

Aspectos Morfológicos da Remodelação Ventricular Esquerda na Cardiomiopatia Hipertensiva

Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda
Rio de Janeiro, RJ

Morfologia do miocárdio normal

O miocárdio (gr. *mys* = músculo + gr. *kardia* = coração) é formado por uma rede de fibras interligadas de músculo estriado que apresenta um delicado revestimento de tecido conjuntivo, ou endomísio. Várias fibras miocárdicas agrupam-se em feixes que são revestidos também por tecido conjuntivo ou perimísio, que é contínuo com o endomísio e com o tecido conjuntivo da superfície do coração, ou epimísio (um dos componentes da formação do epicárdio). Os vasos e nervos transitam no tecido conjuntivo para atingir ou doixar as fibras miocárdicas¹.

A estrutura do miocárdio é semelhante à do músculo estriado esquelético, sendo a principal exceção que no miocárdio os feixes de fibras dicotomizam-se e interligam-se, configurando o que já foi comparado a um sincício onde os núcleos são centrais (nos músculos esqueléticos os núcleos estão na periferia da fibra).

A fibra miocárdica vista longitudinalmente em microscopia óptica (fig. 1) apresenta estriações comparáveis às do músculo esquelético. Faixas escuras largas são as faixas A de miofibrilas com uma zona clara central, a zona H. Entre as faixas A vemos faixas claras I que apresentam uma linha escura central, a linha (ou disco) Z. Entre duas linhas Z consecutivas temos um

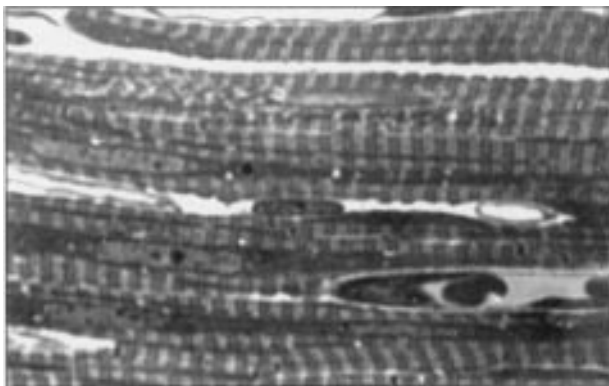


Fig. 1- Fotomicrografia do miocárdio em corte longitudinal. Material perfundido com fixador de Karnovsky, incluído em Epon, seccionado com 1m de espessura (corte semifino) e corado com azul de toluidina. Vê-se a estriação característica da fibra miocárdica e numerosos capilares. Aumento aproximado de 1000 vezes (material original).

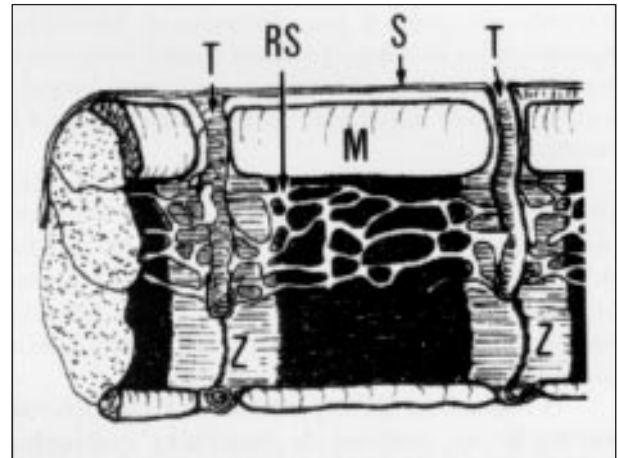


Fig. 2- Esquema tridimensional do sistema de túbulos T (T) e do retículo sarcoplasmático (RS) no miocárdio de mamíferos (s = sarcolema). Vê-se que os túbulos T comunicam-se com o espaço extracelular e relacionam-se com especializações do RS sobre as linhas Z. Entre os túbulos T encontramos numerosas mitocôndrias (M) responsáveis pela produção da energia necessária à contração muscular (baseado em Mandarim-de-Lacerda¹).

sarcômero que é a unidade contrátil do músculo estriado. Durante a contração as faixas A mantêm a mesma largura (1,5m), enquanto as faixas I encurtam. Isto deve-se ao deslizamento de filamentos finos (actina + tropomiosina e troponina) sobre filamentos grossos (miosina + proteína C)². A ligação das fibras colágenas aos cardiomiócitos ocorre nas regiões vizinhas a linha Z¹.

