

# Resposta Hipertrofica às Sobrecargas Cardíacas. Semelhanças e Diferenças entre a Hipertrofia Ventricular Esquerda como Resposta à Sobrecarga Pressórica ou à Sobrecarga Volumétrica

Antonio Carlos P. Chagas e Protásio L. da Luz  
São Paulo, SP

Hipertrofia ventricular esquerda ocorre em resposta à sobrecarga pressórica (e.g. - hipertensão arterial) ou à sobrecarga volumétrica ao coração (e.g. - insuficiência valvar aórtica). O tipo e a magnitude das alterações que irão ocorrer na massa, na espessura da parede, e a conseqüente alteração da função ventricular esquerda dependerão da natureza, da intensidade e da duração da sobrecarga imposta ao coração.

## Hipertrofia e função ventricular

Na fase inicial da hipertrofia em resposta à sobrecarga pressórica, ocorre um incremento na função ventricular esquerda; o trabalho sistólico aumenta porque o ventrículo esquerdo (VE) gera mais pressão do que anteriormente à hipertrofia; a  $dP/dt_{max}$  também aumenta, indicando que o VE pode mais rapidamente elevar sua pressão durante a contração isovolumica e, especificamente, na hipertensão renovascular ocorre um aumento do volume sistólico e da frequência cardíaca, resultando em elevação do débito cardíaco.

Os fatores que contribuem para essa hiperfunção ventricular na sobrecarga pressórica, não são de todo conhecidos. Vários estudos têm sugerido que tanto o aumento de massa ventricular como o incremento do tono simpático (estimulação beta-adrenérgica) são os principais responsáveis pelo aumento da função de bomba, i.e. a hiperfunção ventricular esquerda<sup>1-3</sup>. Embora alterações intrínsecas da contratilidade ventricular possam afetar a função de bomba, não existe, até o momento, um consenso de que a contratilidade ventricular seja normal, aumentada ou diminuída na hipertrofia por sobrecarga pressórica<sup>2-6</sup>.

Durante sobrecarga volumétrica crônica, o VE dilata e hipertrofia. Na sobrecarga volumétrica a função sistólica também pode estar aumentada, ou normal, porém poucos estudos puderam acompanhar, ao longo do tempo, as alterações de mecânica cardíaca que ocorrem durante a adaptação ventricular à sobrecarga volumétrica, tendo inclusive levado a resultados conflitantes<sup>7-10</sup>.

## Hipertrofia e estresse

Outro importante aspecto da resposta hipertrofica é a relação entre a hipertrofia *per si* e os estresses sistólico e diastólico da parede ventricular. Na visão convencional proposta por Grossman e col<sup>11,12</sup>, dois aspectos básicos norteiam o efeito dos estresses da parede sobre a hipertrofia ventricular. Primeiro, e em resposta a sobrecarga volumétrica, o estresse diastólico aumenta e a hipertrofia excêntrica ocorre até que o estresse diastólico retorne aos valores normais, ocasião em que a hipertrofia se estabiliza. Segundo, e em resposta a sobrecarga pressórica o estresse sistólico aumenta e a hipertrofia ventricular concêntrica (especificamente, o aumento da espessura da parede ventricular) ocorre, à medida que o estresse sistólico retorna aos níveis basais.

Considerando a resposta hipertrofica à sobrecarga pressórica, esta hipótese apresenta algumas inconsistências. Por exemplo, em se analisando pacientes que tenham hipertensão arterial (HA), significativa hipertrofia e estresse sistólico subnormal, quando comparados a valores de referência obtidos de voluntários normotensos; em ocorrendo hipertrofia para normalizar o estresse sistólico, estes pacientes não poderiam apresentar estresse sistólico abaixo do normal. Por outro lado, existem pacientes hipertensos que não apresentam significativa hipertrofia ventricular mas que apresentam estresse sistólico significativamente abaixo dos valores de referência para indivíduos normotensos. Essas variações nos parâmetros do estresse sistólico sugerem que a relação entre sobrecarga pressórica, estresse sistólico e hipertrofia ventricular deva ser revista.

