

Estímulos para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda

Mechanisms of left ventricular hypertrophy

Eduardo Pimenta¹

RESUMO

A hipertrofia ventricular esquerda é uma complicação comum em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica e responsável, em parte, pelo aumento do risco cardiovascular nesses pacientes. A alteração miocárdica mais comum é a produção excessiva de colágeno pelos fibroblastos, principalmente colágeno tipo I e tipo III. Mecanismos complexos ainda não totalmente estabelecidos estão envolvidos no aumento da massa ventricular esquerda. Fatores hemodinâmicos diretamente relacionados à pressão arterial e fatores genéticos e não-hemodinâmicos, tais como gênero, raça, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormônio de crescimento e insulina, também parecem contribuir com a hipertrofia ventricular esquerda.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, fisiopatologia.

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy is a common finding in hypertensive patients and it is related at least in part to increased cardiovascular risk. The increased production of collagen type I and II by fibroblasts is the most common myocardial alteration. Complex mechanisms related to the increase in the left ventricular mass are not fully explained. Hemodynamic factors linked to blood pressure, and genetic and non-hemodynamic factors such as gender, race, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, growth hormone and insulin also contribute to the left ventricular hypertrophy.

KEYWORDS

Hypertension, left ventricular hypertrophy, physiopathology.

INTRODUÇÃO

A doença estrutural cardíaca causada pela hipertensão arterial sistêmica (HAS) é provocada por inúmeros e complexos mecanismos. Alterações genéticas, celulares, intersticiais e hemodinâmicas são responsáveis por modificações adaptativas estruturais e geométricas do ventrículo esquerdo (VE) resultantes dos elevados níveis pressóricos. A sobrecarga crônica a qual o coração é submetido provoca aumento da massa ventricular esquerda, disfunção diastólica, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e anormalidades na perfusão miocárdica por doença da microcirculação. A presença da hipertrofia ventricular esquerda

(HVE), definida ecocardiograficamente como massa ventricular esquerda acima de 2,5% a 5% da população normal adulta, está presente em 15% a 20% dos pacientes hipertensos¹. A HVE é resultante da hipertrofia do miócito e de outras alterações, como necrose e apoptose, proliferação e fibrose intersticial e degeneração do colágeno.

ALTERAÇÕES MIOCÁRDICAS

A HVE é caracterizada por aumento do miócito e da massa intersticial, e essas alterações são substrato para o aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular. O coração normal

Recebido: 2/3/2008 Aceito: 4/5/2008

1 Médico-assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil, *fellowship* no Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham, Birmingham (AL), Estados Unidos, doutorando do Programa de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo (USP/IDPC) em Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Correspondência para: Eduardo Pimenta. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-909 – São Paulo, SP. Fone: (11) 5085-6144. E-mail: espimenta@hotmail.com

é composto de aproximadamente 75% de massa miocárdica e 25% de interstício, que é composto por vasculatura coronária, fibroblasto, macrófagos e mastócitos. Na doença cardíaca hipertensiva, os miócitos e os componentes do interstício sofrem hiperplasia, hipertrofia e remodelamento^{2,3}. Ocorre ainda produção excessiva de colágeno pelos fibroblastos, principalmente colágeno tipos I e III, que causam aumento do espaço intersticial e fibrose periarteriolar, contribuindo para a redução do relaxamento miocárdico. As células musculares lisas sofrem hiperplasia e hipertrofia, resultando em hipertrofia da camada média, remodelamento da parede da artéria coronária e aumento da relação parede-lúmen das artérias coronárias, diminuindo sua capacidade vasodilatadora⁴.

A fibrose miocárdica é um dos mais importantes mecanismos envolvidos na HVE, resultante da mudança fenotípica de fibroblasto cardíaco para miofibroblasto. A proliferação e a estimulação dos miofibroblastos aumentam a produção de proteínas da matriz extracelular, como fibronectina, laminina e colágeno tipos I e III, resultando em fibrose progressiva. A fibrose cardíaca é um dos principais determinantes do remodelamento miocárdico responsável pela progressão para a disfunção sistólica do VE por diminuição da contratilidade do miócito e piora da oxigenação e do metabolismo.