Discos intercalares separam fibras contíguas em suas extremidades no nível da linha Z. Este complexo corresponde a complexos juncionais que podem ser de três tipos: zônula de adesão, desmossomas e junções do tipo *gap*. As duas primeiras são complexos unitivos intercelulares que mantêm a adesão entre as fibras miocárdicas. As junções do tipo *gap* são pequenos poros intercelulares permeáveis a íons e que por isso fazem a comunicação eletro-iônica entre as células³.

O comprimento do sarcômero miocárdico que permite desenvolver o máximo de força contrátil é de aproximadamente 2,2m (material fixado para microscopia eletrônica). Nestas condições há a superposição máxima dos filamentos finos com os filamentos grossos, produzindo o maior número de locais geradores de força (base estrutural para explicar a lei de Starling). Quando o sarcômero é distendido além de 2,2m a força desenvolvida diminui por que os filamentos ficam parcialmente desarranjados e poucos locais geradores de força podem

atuar. Da mesma forma com comprimento inferior a 2,2m o sarcômero é menos efetivo na geração de força⁴.

A fibra miocárdica é revestida pelo sarcolema (membrana plasmática do tecido muscular) (fig. 2). Regularmente, na região da linha Z pequenos túbulos transversais (túbulos T) destacam-se do sarcolema e ramificam-se no plano transversal à fibra miocárdica, havendo um túbulo T por sarcômero no miocárdio humano. A luz do túbulo T está em comunicação com o espaço extracelular e armazena em seu interior íon Ca⁺⁺, sendo uma via importante para trazer substratos à miofibrila.

Encontramos na linha Z do miocárdio, além dos túbulos T, duas estruturas provenientes do retículo sarcoplasmático (retículo formado por rede intracelular de túbulos que é muito ramificada estendendo-se de um sarcômero a outro). Especializações do retículo sarcoplasmático estão intimamente relacionadas com o sarcolema dos túbulos T⁵.

O conjunto composto por túbulos T e cisternas está envolvido no controle da seqüência contração-relaxamento da miofibrila cardíaca. Assim, a onda de excitação que atravessa o miocárdio despolariza o retículo sarcoplasmático, provocando descarga de cálcio entre as miofibrilas. Este cálcio difunde-se rapidamente ativando a quebra de ATP e a produção de energia com a consequente contração muscular. O relaxamento é obtido por bombeamento de cálcio de volta aos túbulos e cessando a quebra do ATP¹.

O miocárdio é formado por diferentes tipos de células das quais os cardiomiócitos-são as maiores mas não as mais numerosas (representam cerca de 1/3 da população celular total do miocárdio). As demais células encontram-se no interstício cardíaco (fig. 3)⁶: células endoteliais (que revestem internamente vasos coronários e linfáticos e também o endocárdio - influenciam a reatividade vasomotora dos vasos sanguíneos); células musculares lisas (encontradas no epicárdio e na parede dos vasos coronários, artérias e arteríolas, e que também influenciam a reatividade e a capacidade vasodilatadora desses vasos); fibroblastos cardíacos (que produzem e degradam proteínas estruturais do colágeno e elastina no interstício cardíaco); macrófagos e mastócitos (que são defensores contra a invasão de proteínas estranhas ao organismo).

As células miocárdicas do ventrículo são relativamente grandes, com diâmetros transversais de cerca de 30m⁷ e apresentam grande quantidade de túbulos T. Além dessas características são semelhantes às atriais. No coração normal identificamos três camadas superpostas de fibras musculares: superficial (subepicárdica), média e profunda (subendocárdica). Estas três camadas são comuns a ambos os ventrículos sendo que uma camada média espessa é típica do ventrículo esquerdo (VE)⁸. Fibras miocárdicas ventriculares apresentam combinação de convexidade no longo eixo e concavidade no curto eixo (configuração catenóide)⁹.

