

Hipertrofia ventricular esquerda: o caminho para a insuficiência cardíaca

Left ventricular hypertrophy: pathway to heart failure

José Roberto Matos-Souza¹, Kleber Gomes Franchini¹, Wilson Nadruz Junior¹

RESUMO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa uma resposta adaptativa do coração à hipertensão arterial. Embora considerada compensatória, a HVE é um preditor independente de maior morbimortalidade cardiovascular. Em concordância com essas observações, diversas evidências clínicas e epidemiológicas demonstraram que a HVE é um importante fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) sistólica e diastólica. Além da massa miocárdica, a geometria ventricular também influencia o desenvolvimento de IC. Nesse contexto, a hipertrofia concêntrica corresponde ao padrão geométrico que tem sido mais associado à progressão para IC. Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a transição de HVE para IC. Entre eles, destacam-se as alterações na micro e na macrocirculação coronária e a fibrose intersticial, as quais comprometem o suprimento de oxigênio e nutrientes para os miócitos cardíacos e impedem um desempenho mecânico satisfatório dessas células. Esses fatores modificam tanto a contratilidade quanto o relaxamento miocárdico, sugerindo que as disfunções sistólica e diastólica relacionadas à HVE podem representar um *continuum*. Por outro lado, eventos isquêmicos também podem precipitar o desenvolvimento de IC, demonstrando que a progressão de HVE para IC tem origem multifatorial e é resultante de uma complexa interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos ao miocárdio.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, ecocardiografia, disfunção ventricular esquerda.

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy (LVH) is an adaptive response to systemic hypertension. Nevertheless, it has been extensively demonstrated that LVH is an independent predictor of increased cardiovascular risk and heart failure (HF) development. In this regard, not only myocardial mass but also left ventricular geometric pattern have been shown to influence left ventricular performance. For instance, concentric hypertrophy displays the major risk to HF progression, especially to its diastolic form. Conversely, several mechanisms have been proposed to explain the transition from LVH to overt HF. They include coronary micro and macrovascular changes and myocardial interstitial fibrosis, which may lead to a reduced supply of oxygen and nutritional factors to myocytes and to a mechanical impairment of myocyte function. These alterations impair either contractile or relaxing performance, thus suggesting that LVH-related systolic and diastolic dysfunction may represent a *continuum*. On the other hand, coronary atherothrombotic events may also precipitate left ventricular dysfunction, demonstrating that transition from LVH to HF is a complex process that results from the interaction between extrinsic and intrinsic myocardial factors.

KEYWORDS

Left ventricular hypertrophy, heart failure, echocardiography, left ventricular dysfunction.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) tem-se tornado um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Estima-se que 1% a 2% da população ocidental sofra de IC, com prevalência média de 10% nos indivíduos idosos¹. Apesar dos recentes avanços na terapia da IC, sua morbidade e sua mortalidade permanecem elevadas².

A hipertensão arterial se acompanha freqüentemente de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a qual é considerada uma resposta compensatória, cujo objetivo seria normalizar a tensão na parede ventricular³. Entretanto, a HVE é também um fator de risco independente para IC e mortalidade cardiovascular⁴. Essas observações fazem que a HVE seja considerada atualmente uma doença pré-clínica⁵.

DEFINIÇÕES

A hipertrofia cardíaca fisiológica ocorre durante o crescimento natural do indivíduo, durante a gravidez e em resposta ao exercício físico. Na hipertrofia fisiológica, a função cardíaca está normal e não há associação com o desenvolvimento subsequente de IC^{3,6}. Diferentemente da hipertrofia fisiológica, a hipertrofia cardíaca patológica (definida neste artigo como HVE) resulta de diversos estímulos, especialmente biomecânicos e neuro-humorais⁷. A HVE está diretamente relacionada aos níveis de pressão arterial, embora outros fatores, como sexo, raça, obesidade, diabetes, consumo de sal e estimulação pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e nervoso simpático, também possam desempenhar um papel importante em sua gênese⁸. Ela se caracteriza por alterações estruturais, funcionais e metabólicas do coração, as quais incluem aumento no volume dos miócitos cardíacos, aumento na espessura da parede das artérias coronárias, rarefação relativa de capilares, fibrose extracelular, além de modificações no metabolismo energético, no manuseio do cálcio intracelular e na contratilidade e no relaxamento do miocárdio⁹⁻¹¹.