A hipertrofia do miócito contribui ainda para a redução da eficiência do acoplamento excitação-contração e conseqüente diminuição da contratilidade e do desenvolvimento de insuficiência cardíaca⁵. A contração normal ocorre por meio do influxo de cálcio (Ca^{2+}) para dentro da célula através dos canais de Ca^{2+} tipo L. O aumento da concentração de Ca^{2+} citoplasmático ativa a liberação de maior conteúdo de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático por meio da ativação dos receptores de rianodina. Esse aumento "extra" da concentração de Ca^{2+} ativa o complexo troponina-actina-miosina. A hipertrofia do miócito presente na HVE aumenta a distância entre os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes e os receptores de rianodina, resultando em menor liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático⁶.

CAUSAS DA HVE

FATORES HEMODINÂMICOS

A HVE decorrente da HAS é historicamente explicada como resposta miocárdica adaptativa que reduz o estresse da parede do VE, permitindo que o ventrículo mantenha sua capacidade mecânica^{7,8}. Dados do Framingham Heart Study demonstraram associação entre o aumento da massa do VE, analisada pelo ecocardiograma, e a média de pressão arterial (PA) sistólica e diastólica durante 30 anos⁹.

A massa ventricular esquerda está diretamente relacionada com o nível de PA em pacientes hipertensos. Ganau *et al.* de-

monstraram que aproximadamente 40% da variação na massa do VE ocorre em decorrência da pós-carga¹⁰. Em pacientes normotensos, o aumento da massa ventricular esquerda está associado ao enrijecimento da parede arterial secundário ao envelhecimento¹¹. O enrijecimento das artérias promove aumento da reflexão das ondas provenientes da sístole, que elevam o estresse ventricular e, conseqüentemente, a massa do VE. Outros fatores hemodinâmicos, além da PA, estão associados ao aumento da massa do VE, como volume e contratilidade intrínseca do VE.

Os mecanismos que promovem a hipertrofia celular em decorrência do aumento do estresse na parede do VE não são totalmente conhecidos¹². A hipertrofia do miócito parece ser uma adaptação deste ao aumento do estresse do VE e que, sem essa hipertrofia "compensatória", resultaria em incapacidade mecânica do VE em vencer a resistência da pós-carga e ejetar o sangue.

Um dos mecanismos propostos seria a ativação de receptores em razão do estiramento das fibras miocárdicas (Figura 1). Esses receptores desencadeariam eventos celulares e ativariam genes cardíacos fetais e de crescimento, provocando estimulação da síntese de proteínas da célula miocárdica. As forças de cisalhamento (*shear stress*) também parecem estar associadas à ativação desses genes¹³. Mecanismos celulares envolvidos na ativação dos genes de crescimento incluem aumento do Ca^{2+} intracelular, angiotensina II e endotelina.

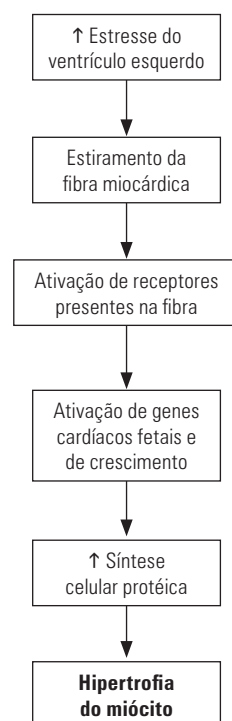


Figura 1. Mecanismos de hipertrofia ventricular esquerda a partir de fatores hemodinâmicos.

