranolol, um grupo de animais não submetido à cirurgia e sem receber qualquer medicação foi considerado como controle do tempo.

Uma tira da parede lateral do VD (8-10 mm de comprimento e 2-3 mm de largura) foi montada em banho de perfusão e fixada a um transdutor para medida da força produzida em contrações isométricas. O músculo foi nutrido com perfusão contínua de solução de Tyrode de com-

posição (em mM): NaCl 120, KCl 5,4, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 1,25, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 27 e glicose 11. A solução era aerada com mistura de O₂ (95%) + CO₂ (5%), com pH = 7,3-7,4, na temperatura de 23-25°C. Os músculos foram estimulados através de pulsos retangulares supralimiares na frequência de 0,5 Hz. Os experimentos foram realizados em estiramento ótimo (L_{max}). Em cada preparação, os valores de força (F) e da sua 1ª derivada temporal (dF/dt) foram normalizados para a área de secção transversa, calculada pela divisão do peso pelo produto do comprimento x densidade (1,06 g/mm³).

A comparação de duas médias foi feita pelo coeficiente t de Student. A comparação de mais de duas médias foi feita por análise de variância complementada pelo teste de Tukey. A análise de regressão foi feita pelo método dos mínimos quadrados. Os dados são apresentados como média + erro padrão da média (epm), exceto na tabela 1, onde o desvio padrão foi usado. Um coeficiente de P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A quantificação da hipertrofia pós-infarto tem sido feita, em geral, 3 a 12 semanas após ligadura coronariana⁸⁻¹⁰. Trabalhos mais recentes, entretanto, evidenciam desenvolvimento mais precoce da hipertrofia^{11,14}, o que confirmamos neste trabalho. Ratos infartados (n = 26) ou com cirurgia fictícia (n = 28) foram sacrificados 3, 7, 14 ou 28 dias após a cirurgia. Os animais que morreram durante a ligadura coronariana (n = 6) foram considerados controles (dia 0). A variação temporal dos pesos relativos das câmaras cardíacas é apresentada na figura 1. A cirurgia fictícia não altera tais pesos enquanto que nos corações infartados há crescimento exponencial do peso dos átrios e do VD. A hipertrofia pode ser detectada precocemente após o IM, pois nos animais com IM de 3 dias já ocorre aumento significativo da massa do átrio direito (AD) e VD. Esse resultado não decorre de redução do peso corporal, pois a redução de peso corporal foi de apenas 5 ± 3 g e no grupo com cirurgia fictícia, 3 ± 3 g. Uma observação deve ser feita em relação ao aumento de peso do átrio esquerdo (AE). Parte do aumento de peso nessa câmara pode ser decorrente de aderências entre o AE e a região superior do infarto. Nesse caso, o aumento do tecido fibroso deve também influir no aumento de peso, apesar da ocorrência de

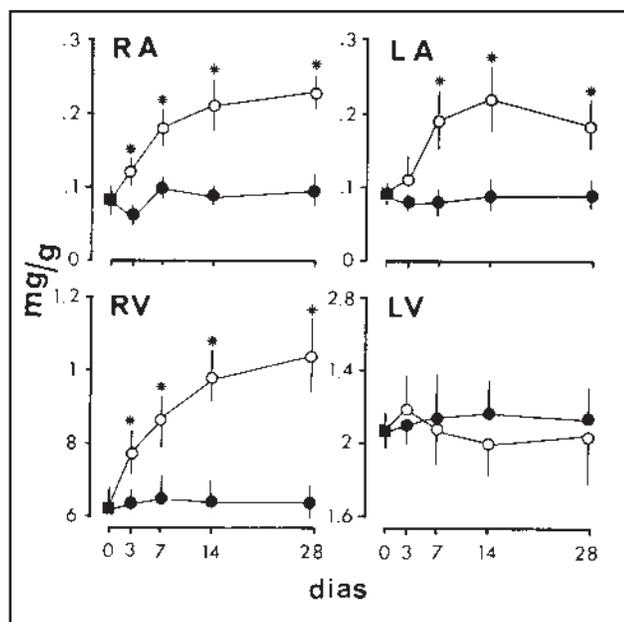


Fig. 1—Variação temporal do peso das câmaras cardíacas após infarto do miocárdio (o) ou cirurgia fictícia (●). Os animais sacrificados no dia 0 correspondem ao grupo controle (■). Os pesos do átrio direito RA, ventrículo direito (RV), átrio esquerdo (LA) e ventrículo esquerdo (LV) foram corrigidos para o peso corporal (mg/g). Os dados são as médias \pm sem de 6 a 8 ratos em cada grupo. (*) $P < 0,05$ infartado vs fictício.

