

# Disfunção sistólica e diastólica na hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia ventricular esquerda

CLOVIS DE CARVALHO FRIMM

*A hipertrofia ventricular esquerda é a adaptação cardíaca ao aumento da pós-carga, que caracteriza a doença cardíaca hipertensiva. O comprometimento das propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo é uma das primeiras conseqüências dessa adaptação. A insuficiência cardíaca tem sido associada à disfunção diastólica. A clínica demonstra que a redução da pressão arterial age favoravelmente sobre esses sintomas. Por outro lado, os mecanismos responsáveis pela disfunção sistólica não estão devidamente esclarecidos. A avaliação do desempenho sistólico em condições dinâmicas apresenta resultados conflitantes. Na presença da hipertrofia, mesmo com déficit irreversível da contratilidade, é possível uma resposta normal da fração de encurtamento após o tratamento por meio da utilização da reserva de pré-carga. Alguns doentes com disfunção sistólica podem experimentar*

*melhora após o controle da pressão arterial. Os fatores determinantes dessa resposta são as dimensões sistólicas e a etiologia renovascular da hipertensão. A inibição da enzima de conversão previne o acúmulo de colágeno intersticial e perivascular. É possível que o tratamento da doença renovascular, retirando a influência do sistema renina-angiotensina, contribua para a melhora da função ventricular. A correlação observada entre a reserva de fluxo coronário e a disfunção sistólica corrobora para a participação do remodelamento da matriz extracelular na disfunção.*

*Palavras-chave: hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão arterial, função sistólica, função diastólica, fluxo coronário.*

**HiperAtivo 1998;3:189-94**

*Equipe de Cardiopatias Gerais — InCor — HC-FMUSP*

*Endereço para correspondência:*

*Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP*

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma adaptação estrutural do coração ao aumento da pós-carga, que ocorre na hipertensão arterial. Segundo a lei de Laplace, o aumento da pressão intraventricular eleva a tensão sistólica e concorre, assim, para o maior consumo miocárdico de oxigênio. O desenvolvimento da hipertrofia concêntrica, por espessamento das paredes e conseqüente diminuição das dimensões ventriculares, normaliza a tensão sistólica e mantém dentro de limites fisiológicos o consumo de oxigênio das fibras musculares miocárdicas. Dessa forma, a função sistólica é preservada. Há mais de duas décadas, a partir dos estudos de Grossman e colaboradores<sup>(1)</sup>, realizados em seres humanos portadores de diferentes tipos de doença cardíaca, foi estabelecida a relação entre o consumo de oxigênio miocárdico e a função sistólica<sup>(1)</sup>.

A conseqüência desse tipo de adaptação cardíaca para a manutenção do encurtamento sistólico adequado é a possibilidade do advento da insuficiência cardíaca por disfunção diastólica. Tal fato foi descrito originalmente em pacientes hi-

perensos idosos com graus avançados de hipertrofia ventricular esquerda. Neles, a par da função sistólica normal, foram observados índices ecocardiográficos indicativos da presença de disfunção diastólica<sup>(2)</sup>. Posteriormente, ficou evidente que as alterações do enchimento cardíaco são altamente prevalentes e precoces, podendo anteceder o advento da hipertrofia clinicamente detectável<sup>(3,4)</sup>. O impedimento das propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo foi associado ao padrão geométrico de remodelamento concêntrico ventricular, que traduz aumento da espessura relativa de parede com redução da cavidade ventricular, na ausência de hipertrofia<sup>(5)</sup>.

Entre os mecanismos implicados na gênese da disfunção diastólica destacam-se as alterações das propriedades elásticas, com implicações para a distensibilidade ventricular, e as alterações do relaxamento ativo das fibras musculares por distúrbios no manejo do cálcio intracelular. No primeiro caso são implicados o aumento da pós-carga, a hipertrofia miocárdica e a deposição de colágeno. No segundo, assumem importância a isquemia das fibras musculares cardíacas com in-

terferência na atividade ATPase do cálcio e a própria hipertrofia, causando menor densidade da bomba  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ (6).