Mais especificamente, os parâmetros de estresse sistólico entre portadores de hipertrofia por sobrecarga pressórica são dependentes do tipo de hipertensão. Em um estudo sobre hipertensão perinefrítica em cães, estresse sistólico e estresse diastólico aumentaram após a indução da hipertensão, retornando, entretanto, para valores normais 14 semanas após o início do processo hipertensivo<sup>13</sup>. Em contraste, em um estudo sobre hipertensão renovascular, também em cães, o estresse sistólico não aumentou significativamente 3 semanas após a

constricção da artéria renal; saliente-se que o estresse diastólico não foi analisado<sup>14</sup>. Este resultado sugere que a constricção da artéria renal pode induzir hipertrofia na ausência de estresse sistólico elevado.

No sentido de esclarecer dúvidas pré-existentes, realizamos estudo comparativo entre duas formas de respostas hipertróficas - a por sobrecarga volumétrica-excêntrica e a por sobrecarga pressórica-concêntrica a partir de dois estudos paralelos, o 1º, no qual se produziu insuficiência aórtica levando à sobrecarga volumétrica<sup>15</sup>, e o 2º, no qual hipertensão renovascular determinou sobrecarga pressórica<sup>16</sup>. Ambos estudos utilizaram uma mesma espécie animal - o cão. Foram observados períodos semelhantes de resposta adaptativa e utilizados um mesmo modelo de instrumentação - marcadores radiopacos ventriculares<sup>17-18</sup>.

### Semelhanças e diferenças entre sobrecargas pressórica e volumétrica

**Função Ventricular** - No modelo de hipertrofia por sobrecarga volumétrica, hiperfunção ventricular foi observada imediatamente após a criação da lesão valvar aórtica, retornando à normofunção ao final da 1ª semana, e assim permanecendo até o final das 12 semanas de observação. Por outro lado, no modelo de hipertrofia por sobrecarga pressórica ocorreu hiperfunção ventricular caracterizada por um incremento contínuo ao longo do período de observação. O volume sistólico não se alterou no modelo de sobrecarga volumétrica, enquanto que, no modelo de sobrecarga pressórica, o volume sistólico apresentou um aumento contínuo, na vigência ou não de bloqueio beta-adrenérgico; o mesmo ocorreu com os índices de contratilidade  $E_{max}$  e  $dP/dt_{max}$ . Estas observações permitem concluir que na hipertrofia por sobrecarga pressórica, as alterações na  $E_{max}$ ,  $dP/dt_{max}$  e volume sistólico parecem depender não somente da estimulação beta-adrenérgica, mas também do aumento da espessura ventricular esquerda e da contratilidade intrínseca do VE.

**Estresse** - O estresse diastólico final durante hipertrofia, quer seja por sobrecarga volumétrica ou por sobrecarga pressórica, aumentou significativamente após a indução da sobrecarga, retornando aos valores iniciais à medida que o coração hipertrofiava. Em contraste, os parâmetros do estresse sistólico foram diferentes. Na sobrecarga volumétrica, o estresse sistólico final não variou significativamente ao longo do período, enquanto que na hipertensão renovascular, o estresse sistólico final diminuiu significativamente ao longo do período de observação. Esse resultado, nesse modelo de hipertensão renovascular<sup>16</sup>, sugere que o VE hipertrofia para manter normal o estresse diastólico final, de forma similar à hipertrofia por sobrecarga volumétrica.

A participação do estresse diastólico na hipertrofia por sobrecarga pressórica tem sido geralmente minimizada em função da hipótese proposta por

Grossman e col<sup>11,12</sup>, na qual se postula que na hipertrofia por sobrecarga pressórica, o VE hipertrofia em resposta ao aumento do estresse sistólico, e que o espessamento da parede ventricular ocorre para normalizar o estresse sistólico. Grossman e col derivaram sua hipótese, utilizando-se de um grupo de pacientes hipertensos com hipertrofia concêntrica (por sobrecarga pressórica), os quais apresentavam valores normais tanto para os estresses sistólico e diastólico final. Infelizmente, essa hipótese não considera pacientes hipertensos sem hipertrofia, bem como pacientes hipertensos com hipertrofia concêntrica, porém com estresse sistólico subnormal, condição que tem sido denominada hipertrofia inadequada<sup>19,20</sup>, em função de não preencher os requisitos da hipótese de Grossman e col.