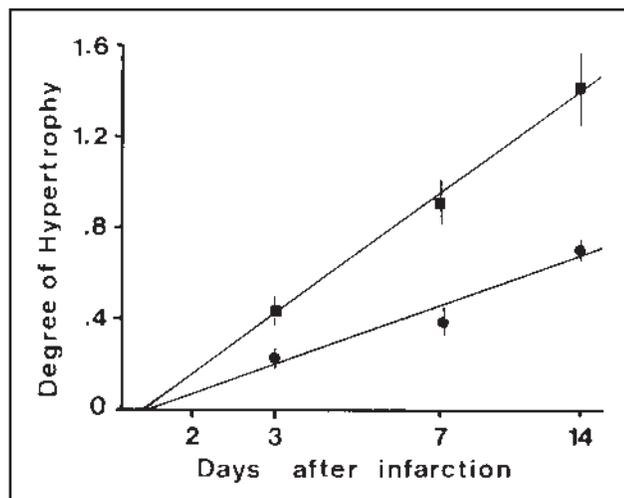


Fig. 2—Grau de Hipertrofia (GH) no átrio direito (■) e ventrículo direito (●) após infarto do miocárdio. Os dados são as médias \pm sem (n = 6 a 8). Observar que o tempo está em escala logarítmica.

hipertrofia ter sido previamente observada em análise histológica²⁶.

O aumento relativo da massa do AD é maior e mais rápido que no VD. Por exemplo, após duas semanas de evolução, os pesos do AD e VD eram, respectivamente, $117 \pm 16\%$ e $50 \pm 5\%$ maiores nos corações com IM do que nos com ligadura fictícia. A figura 2 mostra análise comparativa das velocidades de desenvolvimento de hipertrofia no AD e VD. Observa-se que o GH do AD e do VD aumenta linearmente com o

tempo plotado em escala logarítmica. As retas de regressão possuem coeficiente linear único (situado 1 a 2 dias após o IM) e diferentes coeficientes angulares (1,44 para o AD e 0,03 para o VD, $P < 0,05$). Portanto, os fatores que determinam o aparecimento de hipertrofia após o IM, devem atuar simultaneamente no AD e VD. A resposta do AD, entretanto, é mais rápida e proporcionalmente maior. A relação entre a intensidade de hipertrofia e a extensão do IM foi estudada em outro grupo de ratos (n = 14) sacrificados 8 a 10 dias após a ligadura coronariana, coincidindo com a fase intermédia do desenvolvimento exponencial de hipertrofia. Os resultados (fig. 3) mostram que tanto no AD como no VD a intensidade da hipertrofia correlaciona-se linearmente com a área de IM, havendo paralelismo entre as duas retas de regressão.

A massa total do VE não sofre mudança significativa após o IM (fig. 1), o que constitui dado indireto da ocorrência de hipertrofia no miocárdio remanescente do VE, uma vez que a espessura e, conseqüentemente a massa, da área fibrótica é menor que a do músculo original⁹. Estudos morfométricos do coração de ratos com infarto de média extensão (como os deste trabalho), mostram que o crescimento hipertrófico no VE infartado é suficiente para recuperação quase completa da massa muscular do VE⁹. Nossos resultados confirmam tais achados.

Altas doses de reserpina inibem a transmissão adrenérgica e reduzem os níveis circulantes

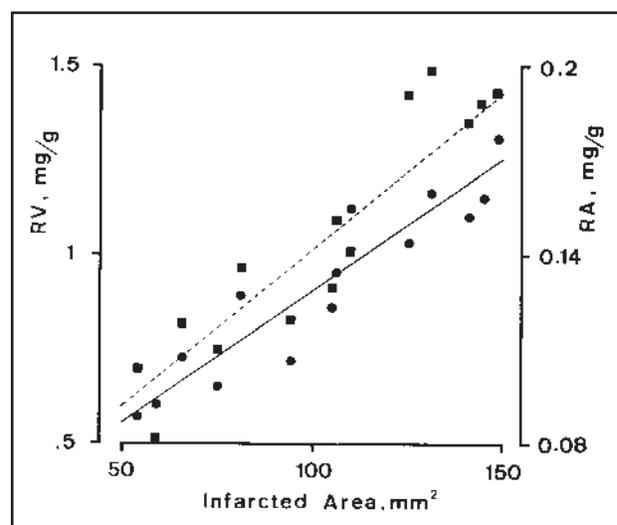


Fig. 3—Relação entre a área infartada do ventrículo esquerdo e a hipertrofia do ventrículo direito (RV, ●) e átrio direito (RA, ■) em ratos com infarto de 8 a 10 dias. Os pesos das câmaras cardíacas foram corrigidos para o peso corporal. As retas de regressão (linha contínua = RV e linha pontilhada = RA) foram calculadas pelo método dos mínimos quadrados. Os coeficientes de regressão (RV = 0,91 e RA = 0,92) foram significantes para $P < 0,01$, n = 14.