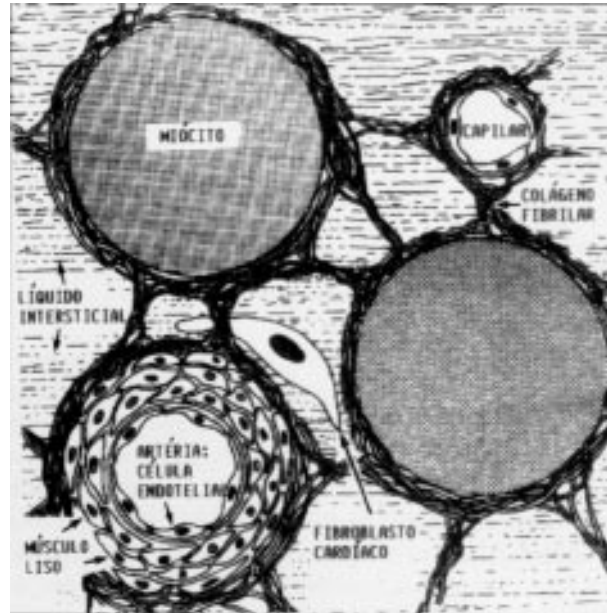


Fig. 3 - Esquema do miocárdio com suas partes: cardiomiócitos, células não-miócitos e líquido intersticial. Células não-miócitos incluem as células endoteliais dos vasos cardíacos (sanguíneos e linfáticos - estes não estão mostrados), células musculares lisas da parede das artérias e arteríolas coronárias, fibroblastos cardíacos e macrófagos (não mostrados aqui). Baseado em Weber e Brilla⁶.

Alguns aspectos da morfologia miocárdica na hipertrofia cardíaca

Apesar de recentemente ter sido demonstrado que alguma hiperplasia celular pode ocorrer no miocárdio ventricular, em associação com sobrecarga cardíaca prolongada e sustentada¹⁰, acredita-se que, nos mamíferos, a proliferação de cardiomiócitos cessa quase imediatamente após o nascimento. Após o nascimento o crescimento fisiológico ou induzido do miocárdio ocorre primariamente por hipertrofia dos cardiomiócitos¹¹.

Dados biométricos cardíacos são relativamente imprecisos e só têm valor quando analisados no contexto individual ou quando afastam-se muito dos padrões médios de determinada população.

A quantificação do coração em necropsias não é realizada normalmente com precisão. Muitos patologistas observam apenas o peso cardíaco total e outras impressões subjetivas¹². Aceita-se que, grosseiramente, o peso total do coração é representado por uma fração de 1:150 a 1:225 do peso corporal. Isto varia com a capacidade torácica, com o sexo, com a estatura e o estado nutricional do indivíduo, mas não com a idade ou a raça¹³. Trabalhando estatisticamente os dados de Zeek¹³, chegamos as equações abaixo para caracterizar o peso cardíaco (em gramas) relacionado à estatura (em centímetros)¹: nos homens (40g): peso cardíaco = 1,90 estatura - 2,10; nas mulheres (30g): peso cardíaco = 1,78, estatura - 21,58.

A avaliação do peso cardíaco e da espessura das paredes dos ventrículos são parâmetros utilizados nor-



Fig. 4 - Fotografia da face de corte sagital oblíquo do coração passando pela câmara de ejeção do ventrículo esquerdo. A espessura da parede deste ventrículo ultrapassava 3cm neste caso.

malmente para detectar a hipertrofia cardíaca. Grandes hipertrofias cardíacas são facilmente identificadas apenas observando o coração (fig. 4). Entretanto, sabemos que apenas esta análise é inconsistente e insuficiente para diferenciar corações normotróficos de hipertróficos¹⁴. Mais importante nessa avaliação é a medida do peso isolado de cada ventrículo, depois de retirada toda a gordura subepicárdica, considerando-se o septo interventricular como componente da massa ventricular esquerda. Os valores máximos dentro da normalidade são¹⁵: parede livre do ventrículo direito (VD)= 65g; VE = 190g; VD e VE juntos = 225g; relação VE (com o septo)/VD = 2,3:1 a 3,3:1