O aumento e posterior normalização do estresse sistólico final durante o desenvolvimento da hipertrofia por sobrecarga pressórica, não tem sido universalmente observado. Exemplo disso é o estudo de Shanon e col<sup>21</sup>, os quais observaram em cães com hipertensão perinefrítica, que o estresse sistólico final do VE aumentava significativamente 2-4 semanas após a indução da hipertensão; entretanto o estresse sistólico final retornou aos mesmos níveis dos animais controle (*sham-operated*) ao redor da 14ª semana. Por outro lado, Sasayama e col<sup>14</sup>, em estudo de hipertrofia por sobrecarga pressórica, induzida por constrição aórtica em cães, observaram que o estresse sistólico máximo e o estresse sistólico final eram significativamente menores 18 dias após a constrição aórtica, embora tenha ocorrido aumento transitório dos estresses sistólicos imediatamente após o início da sobrecarga pressórica. Em contraste, Ison-Franklin e col<sup>14</sup>, utilizando modelo de hipertensão renovascular onde um grupo era submetido à constrição das duas artérias renais, e o outro à constrição de uma artéria renal e à remoção do rim contra-lateral, não encontraram alteração significativa no estresse sistólico final, ao longo de 3 semanas de observação. No nosso estudo de hipertensão renovascular em cães<sup>16</sup>, utilizando o modelo dois rins - um constritor, o estresse sistólico diminuiu continuamente durante as 12 semanas de observação. Estes resultados permitem questionar se o aumento no estresse sistólico é realmente o estímulo mecânico à hipertrofia ventricular esquerda em todas as formas de hipertrofia por sobrecarga pressórica.

Saliente-se que os nossos resultados são consistentes com o estudo de Shimizu e col<sup>4</sup>. Os quais avaliaram pacientes com história de HA, com valores pressóricos excedendo 160/90mmHg, sem evidências de doença arterial coronariana e na ausência de sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Estes pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o índice de massa do VE; um grupo com índice de massa normal e o outro aumentado. Os pacientes com índice de massa aumentado apresentavam estresses sistólico máximo e final comparáveis aos valores de normotensos controles. Ainda

mais, os hipertensos com índice de massa normal apresentavam estresse sistólico máximo em valores inferiores aos dos normotensos controles. Estes achados, comparáveis aos nossos resultados, também contradizem a hipótese de que a hipertrofia por sobrecarga pressórica ocorre para normalizar o estresse sistólico máximo.

Sugishita e col<sup>20</sup> realizaram estudo comparando pacientes hipertensos sem hipertrofia, hipertensos com hipertrofia e estresse sistólico final normal e um 3º grupo, composto de hipertensos com hipertrofia e estresse sistólico subnormal (hipertrofia inapropriada). Nenhum paciente apresentava cardiomiopatia hipertrófica ou cardiomiopatia dilatada; os pacientes foram tratados com uma variedade de drogas hipotensoras e seguidos por um período médio de 4 anos. Como as drogas hipotensoras reduzem a pressão arterial (PA) e o estresse da parede ventricular, a hipótese de Grossman<sup>11,12</sup> prediz que a massa do VE deva decrescer. De fato, a massa ventricular esquerda diminuiu nos pacientes sem hipertrofia, e naqueles que apresentavam hipertrofia com estresse sistólico final normal. Entretanto, no grupo de pacientes com hipertrofia inapropriada, a massa ventricular esquerda aumentou significativamente após a terapêutica anti-hipertensiva. A hipertrofia pode ter sido estimulada por um aumento do estresse diastólico, uma vez que o uso de vários agentes hipotensores, tais como bloqueadores beta-adrenérgicos, vasodilatadores arteriais, antagonistas do cálcio e bloqueadores alfa-adrenérgicos, tem sido relacionado ao aumento do estresse diastólico<sup>22</sup>.