Grande número de estudos experimentais tem associado a disfunção diastólica ao aumento do volume de colágeno no coração. Em modelos de hipertrofia caracterizados por aumento de pós-carga, a deposição das fibras colágenas demonstrou ser responsável por aumento da rigidez miocárdica associada à redução da distensibilidade ventricular(7).

A possibilidade de alteração das propriedades diastólicas por comprometimento da circulação coronária foi também aventada e associada à deposição de fibras colágenas no espaço perivascular e na camada média das artérias coronárias. Em ratos com hipertensão genética, Brilla e colaboradores(8) demonstraram que a alteração da distensibilidade ventricular associava-se não apenas à fibrose intersticial mas também ao espessamento da camada média dos vasos de resistência intramiocárdicos. As modificações estruturais vasculares foram responsabilizadas pela redução da reserva de fluxo coronário observada(8).

Na prática, a experiência clínica demonstra, entretanto, que os sintomas e sinais de insuficiência cardíaca decorrentes da disfunção diastólica apresentam melhora substancial após o controle da pressão arterial. Assim, a preocupação que se impõe como objeto de investigação é a que se refere ao comprometimento da função sistólica, a qual representa um estágio mais avançado de falência miocárdica e, por esse motivo, associa-se a prognóstico mais reservado.

A adequação da função sistólica sofre a influência de fatores diversos. Quando, conforme já exposto, o aumento da massa é incapaz de normalizar a sobrecarga hemodinâmica imposta pelo aumento da pressão arterial intraventricular, gera-se um desequilíbrio de pós-carga, com resultante aumento da tensão sistólica. Atribui-se à elevação do gasto energético a perda da viabilidade das fibras musculares cardíacas, com sua substituição posterior por fibrose. O resultado final é a perda progressiva da função contrátil(9, 10).

Durante a década de 1980, o interesse dos pesquisadores clínicos concentrou-se na identificação precoce da disfunção ventricular. Especulou-se a possibilidade de um desempenho sistólico normal em repouso eventualmente mascarar uma falha de adaptação em condições dinâmicas, nas quais é de se esperar elevação adicional do gasto energético miocárdico. Dessa forma, a investigação da função ventricular passou a ser realizada, na maior parte dos estudos, utilizando-se o exercício isotônico associado a algum método de imagem para a determinação da função ventricular. Os resultados apresentados na literatura foram, porém, conflitantes, tendo sido descritos comportamentos da função ventricular na presença de hipertrofia alterados durante o exercício(11, 12), mas também normais(13).

Nossa experiência indica haver um desempenho limitado da função sistólica na presença de hipertrofia do ventrículo

esquerdo. O incremento da fração de encurtamento dos diâmetros examinado pela ecocardiografia pós-exercício é menor quando comparado com o de pacientes sem hipertrofia e o de indivíduos normais(14).

Os efeitos da regressão da hipertrofia sobre a função ventricular são pouco conhecidos. Os resultados que obtivemos foram de alguma forma surpreendentes. O tratamento anti-hipertensivo de longo prazo desses pacientes, promovendo redução da massa cardíaca após 9 meses, associou-se, à primeira vista, à normalização do desempenho da função sistólica. Entretanto, quando a reserva de contratilidade é analisada por meio da razão entre a fração de encurtamento e a tensão sistólica final, que corrige a influência da pós-carga, observamos que apenas os hipertensos sem hipertrofia normalizam a reserva de contratilidade previamente alterada, aproximando-se de valores apresentados pelos indivíduos controles normotensos(14). É digno de nota que as dimensões diastólicas do ventrículo esquerdo foram, antes e após o tratamento, maiores nos pacientes com hipertrofia. Esse fato indica que esses doentes, diante de um déficit intrínseco de contratilidade, utilizariam da reserva de pré-carga ventricular para a manutenção do desempenho sistólico em condições dinâmicas(15). Mais ainda, apesar da melhora da fração de encurtamento após o tratamento anti-hipertensivo, a contratilidade permaneceu alterada mesmo após a redução da pressão arterial e a regressão da hipertrofia alcançada(14). Assim, nossos resultados indicam que a presença de hipertrofia pode estar associada a um estágio inicial de disfunção ventricular, eventualmente irreversível com a terapêutica anti-hipertensiva convencional.