Um parâmetro que não deveria ser negligenciado na avaliação da hipertrofia do coração é a medida do diâmetro transverso da fibra miocárdica, pois o crescimento dos cardiomiócitos é expressado pelo aumento tanto do diâmetro quanto do comprimento celular, sendo uma medida da hipertrofia celular¹⁶. Esse diâmetro pode ser considerado uma medida indireta da massa ventricular porque, conforme vimos anteriormente, o crescimento miocárdico após o nascimento faz-se pelo aumento individual das células miocárdicas, cujo número permanece constante. Cardiomiócitos hipertrofiados são distintos dos normais porque, além de estarem aumentados, apresentam núcleos proporcionalmente grandes e com formas

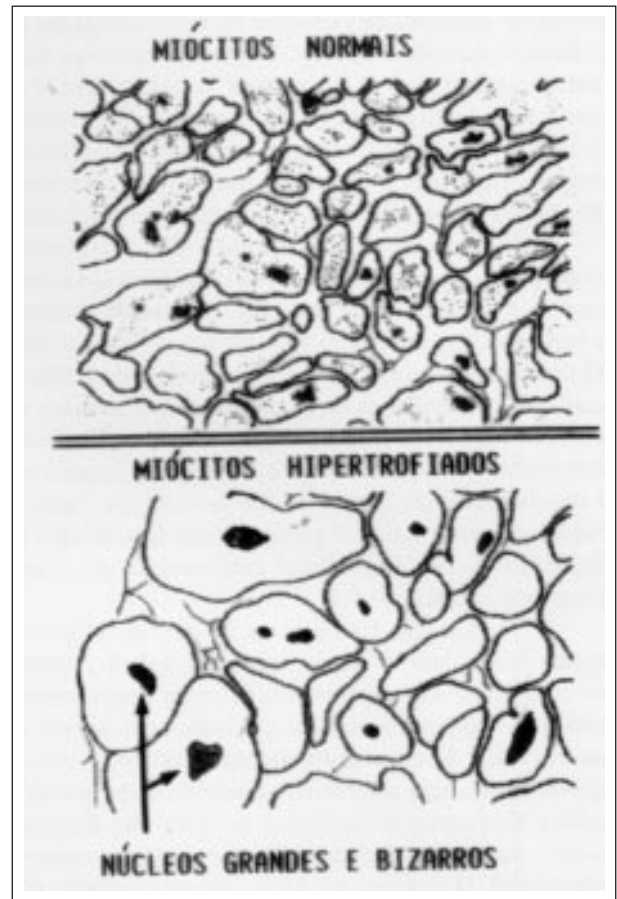


Fig. 5 - Esquema de cortes transversos do miocárdio observados em microscopia óptica. Acima miócitos normais, abaixo miócitos hipertrofiados com núcleos grandes e bizarros.

grosseiras (bizarras) (fig. 5).

Na avaliação do diâmetro transverso da fibra miocárdica devemos considerar seu menor diâmetro para não falsear resultados devidos as distorções relativas à obliquidade da microtomia¹. O diâmetro da fibra miocárdica pode ser medido com facilidade usando-se um micrômetro ocular, uma câmara lúcida ou um dos modernos morfômetros atualmente disponíveis. Nossos resultados foram (n=300 fibras miocárdicas, média desvio padrão): miocárdio do átrio direito: 10,042,17m; miocárdio do VD: 17,924,61m; miocárdio do VE: 19,435,33m.

O crescimento do cardiomiócito promove o aumento da massa e da espessura do miocárdio, critério usado para identificar a hipertrofia cardíaca. A hipertrofia do VE está fundamentada no aumento de tamanho dos cardiomiócitos, e isto é o denominador comum encontrado em todos os estágios da hipertrofia miocárdica por doença ou por exercício físico. O crescimento dos não-miócitos promove o remodelamento estrutural do interstício; pode

ocasionar aumento da espessura da microcirculação coronária, reduzindo seu lume, comprometendo sua reatividade vasomotora. O acúmulo de colágeno fibrilar indica crescimento de fibroblastos e aumento da síntese

de colágeno em relação a sua degradação; pode prever que ocorreu crescimento do compartimento não-miócito do miocárdio acompanhando a hipertrofia do miocárdio⁶.