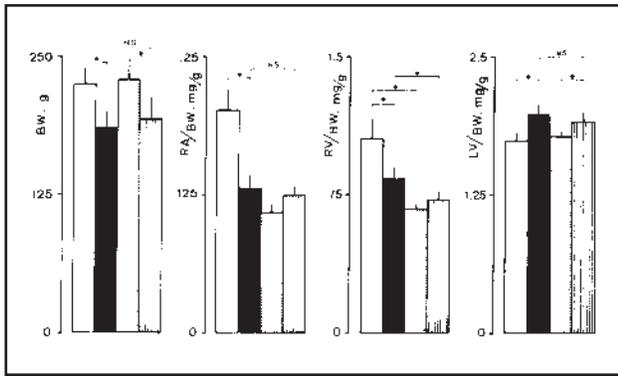


Fig. 4—Efeito da reserpina na hipertrofia pós infarto. Ratos com infarto foram tratados com reserpina (0,5 mg/kg/dia, ■) ou salina (□). Animais com cirurgia fictícia receberam tratamento idêntico com reserpina (◻) ou salina (◻). Os animais foram sacrificados 8 a 10 dias após a cirurgia, e medido o peso corporal (BW) e os pesos do átrio direito (RA), ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE). Na figura, tais pesos foram corrigidos para o BW. Os dados são fornecidos como média ± sem, de 8 a 10 ratos em cada grupo. (*) P < 0.05. Observar que o uso de reserpina produziu inibição do crescimento hipertrófico do AD e VD nos animais com infarto do miocárdio.

de catecolaminas²². A reserpina produz ainda quadro de predomínio catabólico com conseqüente perda de peso corporal (cerca de 18%) em ratos com ou sem infarto. Nesse caso, a massa cardíaca relativa nos animais sem infarto tende a aumentar (fig. 4). Nos ratos infartados a reserpina reduziu significativamente os pesos absoluto e relativo do AD, AE e VD, em relação aos animais infartados e tratados com solução salina. Por exemplo, a massa do AD do grupo IM-reserpina (0,13 ± 0,02 mg/g) foi significativamente menor que no grupo IM-salina (0,20 ± 0,01 mg/g). No VD, a inibição da hipertrofia foi parcial, mas estatisticamente significativa, ocorrendo cerca de 50% de inibição da hipertrofia. A reserpina não determinou variações significativas na massa do VE.

A redução de hipertrofia em presença de reserpina não parece ser conseqüente ao aumento do catabolismo, uma vez que o uso crônico de propranolol reproduziu resultados similares. Neste protocolo, o grupo controle (tab. I) não foi submetido a qualquer tratamento cirúrgico prévio e o ganho de peso ao longo do tratamento foi similar em ratos com ou sem IM, tratados ou não com propranolol.

Uma pequena redução da área de infarto, não significativa do ponto de vista estatístico, foi observada no grupo IM-propranolol. No grupo de 15 dias, a área infartada do grupo IM-salina foi de 103 ± 7 mm²(correspondendo a 35 ± 3% da superfície do VE) enquanto que a do grupo IM-propranolol foi de 89 ± 10 mm² (32 ± 2% da superfície do VE). No grupo de 30 dias essa

TABELA I—Evolução do peso corporal em ratos infartados (INF) ou com cirurgia fictícia (FIC) submetidos a tratamento crônico com propranolol ou solução salina.

Grupos	n	Pin	Pfin
Controle	9	273 ± 33	—
15 dias			
INF-Salina	10	270 ± 28	289 ± 32
INF-Propranolol	10	260 ± 35	288 ± 24
FIC-Salina	8	274 ± 14	294 ± 16
FIC-Propranolol	9	260 ± 20	287 ± 20
30 dias			
INF-Salina	10	226 ± 31	287 ± 42
INF-Propranolol	10	230 ± 35	280 ± 45
FIC saline	9	242 ± 31	307 ± 28
FIC-Propranolol	9	243 ± 23	304 ± 13

O peso inicial (Pin) foi medido no dia da cirurgia fictícia ou produção de infarto. O peso final (Pfin) foi medido antes dos animais serem sacrificados. Os pesos são dados em gramas e correspondem às médias ± desvio padrão (n = número de ratos). O grupo controle não foi submetido a qualquer tratamento cirúrgico e pertence à mesma amostra de animais submetidos a cirurgia. O ganho de peso não foi significativamente influenciado pelo infarto ou tratamento com propranolol.