Ainda é pouco conhecida a evolução dos doentes que já apresentam disfunção ventricular em condições basais. Também, os fatores relacionados a uma possível melhora da função após o controle da pressão arterial foram pouco ou nada estudados até o momento. Dall'Aglio e colaboradores(16) divulgaram, em 1989, a normalização da fração de ejeção de 6 doentes após tratamento anti-hipertensivo de longo prazo(16). Com o interesse especial de analisar os fatores responsáveis pela possível normalização da função ventricular sistólica, estudamos 26 pacientes hipertensos submetidos a tratamento anti-hipertensivo, incluindo 10 com hipertensão renovascular submetidos a correção da arteriopatia renal. Após 9 meses, 12 doentes evoluíram com redução das dimensões do ventrículo esquerdo e normalização da fração de encurtamento. A análise de regressão logística identificou, como determinantes dessa resposta favorável, a dimensão sistólica do ventrículo esquerdo e a presença de doença renovascular(17). É possível que alguns desses doentes apresentassem inadequação de pós-carga e que a normalização da pressão arterial e resultante queda da tensão sistólica favoreceram a normalização do desempenho sistólico, tal como já demonstrado em pacientes com insuficiência da valva aórtica. Nessa condição, a troca valvar age favoravelmente sobre a função ventricular, particularmente

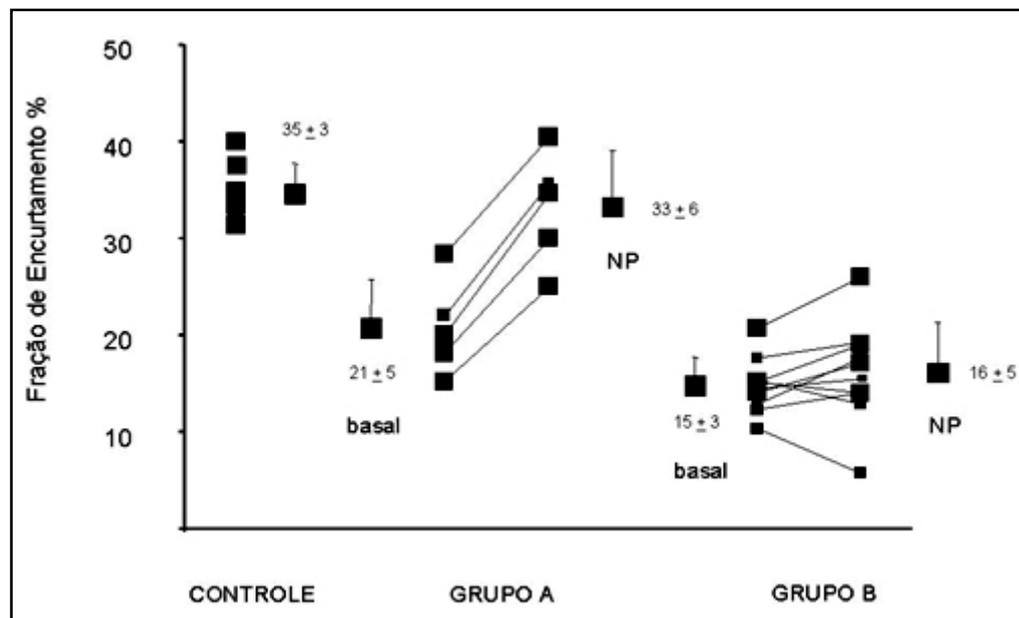
nos doentes com as menores dimensões do ventrículo esquerdo<sup>(18)</sup>.