A matriz colágena do miocárdio é altamente organizada. Interconecta cardiomiócitos entre si e com os capilares vizinhos, além disso é a sustentação estrutural e funcional dos cardiomiócitos durante o ciclo cardíaco. O depósito excessivo de colágeno configura a fibrose cardíaca que aprisiona os cardiomiócitos e diminui sua contratilidade. As fibras colágenas do miocárdio são compostas de colágeno tipos I e III sendo o colágeno tipo I representante de cerca de 80% do colágeno total no miocárdio ventricular. O colágeno não fibrilar tipo IV, específico da membrana basal, está presente no coração junto com o colágeno tipo V¹⁷.

Em condições fisiológicas há equilíbrio entre a massa de músculo cardíaco e a carga de trabalho imposta ao coração. O aumento crônico da carga hemodinâmica resulta em hipertrofia cardíaca que caracteriza-se pelo aumento além do normal do tamanho celular, e, conseqüentemente, pelo aumento do conteúdo de proteína por célula. Este aumento da síntese protéica está associado com o aumento tanto do ARN mensageiro como do ribossomal. O aumento no ARN total está também relacionado a um aumento na taxa de transcrição do AND e na estabilidade do ARN. Entretanto, a hipertrofia cardíaca é diferente do crescimento cardíaco pós-natal; parece que cardiomiócitos ventriculares reexpressam fator natriurético atrial (característica que tinha sido perdida durante o desenvolvimento cardíaco pós-natal), além disso há a reexpressão de um grupo de proteínas fetais ou isoformas protéicas. Isto tudo configura um retorno a um programa de gens fetais¹⁸.

O resultado ultra-estrutural da acentuada síntese protéica no cardiomiócito hipertrofiado é um desarranjo das miofibrilas, inter cruzamento dos miofilamentos e grande irregularidade nas linhas Z (fig. 6).

O estudo da cardiomiopatia hipertrofica em gêmeos idênticos (derivados do mesmo zigoto), porém, tem indicado que a expressão morfológica desta doença não deve ser atribuída unicamente a fatores genéticos, e que fatores ambientais também desempenham importante papel¹⁹.

O sistema de túbulos T aumenta na hipertrofia miocárdica em comparação ao miocárdio normal. Parece que se desenvolve um sistema adicional de túbulos T nas fibras miocárdicas que compensa a relação diminuída de área/volume celular quando há hipertrofia celular. Mesmo assim este mecanismo compensatório não funciona adequadamente, o que resulta em distúrbios morfológicos e funcionais no miocárdio hipertrofiado²⁰.

Os componentes miócitos e não-miócitos do miocárdio podem crescer independentemente em resposta a doença cardiovascular. Assim temos: crescimento de não-miócitos sem hipertrofia de cardiomiócitos; hipertrofia de cardiomiócitos sem crescimento de não-

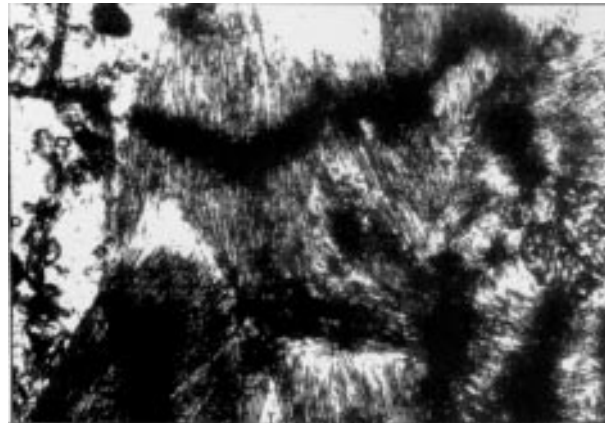


Fig. 6 - Aspecto ultra-estrutural da cardiomiopatia hipertrofica incluindo miofibrilas desorientadas, miofilamentos inter cruzados e faixas Z irregulares (aumento de 29400 vezes, baseado em K.P.Dingemans, In: Becker e Anderson²¹).