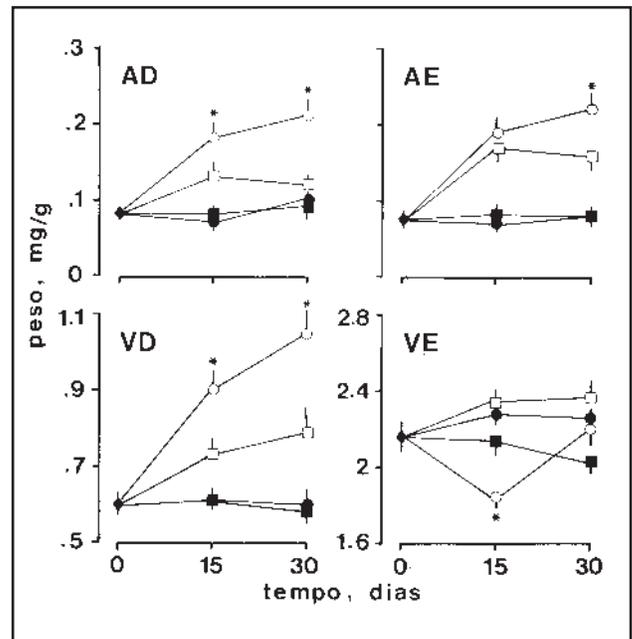


Fig. 5—Efeito do propranolol na hipertrofia pós-infarto. Os pesos dos átrios direito (AD) e esquerdo (AE) e dos ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE) em mg, foram corrigidos para o peso corporal (g). (♦) ratos controles; (○) ratos infartados e tratados com salina; (◻) ratos infartados e tratados com propranolol; (■) ratos com cirurgia fictícia e tratados com propranolol e (●) ratos com cirurgia fictícia e tratados com salina. Os dados são as médias ± epm (n = 8 a 11 em cada grupo). (*) P < 0.05, infartados tratados com propranolol vs demais grupos.

diferença foi semelhante (101 ± 12 mm² no grupo IM-salina e 87 ± 7 mm² no IM-propranolol).

A figura 5 apresenta a variação temporal dos pesos relativos das câmaras cardíacas, observando-se que nos animais sem IM, o propranolol não alterou a massa cardíaca. Nos ratos infartados o desenvolvimento de hipertrofia foi signifi-

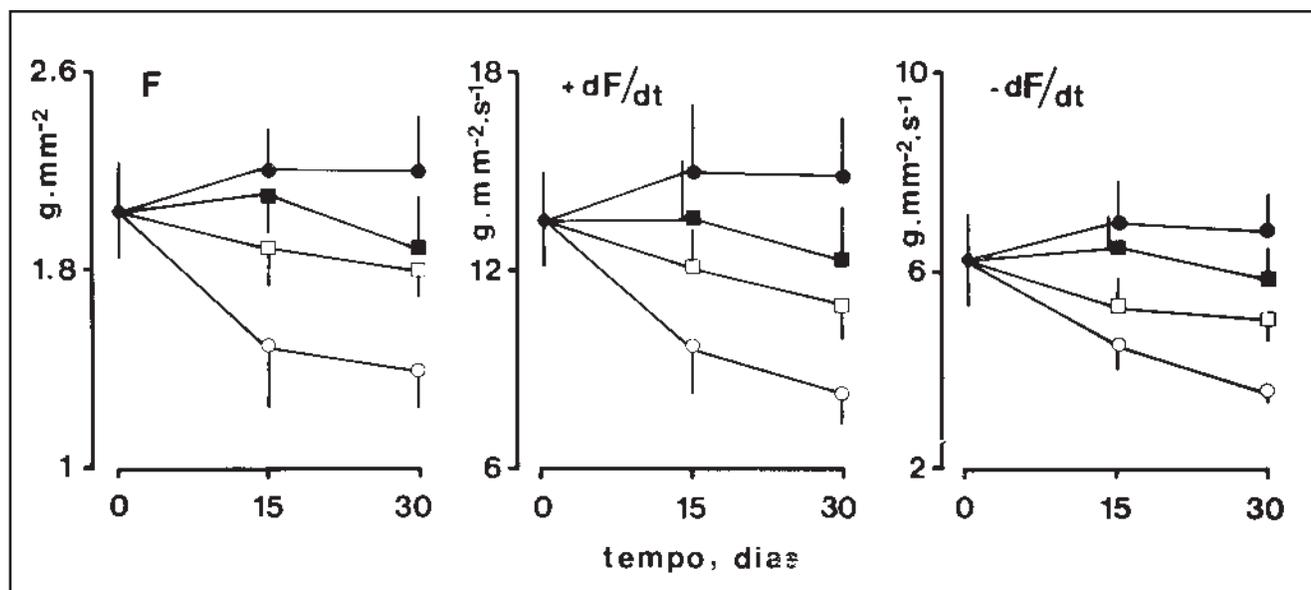


Fig. 6—Variação de Força (F) e das velocidades de contração (+dF/dt) e relaxamento (-dF/dt), no músculo do ventrículo direito de ratos infartados ou com cirurgia fictícia, tratados com propranolol ou salina. Os símbolos são os mesmos da Figura 5. Os dados são as médias \pm epm hi = 8 a 10).