Nossos resultados podem ser interpretados com base nas alterações estruturais do miocárdio promovidas pela ativação

um fenômeno reparativo tardio à necrose dos miócitos<sup>(19,20)</sup>. Brilla e colaboradores<sup>(21)</sup> demonstraram, em cultura de fibroblastos cardíacos, que a angiotensina II e a aldosterona promovem aumento da síntese de colágeno e diminuição da atividade colagenolítica<sup>(21)</sup>.

Anos antes, investigadores do mesmo laboratório já haviam observado, nos modelos animais de hipertensão com ativação do sistema renina-angiotensina circulante, que a hipertrofia cardíaca associava-se à fibrose intersticial em ambos os ventrículos, em contraposição ao modelo de coarctação da aorta infra-renal com níveis de angiotensina e aldosterona normais ou reduzidos em que a hipertrofia não se acompanhava de acúmulo excessivo de fibras colágenas<sup>(22)</sup>.

Em mais um trabalho experimental bastante preciso desse grupo, demons-

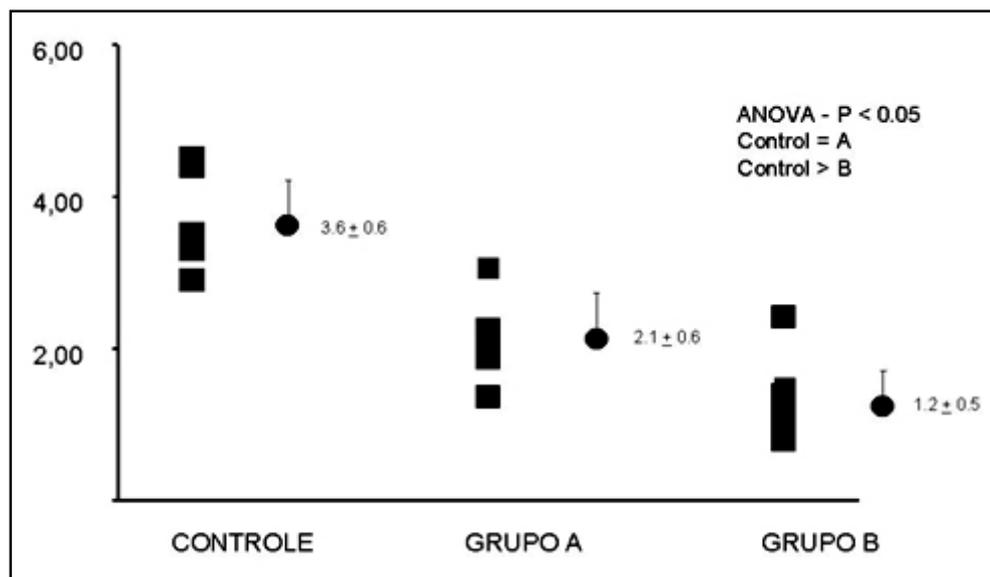


**Figura 1. Função sistólica do ventrículo esquerdo antes e após redução da pós-carga com nitroprussiato (NP).**

do sistema renina-angiotensina que ocorre comumente na hipertensão grave e particularmente de natureza renovascular. O remodelamento miocárdico, caracterizado por acúmulo excessivo de fibras colágenas, poderia ter sido modificado favoravelmente nos doentes submetidos a correção da doença renovascular. É digno de nota que enquanto 67% dos pacientes que normalizaram a função ventricular eram hipertensos renovasculares, 86% daqueles com disfunção persistente eram hipertensos essenciais, nos quais o tratamento medicamentoso não agiu sobre o componente angiotensinogênico da hipertensão.