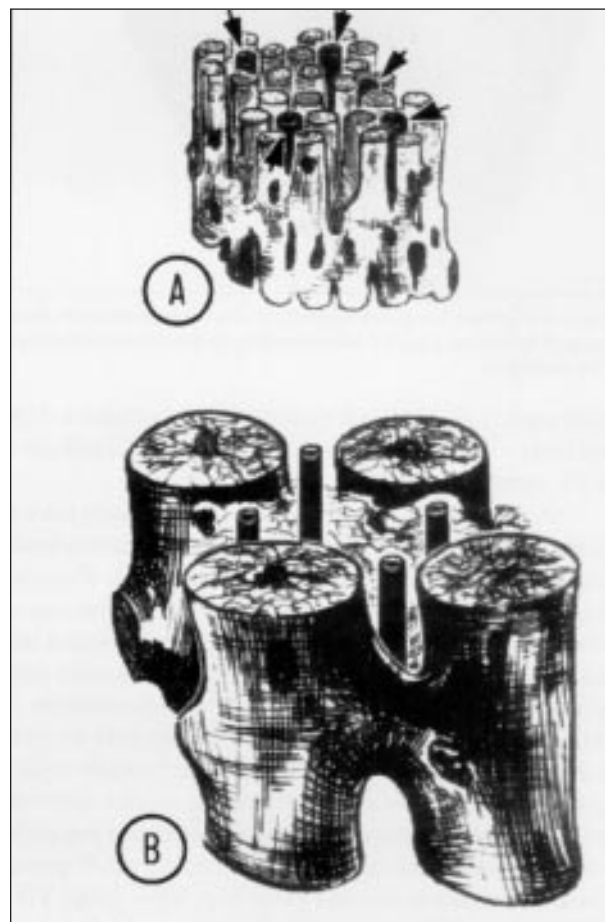


Fig. 7 - Esquema comparando a relação capilar-fibra cardíaca no miocárdio do recém-nascido (A) e do coração adulto (B). No recém-nascido a concentração normal capilar-fibra é de 1:6 (os capilares estão indicados com setas) enquanto no adulto é de 1:1. Na hipertrofia miocárdica a relação continua sendo de 1:1, porém as fibras estando muito mais volumosas que o normal têm maiores necessidades de irrigação (baseado em Roberts²²).

miócitos; crescimento concomitante de cardiomiócitos e não-miócitos, proporcional ou não.

As formas de hipertrofia miocárdica vistas em associação com treinamento físico, fistulas arterio-venosas, anemia crônica ou administração de tiroxina ou

hormônios de crescimento são exemplos de crescimento de cardiomiócitos sem o envolvimento de fibroblastos (a ocupação de colágeno no interstício miocárdico permanece normal). Entretanto, várias formas de hipertensão arterial, estenose valvar aórtica (congenita ou adquirida), coarctação aórtica, a hipertrofia ventricular esquerda acompanha-se de fibrose reativa e aumento de colágeno²¹. A hipertrofia cardíaca produzida pelo envelhecimento, sobrecarga ventricular ou consequência de hipertensão induzida por noradrenalina também apresenta acúmulo de colágeno no miocárdio¹⁷.

Os capilares miocárdicos aumentam em número durante o período fetal sendo que, ao nascimento, há uma concentração ótima de um capilar para cada seis fibras musculares. No coração adulto a concentração capilar-fibra estabiliza-se em 1:1 (fig. 7). Esta relação mantém-se na hipertrofia miocárdica porém, neste caso, o mesmo número de capilares é responsável pela nutrição de fibras miocárdicas muito aumentadas de volume. Em adultos, independente da idade e da etiologia da hipertrofia miocárdica, existe uma isquemia no nível capilar diretamente proporcional ao grau de hipertrofia. Portanto, existe diminuição da área capilar que nutre determinado volume miocárdico quando há hipertrofia cardíaca. A área capilar média que nutre 1cm³ de músculo foi calculada ser de 22 a 882cm² em crianças, 787cm² em adultos normais, 585cm² em corações hipertrofiados.

Estudos recentes apontam para uma importante remodelação da vascularização arterial na hipertrofia ventricular: aumento do número de ordem da ramificação da árvore arterial; diminuição do diâmetro e comprimento dos vasos.

A resistência total das artérias coronárias diminui na hipertrofia ventricular principalmente devido ao aumento da área seccional total das ordens de ramificação. Há indícios de que novos vasos estabelecem-se na hipertrofia ventricular²³.