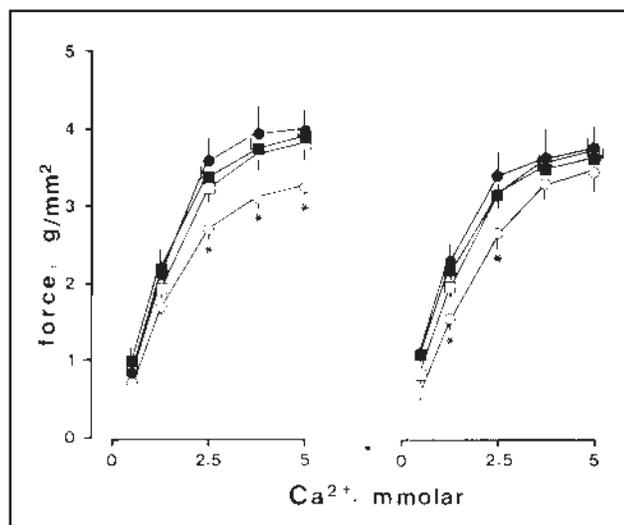


Fig. 7—Variação da força desenvolvida no músculo do ventrículo direito em função da concentração de Ca no meio de perfusão. Os símbolos são os mesmos da Figura 5. Os dados obtidos em animais de 15 dias são mostrados no painel da esquerda e nos de 30 dias, à direita. Os dados são as médias \pm epm (n = 8 a 10). (*) P < 0.05, infartados tratados com propranolol vs demais grupos.

cativamente reduzido nas câmaras direitas. Novamente o AD mostrou-se mais sensível ao bloqueio adrenérgico uma vez que, após 30 dias de tratamento, o crescimento hipertrófico do AD foi inibido em cerca de 80% e o do VD em 55%. No AE o efeito do propranolol foi menor, o que pode decorrer da maior influência da fibrose para o aumento de peso desta câmara. Os dados referentes ao VE sugerem também que o bloqueio adrenérgico não deve produzir redução substancial da hipertrofia nessa câmara.

Verificamos anteriormente que o músculo isolado do VD de ratos com IM crônica apresenta redução da força por unidade de massa muscular²⁵. Essa perda de eficiência contrátil ocorre quando a força desenvolvida é normalizada para a área de secção transversa do músculo. A figura 6 mostra os valores basais de F e dF/dt (Ca—1,25 mM e com estimulação de 0,5 Hz). A cirurgia IM, não determinou alterações nas caracterís-

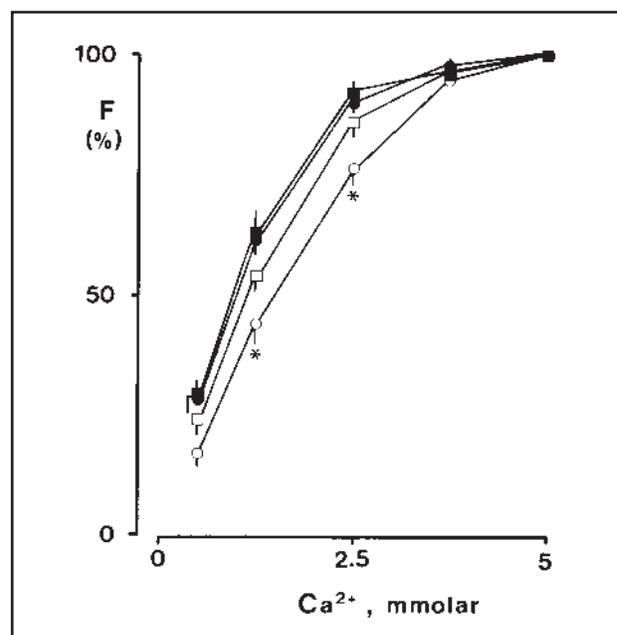


Fig. 8—Curva dose resposta ao Ca normalizada. Os dados, fornecidos como médias \pm epm, foram obtidos a partir dos valores absolutos de força (F) mostrados na Figura 7, painel direito. (*) P < 0.05, infartados tratados com propranolol vs demais grupos.

ticas contráteis. Nos animais infartados tratados com salina ocorreu diminuição progressiva de F e dF/dt , confirmando dados obtidos "in vivo"²⁶. Essa redução de contratilidade poderia estar implicada na progressiva deterioração hemodinâmica em animais com IM de média ou grande extensão²⁶. Nossos achados mostram que o tratamento com propranolol tende a minimizar a depressão de contratilidade após IM.