Tem sido aventada a possibilidade de a fibrose miocárdica acontecer precocemente de forma reativa à ativação do sistema renina-angiotensina sistêmico e local, em contraposição a

trou-se, em ratos com hipertensão genética, que a inibição da enzima de conversão era capaz de prevenir o acúmulo da fibrose, seja intersticial, seja perivascular, e isso associava-se



**Figura 2. Reserva do fluxo coronário em pacientes com doença cardíaca hipertensiva.**

tanto à melhora da complacência ventricular como ao aumento do fluxo coronário máximo<sup>(23)</sup>. Apesar de as alterações do fluxo coronário serem reconhecidas há vários anos em doentes hipertensos<sup>(24)</sup>, o papel determinante do impedimento da reserva do fluxo coronário sobre a função sistólica não foi ainda definitivamente estabelecido.

A normalização da função ventricular em hipertensos com doença renovascular tratada, conforme acima descrito, e estudos recentes demonstrando que a inibição da enzima de conversão pode modificar o impedimento do fluxo coronário em hipertensos<sup>(25)</sup> apontam para a importância significativa da ativação sistêmica e local do sistema renina-angiotensina sobre a fibrose perivascular coronária. Há evidências também recentes de que as alterações da circulação coronária ocorrem de maneira independente da hipertrofia ventricular<sup>(26, 27)</sup>. Assim, é razoável supor-se que a doença vascular hipertensiva possa desempenhar, no miocárdio, papel relevante na adaptação do ventrículo esquerdo.

Para testar essa hipótese, passamos a nos dedicar ao estudo de doentes com hipertensão arterial e disfunção sistólica estabelecida<sup>(28)</sup>. Neles, a avaliação da função foi realizada antes e após redução aguda da pressão arterial com nitroprussiato de sódio. Tal procedimento visou excluir as influências da pós-carga. A reserva coronária foi estimada por meio da velocidade de fluxo sanguíneo na artéria coronária descendente anterior, determinada por Doppler realizado por meio de um transdutor transesofágico antes e após infusão de adenosina. Conforme pode ser observado na Figura 1, os doentes com

disfunção ventricular podem, quando comparados a indivíduos normais, normalizar a função sistólica após a redução da pressão arterial (grupo A) ou apresentar disfunção ventricular persistente (grupo B). Na Figura 2, observa-se que a reserva de fluxo coronário foi comparável entre os grupos controle e A, porém significativamente menor no B. Esse resultado é corroborado pela correlação positiva observada entre a reserva de fluxo coronário e a porcentagem de encurtamento dos diâmetros do ventrículo esquerdo em condições de redução da pós-carga ( $r^2 = 0,57$ ;  $p < 0,0001$ ; onde:  $\Delta D\% = 11,7 + 6,5 \times \text{RFC}$ ). De tal forma que podemos dizer que quanto maior o impedimento da reserva de fluxo coronário maior é o grau de comprometimento da função ventricular.

Esses dados, embora iniciais, apontam de maneira bastante sugestiva para um papel importante do fluxo coronário no desempenho da função sistólica de pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia ventricular. Uma vez confirmados, será mister observar o comportamento a longo prazo da função diante do padrão de fluxo coronário dos pacientes. Ao mesmo tempo, será necessário conduzir estudos que visem observar se drogas anti-hipertensivas que já demonstraram efeitos sobre as alterações estruturais dos vasos coronários são capazes também de atuar favoravelmente sobre a função cardíaca. Se a resposta for afirmativa, implicará uma nova etapa do tratamento da hipertensão a ser dirigida a ações reparativas das lesões de órgãos-alvo, em contraposição à atuação preventiva que vem caracterizando a terapêutica anti-hipertensiva nos últimos 40 anos.