Classicamente, as alterações morfológicas do ventrículo esquerdo (VE) induzidas pela hipertensão arterial são divididas em três padrões geométricos¹²: 1. Remodelamento concêntrico (aumento da espessura relativa da parede ventricular, porém, com massa cardíaca normal); 2. Hipertrofia concêntrica (aumento da espessura relativa da parede ventricular e da massa cardíaca); 3. Hipertrofia excêntrica (aumento da massa cardíaca com elevação do volume da cavidade ventricular).

A IC pode ser classificada como sistólica ou diastólica, de acordo com a presença ou não de rebaixamento na fração de ejeção¹³. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que pelo menos metade dos pacientes com IC apresenta IC diastólica ou com fração de ejeção preservada¹⁴. Em geral, a IC diastólica é caracterizada por alta prevalência de aumento na espessura

relativa da parede do VE, além de anormalidades no relaxamento ativo e na rigidez passiva ventricular^{13,14}.

HVE E IC: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS

Relatos do século XIX já descreviam que a HVE é uma resposta adaptativa à sobrecarga hemodinâmica, mas que podia evoluir para a disfunção ventricular. Austin Flint¹⁵ notou que “a sobrecarga hemodinâmica estimula uma ação ventricular mais vigorosa, a qual permite aos ventrículos expelir seus conteúdos por um tempo. Posteriormente uma hipernutrição ocorre e a hipertrofia é produzida. O aumento da massa muscular protege contra o desenvolvimento de dilatação por um período de tempo”, entretanto, na primeira edição de seu clássico livro, *The Principles and Practice of Medicine*, Sir William Osler¹⁶ observou que a desadaptação habitualmente se desenvolve, ao notar que a hipertrofia é acompanhada por “um período de descompensação que em geral ocorre lentamente e resulta da degeneração e do enfraquecimento do músculo cardíaco”.

Em concordância com esses relatos seculares, diversas evidências clínicas descritas nas últimas décadas também documentaram uma associação entre HVE e disfunção sistólica. Por exemplo, estudos transversais incluindo pacientes hipertensos revelaram uma relação inversa entre massa ventricular esquerda e função sistólica¹⁷⁻¹⁹, e ensaios clínicos documentaram melhora na função sistólica em paralelo à regressão da HVE²⁰⁻²².

Entretanto, o tipo de IC relacionada à HVE inclui não apenas aquela com “enfraquecimento” do músculo cardíaco, conforme descrita por Osler, mas também com outro aspecto de “degeneração” miocárdica – a disfunção diastólica. Também nesse contexto, a HVE está associada à presença de IC com função sistólica preservada, apontando-se para uma relação inversa entre massa ventricular esquerda e desempenho diastólico^{14,23,24}.

O Framingham Heart Study foi o primeiro grande estudo prospectivo que comprovou a associação entre HVE e posterior desenvolvimento de IC clínica. Em 1987, Kannel *et al.*²⁵ relataram que indivíduos com HVE ao eletrocardiograma (ECG) apresentaram risco de duas a cinco vezes aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Posteriormente, a presença de HVE ao ECG também se mostrou um fator de risco independente para o aparecimento de IC²⁶, entretanto, o diagnóstico de IC nesses estudos foi estabelecido por critérios clínicos, não sendo possível dizer se a HVE foi precursora de disfunção sistólica ou diastólica. Mais recentemente, dados do Cardiovascular Health Study confirmaram que a HVE é um fator independente para o desenvolvimento de IC tanto sistólica quanto diastólica ao acompanhar por sete anos uma população de indivíduos idosos sem história de infarto do miocárdio⁴.