FATORES NÃO-HEMODINÂMICOS

Muitos mecanismos não-hemodinâmicos, como o gênero, podem estar envolvidos no desenvolvimento da HVE (Figura 2). Mulheres apresentam menor massa ventricular esquerda quando comparadas aos homens com igual nível de PA de consultória¹⁴. Essa diferença pode ocorrer em relação à ação dos hormônios femininos, visto que não há diferença entre a massa de VE entre homens e mulheres durante a infância¹⁵. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela HVE também podem diferir em relação ao gênero. Em adultos normotensos, a HVE esteve associada a um aumento da atividade simpática e a hiperinsulinemia nos homens e relacionada com a obesidade nas mulheres¹⁶. Em outro estudo, a obesidade foi o fator predominante para o desenvolvimento de HVE nas mulheres, enquanto nos homens a HVE esteve associada com fatores hemodinâmicos, idade e obesidade¹⁷. A associação entre obesidade e HVE também esteve relacionada a um aumento do risco de morbidade e mortalidade em mulheres negras, mas não em homens afrodescendentes¹⁸. No Framingham Heart Study, a obesidade esteve associada com aumento da massa ventricular esquerda em homens e mulheres idosos¹⁹.

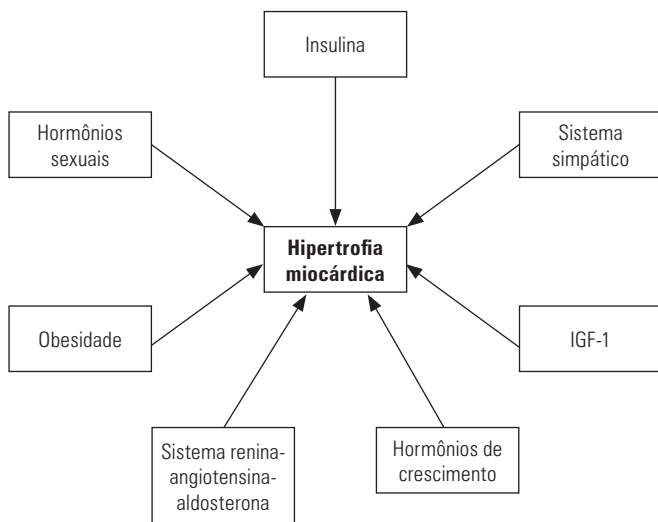


Figura 2. Mecanismos não-hemodinâmicos envolvidos na gênese da hipertrofia ventricular esquerda.

Muitos hormônios estão envolvidos com o aumento da massa ventricular esquerda, entre eles os do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Figura 3). Estudos experimentais demonstraram que a angiotensina II e os genes da enzima conversora de angiotensina (ECA) modulam o desenvolvimento da hipertrofia do miocárdio²⁰. Em outro estudo, a atividade da renina plasmática, precursora do SRAA, relacionou-se com o grau de HVE²¹. Finalmente, a aldosterona, que é a via final do SRAA, também pode estar envolvida na regulação metabólica e de crescimento dos fibroblastos miocárdicos³.

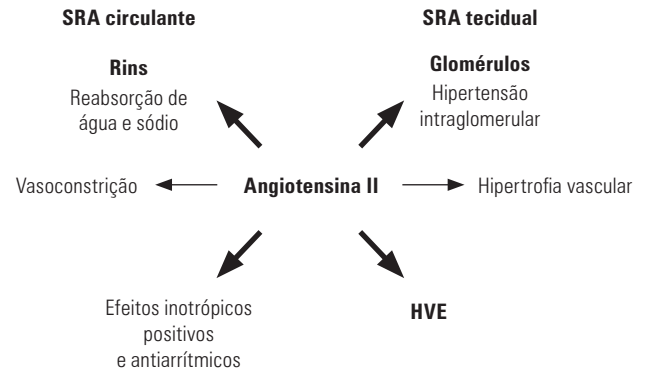


Figura 3. Efeito do sistema renina-angiotensina-aldosterona no aumento da massa ventricular esquerda.

A presença de HVE em pacientes com acromegalia resultante de elevados níveis de hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina-like (IGF-1) sugere que hormônios e fatores de crescimento podem estar envolvidos na fisiopatologia da HVE²². Os níveis de IGF-1 estão aumentados em pacientes hipertensos com HVE comparados a indivíduos saudáveis²³.