O aumento do estresse diastólico é resultante da distensão da parede ventricular esquerda durante a diástole. Sasayama e col<sup>23</sup> demonstraram que o VE adapta-se à hipertensão induzida por constrição aórtica aguda, através de uma dilatação inicial da cavidade ventricular, i.e., aumenta significativamente o diâmetro diastólico final; o estresse diastólico final aumenta simultaneamente com a dilatação. Ao estiramento ventricular tem sido atribuído o aumento da síntese de proteínas contráteis em preparações *in vitro* de miócitos, músculo papilar e corações isolados. Mann e col<sup>24</sup> demonstraram que quando miócitos felinos são estirados de tal forma que o comprimento do miócito aumenta em 10%, isto resulta em uma maior taxa de incorporação de [<sup>3</sup>H] uridina no núcleo do RNA e de [<sup>3</sup>H] fenilalanina na proteína citoplásmica. Sadoshima e Izumo<sup>25</sup> demonstraram que a distensão de miócitos de ratos causa rápida indução de *c-fos* e outros genes iniciais seguidos de um aumento da síntese protéica. Eles sugeriram que este aumento é modulado via uma estimulação da proteína-C-quinase. Adicionalmente, Kent e col<sup>26</sup> demonstraram que o estiramento do músculo papilar aumenta a síntese de actina e miosina e que a síntese protéica miocárdica é diretamente proporcional ao fluxo de Na<sup>+</sup>, de tal forma que inibindo o fluxo de Na<sup>+</sup>, ocorrerá um decaimento da síntese protéica.

Tem sido demonstrado que outros fatores também

modulam a hipertrofia ventricular, o que permite explicar porque o VE altera a sua configuração geométrica diferentemente em resposta à sobrecarga pressórica ou à sobrecarga volumétrica. Na sobrecarga pressórica, a parede ventricular esquerda se espessa, enquanto que a cavidade ventricular permanece inalterada (hipertrofia concêntrica), enquanto que na sobrecarga volumétrica, a parede ventricular esquerda permanece com a mesma espessura, enquanto que a cavidade ventricular aumenta em tamanho (hipertrofia excêntrica). Essas diferenças parecem ocorrer sob o efeito de norepinefrina, angiotensina II e aldosterona<sup>27-29</sup>.

Tratamento com doses subpressoras de norepinefrina tem demonstrado causar hipertrofia em ambos os ventrículos<sup>27</sup>. Nesse modelo de hipertrofia, o miócito aumenta significativamente quando comparado a controles, não ocorrendo, entretanto, alterações na densidade do tecido intersticial. Estes parâmetros são similares na hipertrofia por sobrecarga volumétrica, portanto, norepinefrina provavelmente não determina o espessamento da parede ventricular associado com hipertrofia concêntrica.

A presença de angiotensina II e aldosterona tem demonstrado ser necessário, mas não suficiente, para causar hipertrofia<sup>30-32</sup>. A combinação de hipertensão e a presença de aldosterona em níveis elevados, causam crescimento em fibroblastos cardíacos<sup>28,32</sup>. Hipertensão e níveis elevados de angiotensina II e aldosterona são características de hipertensão renovascular, na qual, uma ou as duas artérias renais encontram-se constrictas, causando redução do fluxo sanguíneo e da pressão renal. Como resultado, ocorre fibrose nos tecidos intersticial e perivascular e a fração de colágeno no miocárdio aumenta significativamente. Importante é destacar que nos modelos de hipertensão perinefrítica ou no de bandagem infra-renal (constrição da aorta distalmente às artérias renais) não há elevação de angiotensina II e aldosterona, não ocorrendo, portanto, fibrose do tecido intersticial nem alteração na fração de colágeno<sup>21,33</sup>. Essas diferenças contribuem para a estrutura da hipertrofia concêntrica. Na hipertensão perinefrítica, a espessura da parede ventricular encontrava-se aumentada 14 semanas após a indução da hipertensão no estudo de Shannon e col<sup>21</sup>, porém, este aumento não foi significativamente diferente de controles *sham-operated*. Por outro lado, no nosso estudo de hipertensão renovascular 16, a espessura da parede ventricular aumentou progressiva e significativamente em até 87% comparado aos valores iniciais, 12 semanas após a indução da hipertensão. Os mecanismos que levam a esses diferentes parâmetros ainda não são totalmente conhecidos, muito embora, devam ser modulados por angiotensina II e aldosterona.

Concluindo, a hipertrofia ventricular esquerda ocorre para normalizar o estresse diastólico final em ambas as formas de sobrecarga cardíaca - pressórica e volumétrica, a hipertrofia inapropriada deixa de ser um

paradoxo; entenda-se que esta condição é uma perfeita e apropriada resposta ao aumento do estresse diastólico.