O miocárdio do Ve infartado apresenta hipossensibilidade ao $Ca^{11,27}$ a qual também estende-se ao miocárdio ventricular direito, como mostra a figura 7. Cada músculo era inicialmente estabilizado em $Ca^{++} = 0,5$ mM e, a seguir, os níveis de Ca^{++} na solução nutriente eram progressivamente aumentados até 5 mM. Observa-se deslocamento para a direita das curvas dose resposta obtidas nos músculos de corações infartados. A magnitude desse desvio foi reduzida nos animais infartados tratados com propranolol. Isso pode ser melhor observado na figura. 8, onde os valores de F obtidos nos animais de 30 dias (painel direito da fig. 7) foram normalizados em relação à força máxima desenvolvida em $Ca^{++} + 5$ mM. Observa-se que a concentração de Ca^{++} necessária para obtenção de 50% do valor máximo de F situa-se em torno de 1,1 mM nos músculos de corações sem infarto. Esse valor aumenta para 1,4 mM nos músculos de corações infartados sem tratamento. O uso de propranolol reduz esse valor para cerca de 1,2 mM, mostrando a melhora da resposta inotrópica no Ca^{++} .

DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho confirmam observações anteriormente em relação à ocorrência de hipertrofia global no coração após IM⁸⁻¹⁰ e mostram que essa hipertrofia desenvolve-se precocemente e depende da integridade simpática. Embora o IM produzido experimentalmente não seja idêntico ao resultante da doença coronária, tal modelo tem sido útil no estudo das adaptações crônicas do coração infartado.

Admite-se que a hipertrofia seja decorrente das alterações hemodinâmicas produzidas pelo IM^{3, 14,30}. O aumento da pressão diastólica do VE determinaria aumento de pressão vascular no pulmão e sobrecarga sistólica no VD. A observação de hipertrofia excêntrica no VE e concêntrica no VD¹⁴ reforça esse modelo. A maior parte dos estudos nesse campo concentra-se nos ventrículos. A extensão dessas observações aos

átrios mostrou que a resposta hipertrófica atrial é mais rápida e intensa que a ventricular. A ocorrência precoce de hipertrofia após IM (3 dias), foi relatada em apenas um estudo¹⁴, sugerindo-se que o aumento precoce do peso cardíaco possa ser devido, pelo menos em parte, a edema¹⁰. Em alguns animais medimos a relação peso seco/peso úmido. Este situou-se sempre entre 0,18 e 0,21 nas quatro câmaras cardíacas, não havendo diferença entre corações com e sem IM. Portanto, os aumentos de 44% e 24% nos pesos, respectivamente, do AD e VD, 3 dias após infarto, devem decorrer do aumento do conteúdo sólido do tecido. Isso confirma observações de Anversa e col¹⁴ em ratos com IM de 3 dias onde verificou-se ocorrência de aumento de 10% no diâmetro (e comprimento constante) nos miócitos do VD. Na ausência de hiperplasia, o aumento do volume ocupado pelos miócitos seria de 20%, valor esse próximo ao incremento de peso do VD nesse período (24%).

A análise de regressão do crescimento hipertrófico do AD e VD (fig. 2) mostra intersecção comum ao eixo do tempo, situada no 2º dia após o IM. Como a intensidade da hipertrofia nessas câmaras é proporcional à área do IM, pode-se inferir que o fator que dispara a resposta hipertrófica atuaria simultaneamente nas duas câmaras direitas. Pouco se conhece de como alteração hemodinâmica (fator inicialmente físico) irá promover modificações químicas a nível celular levando à hipertrofia. Esta depende essencialmente do incremento da síntese protéica e, portanto, da ativação gênica²⁹. Sabe-se que a produção de "fatores de crescimento", que seriam responsáveis diretos pela hipertrofia, depende da ativação de oncogenes³⁰. Assim, por exemplo, o fator de crescimento β -1 TGF β -1 aumenta logo após o IM³¹. Esse fator é produzido por miócitos da região peri-infarto e sua produção parece ser resposta à hipóxia²⁹. O conhecimento de como são produzidos e como atuam tais fatores começa a despertar interesse³² pois a hipertrofia miocárdica, para representar uma adaptação benéfica, deve vir acompanhada de aumento proporcional na rede vascular, o que parece não ocorrer na hipertrofia pós-IM³⁴. Nesse caso, o aumento do volume muscular é maior que o do volume vascular, com aumento da distância média entre capilares e células. Isso poderia agravar as condições de hipóxia do miocárdio remanescente.