A insulina também pode estar relacionada ao desenvolvimento de HVE em pacientes normotensos e hipertensos. Em um estudo com 29 indivíduos não-obesos com PA limítrofe ou hipertensão leve, a massa ventricular esquerda determinada pelo ecocardiograma apresentou correlação direta com a PA sistólica em 24 horas e com o índice de sensibilidade insulínica²⁴. A relação entre HVE e índice de sensibilidade insulínica permaneceu significativa mesmo após a correção para a PA. O mecanismo pelo qual a insulina contribui para o desenvolvimento de HVE parece estar relacionado ao aumento do cálcio intracelular causado pela calcineurina, que pode estimular a síntese de miosina e actina pelo miocárdio²⁵.

FATORES GENÉTICOS

Estima-se que 60% da variação da massa ventricular esquerda seja causada por fatores genéticos independentes da PA²⁶. Estudos epidemiológicos demonstraram que a massa ventricular esquerda de crianças cujos pais são hipertensos está aumentada independentemente da PA e de outros fatores determinantes de HVE^{27,28}. Análise da massa ventricular esquerda por ecocardiografia no Framingham Heart Study demonstrou ainda significativa correlação da massa de VE entre pais e filhos e entre irmãos após correção para idade, altura, peso e PAS sistólica²⁹.

Outra evidência da importância genética na determinação da massa ventricular esquerda é a influência da raça. Inúmeros estudos demonstraram que afrodescendentes apresentam maior espessamento e massa do VE do que brancos com mesmos níveis pressóricos. Um estudo avaliando a massa do VE em pacientes hipertensos sem tratamento demonstrou que afrodescendentes apresentam maior massa ventricular

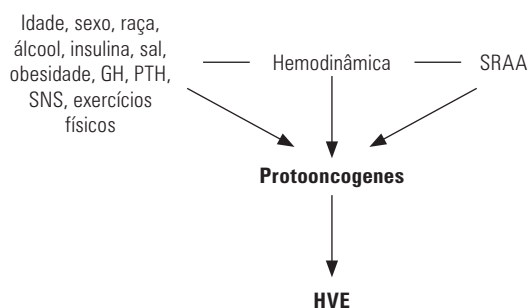
esquerda do que brancos³⁰. O estudo TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) avaliou a estrutura do VE por intermédio da ecocardiografia em 844 pacientes hipertensos. Pacientes afrodescendentes apresentaram maior espessura miocárdica do que os pacientes brancos, apesar de não haver diferença na massa do VE e na PA³¹.

O fator genético relacionado com a HVE mais estudado são os polimorfismos de inserção/deleção do gene da ECA. Um estudo avaliou a associação entre a presença de HVE no eletrocardiograma e os polimorfismos do gene da ECA em 1.428 pacientes. Houve forte associação entre HVE e genótipo DD, principalmente nos homens³². Perticone *et al.* também demonstraram a associação entre o genótipo DD e o índice de massa ventricular esquerda avaliada pelo ecocardiograma em 140 pacientes hipertensos³³, contudo, a avaliação ecocardiográfica de 2.439 indivíduos da população de Framingham, em sua maioria normotensos, não demonstrou associação entre polimorfismos do gene da ECA e massa ventricular esquerda ou risco de HVE³⁴.

Além do gene da ECA, outros genes relacionados ao SRAA estão associados à HVE. O estudo HyperGEN (Hypertension Genetic Epidemiology Network) demonstrou a associação entre polimorfismos do gene do angiotensinogênio e a massa ventricular esquerda em pacientes hipertensos³⁵. Polimorfismos no gene da aldosterona sintase, que é responsável pelo aumento da síntese de aldosterona intracárdica independente da síntese adrenal, também estão associados com aumento da massa de VE em pacientes com HAS leve ou moderada^{36,37}.