Finalmente, ao término desta breve revisão sobre os aspectos morfológicas da hipertrofia miocárdica, gostaríamos de incitar o leitor a outras investidas na literatura especializada, onde, certamente, encontrará maiores e mais recentes informações para este interessante tópico da patologia cardíaca.

Referências

1. Mandarim-de-Lacerda CA - Anatomia do Coração, clínica e cirúrgica. Revinter, 1990, 133p.
2. Cormack DH - Ham's histology. Lippincott, Philadelphia, 732p.
3. McNutt NS - Ultrastructure of intercellular junctions in adult and developing cardiac muscle. Am J Cardiol 1970; 25: 169-83.
4. Schlant RC, Sonnenblick EH - Normal physiology of the cardiovascular system. In: Hurst JW. The Heart, Arteries and Veins. New York: McGraw-Hill, 35-71.
5. Sommer JR, Johnson EA - Comparative ultrastructure of cardiac cell membrane specializations. A review. Am J Cardiol 1970; 25: 184-94.
6. Weber KT, Brilla CG - Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Circulation 1991; 83: 1849-65.
7. Mandarim-de-Lacerda CA - Comparative myocardial cell diameters between the right and the left anterior papillary muscles in man. Ciência e Cultura 1984; 36: 256-9.
8. Fernandez-Teran MA, Hurler JM - Myocardial fiber architecture of the human ventricles. Anat Rec 1982; 204: 137-47.
9. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH - Left ventricular fibre architecture in man. Br Heart J 1981; 45: 248-63.
10. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Capasso JM - Hypertensive cardiomyopathy: myocyte nuclei hyperplasia in the mammalian heart. J Clin Invest 1990; 85: 994-1004.
11. Anversa P, Capasso JM - Cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. Lab Invest 1991; 64: 441-5.
12. Pomerance A, Davies MJ - The Pathology of the Heart. vol 1. Oxford: Blackwell, 148.
13. Zeek PM - Heart weight. I. The weight of the normal human heart. Arch Pathol 1942; 34: 820-32.
14. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL, Freudenthal RR - The weight of the human heart. I. Normal cases. Arch Pathol 1959; 68: 58-73.
15. Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM - Ventricular weight in cardiac hypertrophy. Br Heart J 1952; 14: 413-8.
16. Anversa P, Loud AV, Giacomelli F, Wiener J - Absolute morphometric study of myocardial hypertrophy in experimental hypertension. II. Ultrastructure of myocytes and interstitium. Lab Invest 1978; 38: 597-609.
17. Eghbali M - Molecular and cellular mechanisms of induction and regression of cardiac fibrosis in various models of myocardial hypertrophy. Cardiovasc Pathol 1993; 2: 199-205.
18. Bilsen MV, Chien KR - Growth and hypertrophy of the heart: towards an understanding of cardiac specific and inducible gene expression. Cardiovasc Res 1993; 27: 1140-9.
19. Yu-Lin K, Tang TK, Jin-Jer C, Yen-Yaw H, Cheng-Wen W, Wen-Pin L - Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in identical twins. Morphological heterogeneity of the left ventricle. Chest 1992; 102: 783-5.
20. Nakamura S, Hama K - The transverse tubular system of the hypertrophic myocardium: morphology and morphometry in spontaneous hypertensive rats. Anat Embryol 1991; 184: 529-40.
21. Cheitlin MD, Rubinowitz M, McAllister H, Hoffman JIE, Bharati S, Lev M - The distribution of fibrosis in the left ventricle in congenital aortic stenosis and coarctation of the aorta. Circulation 1980; 62: 823-30.
22. Roberts JT - Arteries, veins and lymphatic vessels of the heart. In: Luisada AA - Development and Structure of the Cardiovascular System. New York: McGraw-Hill, 85-118.
23. Kassab GS, Imoto K, White FC, Rider CA, Yaum-Cheng BF, Bloor CM - Coronary arterial tree remodeling in right ventricular hypertrophy. Am J Physiol 1993; 265: H366-H373.
24. Becker AE, Anderson RH - Cardiac Pathology. An Integrated text and Colour Atlas. Edinburgh: Livingstone 1983.