O padrão geométrico do VE também pode influenciar o desenvolvimento de IC. Várias evidências demonstraram que a hipertrofia concêntrica é o padrão geométrico ventricular mais associado à progressão para IC, e em especial, para sua forma diastólica^{1,4,24}. É importante ressaltar que a relação entre hipertrofia concêntrica e IC parece se dever não só a alterações intrínsecas do miocárdio mas também à maior associação entre doença arterial coronária e esse padrão geométrico ventricular¹². Não obstante, estudos mais recentes têm questionado o paradigma prévio²⁷ de que hipertrofia concêntrica é preditora independente de IC sistólica. Por exemplo, em uma coorte de idosos predominantemente brancos seguida por cinco anos, a presença de hipertrofia excêntrica, mas não concêntrica, mostrou ser um fator de risco para desenvolvimento de baixa fração de ejeção²⁸. Já outro estudo envolvendo 159 afro-americanos com hipertrofia concêntrica observou progressão para IC sistólica em 18% dos indivíduos estudados após quatro anos de seguimento²⁹, entretanto, a ocorrência de infarto do miocárdio durante o seguimento foi um importante fator de risco para o rebaixamento da fração de ejeção²⁹, sugerindo que a hipertrofia concêntrica na ausência de doença arterial coronária pode não ser um importante marcador de progressão para IC sistólica. Portanto, aguardam-se os resultados de novos estudos para que essas dúvidas sejam sanadas.

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO DA HVE PARA A IC

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a progressão para IC em indivíduos portadores de HVE. Em primeiro lugar, estima-se que a HVE induza à disfunção miocárdica por apresentar redução no suprimento de oxigênio e nutrientes para os miócitos cardíacos¹². A explicação para esse fenômeno se deve a vários fatores, tais como^{9,10,30}: 1. Redução na densidade de arteríolas e capilares coronários, resultante de um aumento desproporcional dos miócitos cardíacos e do interstício; 2. Aumento da espessura parietal das artérias coronárias e presença de fibrose perivascular, com conseqüente redução da reserva coronária; 3. Aumento do tecido conjuntivo intersticial, o qual pode atuar como obstáculo à chegada de oxigênio e outros nutrientes aos miócitos cardíacos.

Em segundo lugar, o desenvolvimento desordenado de fibrose ao redor dos miócitos cardíacos pode provocar uma oposição mecânica a essas células, comprometendo o desempenho miocárdico^{11,12,31}. Por outro lado, é possível que alterações na degradação da matriz extracelular também exerçam um papel na transição de HVE para IC. Nesse contexto, destacam-se as metaloproteinases, as quais são enzimas que quebram o colágeno e têm sua ação restringida por inibidores tissulares endógenos, conhecidos pela sigla TIMPs (*tissue inhibitors of*

matrix metalloproteinases)³². Hipoteticamente, há um desequilíbrio a favor da atividade de metaloproteinases que pode ser acompanhado de aumento da degradação do colágeno e conseqüente dilatação ventricular, e um aumento desproporcional da atividade de TIMPs pode se associar à maior deposição de colágeno e fibrose¹¹. Esses dois mecanismos, apesar de antagonísticos, poderiam culminar com piora da função cardíaca, entretanto, os dados disponíveis a respeito do tema têm sido conflitantes, pois revelaram um desequilíbrio tanto a favor de metaloproteinases³³ quanto de TIMPs³⁴ no miocárdio de indivíduos com HVE e disfunção ventricular.

Em geral, os mecanismos descritos anteriormente podem comprometer tanto a função contrátil quanto de relaxamento do VE. Essas observações dão suporte ao conceito de que as disfunções sistólica e diastólica relacionadas à HVE representam um *continuum* e não devem ser consideradas como entidades distintas¹. De fato, essa hipótese tem sido respaldada por evidências ecocardiográficas recentes que revelaram relação direta entre função sistólica e diastólica mesmo em indivíduos com HVE e fração de ejeção normal^{35,36}. Além disso, condições que levam à HVE (como hipertensão arterial) também predispõem a outras doenças (como doença arterial coronária), que, por sua vez, podem levar à IC³⁷. Sob essa perspectiva, destacam-se os eventos coronários de origem aterotrombótica, os quais levam especialmente à disfunção ventricular sistólica^{12,29}.