CONCLUSÕES

A HVE está diretamente relacionada ao nível pressórico e é causada por complexos mecanismos (Figura 4). Fatores hemodinâmicos, não-hemodinâmicos e genéticos influenciam no aumento da massa ventricular esquerda, mas os mecanismos responsáveis pela HVE não estão ainda totalmente esclarecidos.



GH: hormônio de crescimento; PTH: paratormônio; SNS: sistema nervoso simpático

Figura 4. Resumo dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda.

REFERÊNCIAS

- Levy D, Anderson KM, Savage D, *et al.* Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
- Chanutin A, Barksdale EE. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. II. Relationship of left ventricular hypertrophy, the width of the cardiac muscle fiber and hypertension in the rat. *Arch Intern Med* 1933;52:739-44.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
- Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, *et al.* Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993;88:993-1003.
- Gomez Am, Valdivia HH, Cheng H, *et al.* Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. *Science* 1997;276:800-6.
- Diamond JA, Philips RA. Left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and coronary flow reserve abnormalities in hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds.). *Hypertension, a Companion to Brenner & Rector's The kidney*, 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. p. 250-80.
- Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
- Badeer HS. Biological significance of cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 1964;14:133-7.
- Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1287-94.
- Ganau A, Devereux RB, Pickering TB, *et al.* Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25-36.
- Saba PS, Roman MJ, Pini R, *et al.* Relation of carotid pressure waveform to left ventricular anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1873-80.
- Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation* 1991;83:13-25.
- Schunkert H, Jahn L, Izumo S, *et al.* Localization and regulation of c-fos and c-jun protooncogene induction by systolic wall stress in normal and hypertrophied rat hearts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11480-4.
- Hinderliter AL, Light KC, Park WW. 4th. Gender differences in left ventricular structure and function in young adults with normal or marginally elevated blood pressure. *Am J Hypertens* 1992;5:32-6.
- De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, *et al.* Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995;26:979-83.
- Marcus R, Krause L, Weder AB, *et al.* Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh blood pressure study. *Circulation* 1994; 90:928-36.
- De Simone G, Devereux RB, Roman, *et al.* Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994;23:600-6.
- Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, *et al.* Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995;92:805-10.
- Levy D, Garrison RJ, Salvage DD, *et al.* Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-7.
- Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, *et al.* Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977-84.
- Devereux RB, Pickering TG, Cody RJ, *et al.* Relation of renin-angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension. *J Clin Hypertens* 1987;3:87-103.
- Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992;117:719-26.
- Andronico G, Mangano MT, Nardi E, *et al.* Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993;11:1097-101.
- Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, *et al.* Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4284-8.
- Marban E, Koretsune Y. Cell calcium, oncogenes, and hypertrophy. *Hypertension* 1990;15:652-8.
- Deschepper CF, Boutin-Ganache I, Zahabi A, *et al.* In search of cardiovascular candidate genes: interactions between phenotypes and genotypes. *Hypertension* 2002;39:332-6.

27. Himmelman A, Svensson A, Hansson L. Blood pressure and left ventricular mass in children with different maternal histories of hypertension: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *J Hypertens* 1993;11:263-8.
28. van Hooft IM, Grobbee DE, Waal-Maning HJ, *et al.* Hemodynamic characteristics of the early phase of primary hypertension: the Dutch Hypertension and Offspring study. *Circulation* 1993;87:1100-6.
29. Post WS, Larson MG, Myers RH, *et al.* Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997;30:125-8.
30. Dunn FG, Oigman W, Sungaard-Riise K, *et al.* Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1348-51.
31. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, *et al.* Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1993;87:476-86.
32. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, *et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
33. Perticone F, Ceravolo R, Cosco C, *et al.* Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;29:365-9.
34. Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, *et al.* Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med* 1996;334:1023-8.
35. Tang W, Devereux RB, Rao DC, *et al.* Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study. *Am Heart J* 2002;143:854-60.
36. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, *et al.* Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass and function. *Circulation* 1998;97:569-75.
37. Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, *et al.* Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:265-70.