Os eferentes simpáticos constituem um sistema trófico importante para o miocárdio. A estimulação de receptores adrenérgicos determina fosforilação de membrana, aumento do contéu-

do celular de Ca^{++} e Na^{++} , ativação da fosforilação oxidativa e incremento da síntese proteica^{35,36}. Não constitui surpresa, portanto, a inibição simpática deprimir a resposta hipertrófica do miocárdio em diferentes condições². O aumento da atividade simpática dirigida para o coração, em adição ao aumento das catecolaminas circulantes¹⁵, certamente funciona como fator adicional no estímulo à hipertrofia, funcionando, ao que parece, como fator permissivo ao crescimento celular. Nossos resultados indicam que o tecido atrial poderia ser mais sensível à estimulação simpática ou ainda poderia ser mais dependente do trofismo simpático na hipertrofia de origem hemodinâmica.

O miocárdio hipertrofiado do coração infartado apresenta desempenho mecânico deprimido, o que foi anteriormente observado no coração isolado^{11,27} e em inúmeros trabalhos "in situ"^{9,14,26}. Usando o músculo isolado do VD, verificamos que essa depressão contrátil parece estender-se a todo o miocárdio hipertrofiado, não sendo dependente, portanto, da fibrose disposta em série com o músculo remanescente do VE. A redução de contratilidade pode ser devida, pelo menos em parte, à diminuição da resposta inotrópica ao Ca^{++} . A causa desse achado, também observado em outros tipos de hipertrofia³⁷, ainda permanece desconhecida, mas poderia decorrer de alterações no acoplamento excitação-contração ou nas proteínas contráteis. A hipossensibilidade ao Ca^{++} foi relatada somente em hipertrofias de desenvolvimento rápido^{25, 27, 37}.

O uso crônico de propranolol produziu redução da hipertrofia pós-IM e tornou menos intensa a depressão de contratilidade no músculo isolado do VD. Esse dado levanta a hipótese de que a dessensibilização ao Ca^{++} poderia estar ligada à hipertrofia. Isso não parece ocorrer em situações onde a massa miocárdica aumenta lentamente, como no exercício físico³⁸.

Na parte intermédia das curvas dose-resposta ao Ca^{++} observe-se que a força desenvolvida nos músculos de corações infartados é cerca de 20 a 25% menor que nos controles. Essa queda diminui para cerca de 10% nos animais infartados e tratados com propranolol. Se essas diferenças persistirem no coração como um todo, poderá significar aumento importante no trabalho produzido por unidade de massa muscular ou por quantidade de oxigênio consumido. O uso de captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina I, reduz a hipertrofia e melhora o desempenho ventricular no coração infartado, tanto em condições experimentais²⁸ e clínicas³⁹. Admite-se que o controle da hipertrofia reduziria as alterações conformacionais do coração infar-

tado o que, a longo prazo, parece levar a uma redução da eficiência da bomba cardíaca³⁹. Outra possibilidade seria que o controle da hipertrofia permitiria melhor adequação da rede vascular no miocárdio remanescente, tornando-o menos vulnerável à hipóxia e, conseqüentemente às arritmias e ao reinfarcto. A exploração dessas possibilidades reveste-se de grande importância uma vez que a preservação da integridade morfo-funcional do músculo que sobrevive ao IM é de fundamental importância para o resultado de intervenções inotrópicas realizadas nestas circunstâncias.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório ICI-Wellcome, que gentilmente forneceu o propranolol. À Adriana C. Machado e Jussara D. Trindade, pelo indispensável auxílio técnico.

REFERÊNCIAS

1. Fröhlich ED—Overview of hemodynamic and non hemodynamic factors associated with left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 1989; 21 (suppl. V): 3-10.
2. Ostman-Smith I—Cardiac sympathetic nerves as the final pathway in the induction of cardiac hypertrophy. *Clin Sci*, 1981; 61: 26-72.
3. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM—Cardiac hypertrophy and anti hypertensive therapy. *Cardiovasc Res*, 1977; 11: 427-33.
4. Eliades D, Weiss HR—Role of beta-adrenoceptors in the hypertrophic response to thyroxine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; 14:58-65.
5. Baker G, Zeller NH, Weitzner K, Leach JK—Pheochromocytoma without hypertension presenting cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1972; 83: 688-93.
6. Laks MM, Morady F, Swan HJC—Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of antihypertensive doses of norepinephrine in conscious dogs. *Chest*, 1973; 64: 75-8.
7. Vassallo DV, Vasquez EC, Cabral AM—Contractile performance of papillary muscles of renovascular hypertensive and isoproterenol-pretreated rats. *Pharmacol Res Comm*, 1988; 20: 61-72.
8. Norman TD, Coers CR—Cardiac hypertrophy after coronary ligation. *Arch Pathol*, 1960; 69: 181-4
9. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G—Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte hypertrophy. *Am J Pathol* 1985; 118:484-92.
10. Spadaro J, Cicogna AC, Tucci PJF, Cury PR, Montenegro MR —Morphometric evaluation on the time course of right ventricular hypertrophy after left coronary artery ligation in rats. *Brazilian J Med Biol Res*, 1989; 22: 517-22.
11. Mill JG, Stefanon I, Leite CM, Vassallo DV—Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats. *Cardiovasc Res*, 1990; 24: 748-53.
12. Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mandell P—Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rats. *Angiology*, 1960; 11: 398-407.
13. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC et al—Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res*, 1979; 44: 503-12.
14. Anversa P, Loud AV, Levicki V, Guideri G—Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol*, 1985; 248: H876-82.