CONCLUSÃO

A HVE é um fator de risco independente para o desenvolvimento de IC sistólica e diastólica, sendo a hipertrofia concêntrica o padrão geométrico mais associado à progressão para IC. Por outro lado, as alterações na micro e na macrovasculatura coronária, o aumento da fibrose intersticial e os eventos coronários de origem aterotrombótica parecem ser os fatores mais importantes para o desenvolvimento de disfunção ventricular, assim, a progressão de HVE para IC parece ter origem multifatorial e é resultante de uma complexa interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos ao miocárdio (Figura 1).

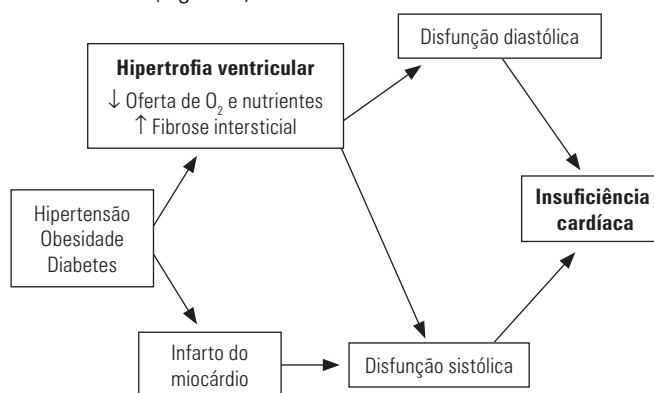


Figura 1. Mecanismos potenciais envolvidos na transição da HVE para IC.

REFERÊNCIAS

- Brunner-La Rocca HP. Do we understand why the heart fails? *European Heart Journal* 2008;29:698-700.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
- de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2008;29:741-7.
- Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S104-8.
- Dorn GW II, Robbins J, and Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res* 2003;92:1171-5.
- Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:326-41.
- Nadruz W Jr, Franchini KG. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001;8:414-24.
- Isoyama S. Coronary vasculature in hypertrophy. In: Sheridan DJ (ed.). Left ventricular hypertrophy. London: Churchill, 1998. p.29-36.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67.
- Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:329-34.
- Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"). *Heart Fail Rev* 2006;11:141-6.
- Susic D, Frohlich ED. Optimal treatment of hypertension with diastolic heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4:117-24.
- Flint A. A Practical Treatise on the Diagnosis, Pathology, and Treatment of Diseases of the Heart. 2.ed. Philadelphia: Lea, 1870. p.33.
- Osler W. The Principles and Practice of Medicine. New York: Appleton, 1892.
- Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: the HyperGEN study. *Hypertension* 2001;38:417-23.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;141:439-46.
- Wachtell K, Rokkedal J, Bella JN, et al. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001;87:54-60.
- Arnold JMO, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107:1284-90.
- Perlini S, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001;103:678-83.
- Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) study. *Circulation* 2002;106:227-32.
- Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000;86:1090-6.
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207.
- Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:S135-40.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
- Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998-1008.
- Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2207-15.
- Rame JE, Ramilo M, Spencer N, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004;93:234-7.
- Galderisi M, de Simone G, Cicala S, et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate and inappropriate left ventricular mass. *J Hypertens* 2003;21:1-6.
- Huysman JA, Vliegen HW, Van Der Laarse A, Eulderink F. Changes in nonmyocyte tissue composition associated with pressure overload of hypertrophic human hearts. *Pathol Res Pract* 1989;184:577-81.
- Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. *Heart Fail Rev* 2008;13:367-75.
- Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1609-18.
- Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2005;112:1136-44.
- Tanaka H, Oki T, Tabata T, et al. Losartan improves regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension: accurate evaluation using a newly developed color-coded tissue doppler imaging technique. *J Card Fail* 2004;10:412-20.
- Borges MC, Colombo RC, Gonçalves JG, Ferreira JO, Franchini KG. Longitudinal mitral annulus velocities are reduced in hypertensive subjects with or without left ventricle hypertrophy. *Hypertension* 2006;47:854-60.
- Berenji K, Drazner MH, Rothermel BA, Hill JA. Does load-induced ventricular hypertrophy progress to systolic heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H8-16.