## Systolic and diastolic dysfunction in hypertension with left ventricular hypertrophy

CLOVIS DE CARVALHO FRIMM

*Left ventricular hypertrophy is the cardiac adaptation to pressure overload in hypertensive heart disease. However, the interference with the diastolic properties is one of its consequences. The appearance of diastolic dysfunction has been associated with heart failure which seems to be favorably affected by blood pressure reduction. The mechanisms responsible for systolic dysfunction are poorly understood. Studies on left ventricular function, performed under stress, gave rise to conflicting results. In the presence of hypertrophy, a normal fractional shortening response may be attained after long-term treatment, in despite of the impairment of contractility, at the expense of using preload reserve. Patients with ventricular dysfunction may experience improvement after blood pressure control. The factors related to restoration of systolic dysfunction were systolic dimensions and renovascular hypertension. Inhibition of the angiotensin-converting enzyme may prevent interstitial and perivascular collagen accumulation. Renovascular treatment, relieving the influence of the renin-angiotensin system, may contribute to this response. The correlation between coronary blood flow reserve and systolic dysfunction supports the concept of the role played by structural remodeling on cardiac function.*

*Key words: left ventricular hypertrophy, hypertension, systolic function, diastolic function, coronary blood flow.*

**HiperAtivo 1998;3:189-94**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
2. Topol EJ, Trailli TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1984;312:277-83.
3. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120-6.
4. Snider AR, Gidding SS, Rochini AP, et al. Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985;56:921-6.
5. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS, et al. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J* 1994;127:906-12.
6. Perrault CL, Williams CP, Morgan JP. Cytoplasmic calcium modulation and systolic versus diastolic dysfunction in myocardial hypertrophy and failure. *Circulation* 1993;87(suppl VII):S31-S37.
7. Jalil JE, Christian WD, Janick JS, et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res* 1989;64:1041-50.
8. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991;69:107-15.
9. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or a pathologic process? *Am J Med* 1980;69:576-84.
10. Strauer B. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol* 1979;44:730-40.
11. Borer JS, Jason M, Devereux RB, et al. Left ventricular performance in the hypertensive patient. Exercise-mediated noninvasive separation of loading influences from intrinsic muscle dysfunction. *Chest* 1983;2:314-6.
12. Tubau JF, Szlachcic J, Braun S, et al. Impaired left ventricular functional reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1989;14:1-8.
13. Christian TF, Zinsmeister AR, Miller TD, et al. Left ventricular systolic response to exercise in patients with systemic hypertension without left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990;65:1204-8.
14. Frimm CC. Comportamento da estrutura e função do ventrículo esquerdo antes e após tratamento da hipertensão arterial. (Tese de Doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993.
15. Ross Jr J. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Progr Cardiovasc Dis* 1976;43:255-64.
16. Dall'Aglio V, Nicolai GL, Burelli C, et al. Echocardiographic findings of left ventricular hypertrophy and normalization of parameters of left ventricular function in patients with previous evidence of dilating and poorly contracting left ventricle and coexisting hypertension. *Clin Cardiol* 1989;12:91-6.
17. Frimm CC, Moraes AV, Medeiros CCJ, et al. Analysis of factors related to restoration of left ventricular dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1994;12:804 [abstract].
18. Carabello BA, Usher BW, Hedrix GH, et al. Predictors of outcome for aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation and left ventricular dysfunction: a change in the measurement stick. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:991-7.
19. Weber KT, Pick R, Jalil JE, et al. Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21(suppl V):121-31.
20. Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355-64.
21. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, et al. Collagen metabolism in cultured rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:809-20.
22. Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1989;67:1355-64.
23. Tan LB, Brilla C, Weber KT. Prevention of structural changes in the heart in hypertension by angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1992;10(suppl):S31-S34.
24. Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-9.
25. Motz W, Strauer BE. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension* 1996;27:1031-8.
26. Antony I, Nitenberg A, Foulst J-M, et al. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:514-20.

27. Schwartzkpf B, Motz W, Frenzel H, et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993;88:893-1003.
28. Frimm CC, Pereira VFA, Rodrigues ACT, et al. Coronary reserve impairment and left ventricular systolic dysfunction in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 1998;16(suppl 2):S198 [abstract].