15. Strazewaska Barczak J—The reflex stimulation of catecholamine secretion during acute stage of myocardial infarction in the dog. *Clin Sci*, 1971; 41: 419-39.
16. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P—Beta blockade during and after myocardial infarction, an overview of randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis*, 1985; 27: 335-71.
17. Friedman LM, Byington RP, Capone RJ, Forberg CD, Goldstein S, Lichstein E—Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 1-8.
18. Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, Blackey AR, Henning H, Ross Jr. J—Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1990; 11: 43-50.
19. Rakusan K, Korenchy B, Arkar K, Turek Z—Merits and pitfalls in morphological assessment of cardiac growth. *Fed Proc*, 1986; 45: 2580-4.
20. Vracko R, Thorning D, Frederickson RG—Connective tissue cells in healing rat myocardium. *Am J Pathol*, 1989; 134: 993-1006.
21. Weibel ER—Stereological Methods- Vol 1: Practical Methods for Biological Morphometry, London, Academic Press, 1979.
22. Crout JR, Muscus AJ, Tredeleburg U—Effect of tyramine on the isolated guinea-pig atria in relation to their noradrenaline stores. *Br J Pharmacol*, 1962; 18: 600-11.
23. Traunecker W—Metabolic effects of various b-adrenoceptors blocking agents in rats and dogs. *Arzneim Forsch*, 1985; 35: 376-82.
24. Oberpriller JO, Ferrans VJ, Carrol RJ—Changes in DNA content, number of nuclei and cellular dimensions of young rat atrial myocytes in response to left coronary artery ligation. *J Mol Cell Cardiol*, 1983; 15: 31-42.
25. Mill JG, Leite CM, Vassallo DV—Right ventricular contractility depression in chronically infarcted rats. *Brazilian J Med Biol Res*, 1988; 21: 621-4.
26. Bech OM, Kahr O, Diamant B, Steiness E—Time course of functional deterioration after coronary artery ligation in rats. *Cardiovasc Res*, 1987; 40: 221-30.
27. Fellenius G, Hansen CA, Mjos O, Neely JR—Chronic infarction decreases maximum cardiac work and sensitivity of heart to extracellular calcium. *Am J Physiol*, 1985; 249: H80-7.
28. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steiberg C, Finn P—Survival after an experimental myocardial infarction: Beneficial effects of long term therapy with captopril. *Circulation*, 1985; 72: 406-12.
29. Hammond GL, Wieben E, Market CL—Molecular signals for initiating protein synthesis in organ hypertrophy. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1979; 79: 2455-9.
30. Macara IG—Oncogenes and cellular signal transduction. *Physiol Rev*, 1989; 69: 797-829.
31. Thompson NC, Geiser AG, Sporn MB—Transforming growth factor b-1 in acute myocardial infarction in rats. *Growth Factors*, 1988; 1: 91-9.
32. Mulvagh SL, Roberts R, Schneider MD—Cellular oncogenes in cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*, 1988; 20: 657-62.
33. Schneider MD, Parker TG—Cardiac myocytes as targets for the action of peptide growth factors. *Circulation*, 1990; 81: 1443-56.
34. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G—Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Circ Res*, 1986; 58: 26-37.
35. Simpson P, McGrath A, Savion S—Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and catecholamines. *Circ Res*, 1982; 51: 787-801.
36. Kolbel F, Schreiber V—Biochemical regulators of cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol*, 1983; 78: 351-63.
37. Pawlusch DG, Musch TI, Moore RL—Ca-dependent homeometric autoregulation in hypertrophied rat heart. *Am J Physiol*, 1989; H1139-47.
38. Geenen DL, White TP, Lampman RM—Papillary mechanics and cardiac morphology of infarcted rat hearts after training. *J Appl Physiol*, 1987; 63: 92-6.
39. Pfeffer MA, Braunwald E—Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 1990; 81: 1161-72.