### Referências

1. Broughton A, Korner PI - Left ventricular pump function in renal hypertensive dogs with cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1986; 251: H1260-66.
2. Gelpi RJ, Hittinger AM, Fujii AM, Crocker VM, Mirsky I, Vatner SF - Sympathetic augmentation of cardiac function in developing hypertension in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 255: H1525-34.
3. Sasayama S, Franklin D, Ross J Jr - Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle. *Am J Physiol* 1977; 232: H418-25.
4. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH - Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension: myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1676-84.
5. Spann JF, Buccino RA, Sonnenblick E H, Braunwald E - Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1967; 21: 341-54.
6. Nguyen TNP, Chagas ACP, Glantz SA - Left ventricular adaptation to gradual renal hypertension in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 434A.
7. Taylor RR, Hopkins BE - Left ventricular response to experimentally induced aortic regurgitation. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 404-14.
8. Cooper G, Puga FJ, Zujkio KJ, Harrison CE, Coleman HN - Normal myocardial function and energetics in volume-overload hypertrophy in the cat. *Circ Res* 1973; 32: 140-48.
9. Belenkie I, Rademaker A - Acute and chronic changes after aortic valve damage in the intact dog. *Am J Physiol* 1981; 241: H95-103.
10. Crozatier B, Caillet D, Chervier JL, Holt PY - Nonsympathetic increased inotropic state early after aortic insufficiency. *Am J Physiol* 1982; 242: H973-79.
11. Grossman W, Jones D, McLaurin LP - Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56-64.
12. Grossman W - Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med* 1965; 39: 895-904.
13. Gelpi RJ, Pasipoularides A, Lader AS et al - Changes in diastolic cardiac function in developing and stable perinephritic hypertension in conscious dogs. *Circ Res* 1991; 68: 555-67.
14. Ison-Franklin EL, Coleman BR, Cothran LN - Absence of increase in left ventricular mass in dogs with bilateral renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 131S-36.
15. Florenzano F, Glantz SA - Left ventricular mechanical adaptation to chronic aortic regurgitation in intact dogs. *Am J Physiol* 1987; 252: H969-84.
16. Nguyen TNP, Chagas ACP, Glantz SA - Left ventricular adaptation to gradual renovascular hypertension in dogs. *Am J Physiol* 1993; 265: H22-38.
17. Carlsson E, Milne ENC - Permanent implantation of endocardial tantalum screws: a new technique for functional studies of the heart in the experimental animal. *J Can Assoc Radiol* 1967; 18: 304-09.
18. Chagas ACP, Glantz SA - Angiographic validation of eigenvolume to measure left ventricular size. *Circ Res* 1988; 62: 1237-46.
19. Gaasch WH - Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1189-94.
20. Sugishita YK, Iida K, Yukisada K - Mechanical and non-mechanical factors in hypertensive hypertrophy: their clinical roles. *Jpn Circ J* 1990; 54: 568-74.
21. Shannon RP, Gelpi RJ, Hittinger L et al - Inotropic response to norepinephrine is augmented early and maintained late in conscious dogs with perinephritic hypertension. *Circ Res* 1991; 68: 543-54.
22. Frohlich ED - Regression of cardiac hypertrophy and left ventricular pumping ability postregression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: S-81-6.
23. Sasayama S, Ross J Jr, Franklin D, Bloor CM, Bishop S, Dilley RB - Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 1976; 38: 172-8.
24. Mann DL, Kent RL, Couper G IV - Load regulation of the properties of adult feline cardiomyocytes: growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 1989; 64: 1079-90.
25. Sadoshima J, Izumo S - Signal transduction pathways of stretch-induced hypertrophy in neonatal rat cardiac myocytes in vivo. *Circulation* 1992; 86: 195.
26. Kent RL, Hooper JK, Cooper G IV - Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 1989; 64: 74-85.
27. Marino TA, Cassidy M, Marino DR, Carson NL, Houser S - Norepinephrine-induced cardiac hypertrophy of the cat heart. *Anat Rec* 1991; 229: 505-10.
28. Morgan HE, Baker KM - Cardiac hypertrophy: mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83: 13-25.
29. Weber KT, Brilla CG - Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
30. Baker KM, Chemin MI, Wixson SK, Aceto JF - Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol* 1990; 259: H324-32.
31. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS - Signals for the remodeling of the cardiac interstitium in systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: S14-9.
32. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS, Reddy HK, Campbell SE - Myocardial fibrosis: role of ventricular systolic pressure, arterial hypertension, and circulating hormones. *Basic Res Cardiol* 1991; 86: 25-31.
33. Brilla CG, Pick R, Ban LT, Janicki JS, Weber KT - Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-64.