

A circulação coronária na hipertensão arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca conseqüente

Fernando Henpin Yue Cesena, Antônio Carlos Palandri Chagas

Resumo

O fluxo coronário deve se ajustar dinamicamente às necessidades metabólicas do miocárdio. Essa regulação é propiciada por mecanismos adaptativos envolvendo taxa de metabolismo, reflexo miogênico, participação de fatores endoteliais e ativação neuro-humoral. A hipertensão arterial sistêmica e a hipertrofia ventricular esquerda conseqüente podem provocar alterações estruturais e funcionais nos vasos e no miocárdio que inibem a regulação normal do fluxo coronário e diminuem a sua reserva, mesmo na ausência

de doença coronária obstrutiva. O comprometimento da reserva coronária pode estar implicado com fenômenos isquêmicos, angina e desenvolvimento de insuficiência cardíaca nos pacientes hipertensos. Estudos recentes indicam que diferentes drogas anti-hipertensivas podem interferir de maneira diversa na estrutura e na capacidade funcional da rede microvascular. A microcirculação e a regulação do fluxo coronário podem se tornar novos alvos do tratamento moderno da hipertensão arterial sistêmica, a par do controle pressórico e das lesões em órgãos-alvo.

Palavras-chave: Hipertensão; Hipertrofia ventricular esquerda; Circulação coronária.

Recebido: 16/08/01 – Aceito: 04/09/01

Rev Bras Hipertens 8: 431-39, 2001

Introdução

A regulação do fluxo coronário envolve diversos mecanismos adaptativos que interagem simultaneamente e de forma dinâmica, com o propósito de fornecer ao miocárdio um fluxo sanguíneo adequado às suas necessidades energéticas. Diversos fatores e situações patológicas podem interferir com a capacidade fisiológica de regulação do fluxo coronário. Em particular, alterações da microcirculação coronária

podem ter papel relevante na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e da hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE). Neste artigo, revisamos os mecanismos de regulação do fluxo coronário, abordamos como a HAS e suas conseqüências afetam tal regulação e analisamos as implicações clínicas das alterações provocadas pela HAS sobre a circulação coronária. Por fim, avaliamos a influência de intervenções terapêuticas sobre este complexo processo.

O fluxo coronário normal e sua regulação

As principais determinantes da demanda de oxigênio (O_2) pelo miocárdio são a sua contratilidade, a frequência cardíaca e a tensão da parede miocárdica, esta última diretamente proporcional à pressão sistólica e ao raio do ventrículo esquerdo (VE) e inversamente proporcional à espessura de sua parede.

Em situações de maior demanda, o músculo cardíaco pode obter uma quan-

Correspondência:

Fernando Henpin Yue Cesena
Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP, São Paulo
Unidade Clínica de Aterosclerose
Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44
CEP 05403-001 – São Paulo, SP

tidade maior de O_2 basicamente por dois mecanismos: recebendo uma oferta maior como consequência de um aumento do fluxo sanguíneo ou extraindo da microcirculação uma maior fração de O_2 . Em condições basais, a extração de O_2 pelas células miocárdicas já é alta, da ordem de 75% a 80%, de tal forma que o aumento de fluxo coronário é essencial para satisfazer uma maior necessidade^{1,2}. O fluxo coronário é diretamente proporcional ao consumo de O_2 pelo miocárdio¹.

A regulação do fluxo coronário, por sua vez, depende da interação de três fatores fundamentais: a pressão de perfusão coronária, a resistência coronária e o tempo de diástole². A maior parte do fluxo coronário ocorre na diástole, particularmente na região subendocárdica, e pequenas variações da frequência cardíaca produzem alterações significativas no tempo de diástole².

A pressão de perfusão coronária em indivíduos sem doença coronária obstrutiva pode ser calculada pela subtração da pressão diastólica do ventrículo esquerdo (pd_2VE) da pressão diastólica da aorta. Elevações da pd_2VE e/ou reduções da pressão diastólica da aorta diminuem a pressão de perfusão. Em coronárias sem obstruções, o nível crítico de pressão de perfusão abaixo do qual há comprometimento significativo do fluxo sanguíneo situa-se em torno de 40-50 mmHg².

A resistência coronária representa o principal mecanismo regulador do fluxo coronário em condições fisiológicas e é determinada em sua maior parte por arteríolas intramiocárdicas com menos de 300 μm de diâmetro. Na ausência de doença aterosclerótica significativa, os vasos epicárdicos maiores e seus principais ramos, ou seja, os vasos de condutância, contribuem com apenas 5% da resistência vascular coronária total. Os fatores que modulam a resistência coronária são a taxa

de metabolismo, a regulação miogênica, o endotélio e as influências neuro-humorais^{1,2}.

Regulação metabólica

O aumento de metabolismo miocárdico eleva a concentração local de adenosina, produto da quebra de ATP. A adenosina, por sua vez, provoca dilatação de arteríolas com menos de 100 μm de diâmetro através da estimulação de receptores específicos em células musculares lisas. Hipoxia e hipercapnia também podem mediar a regulação metabólica do fluxo coronário¹.

Regulação miogênica

Alterações da pressão arterial (PA) ativam canais iônicos sensíveis à deformação de membrana localizados em células musculares lisas vasculares, provocando alterações no fluxo de íons transmembrana e induzindo dilatação ou constrição em arteríolas de 50 μm a 80 μm de diâmetro. Assim, a elevação da PA provoca vasoconstrição, limitando um aumento regional inadequado do fluxo sanguíneo e, dessa forma, protegendo a microcirculação¹.

Regulação endotelial

As células endoteliais sintetizam uma série de substâncias que interferem na vasomodulação e na estrutura da parede vascular. Entre as substâncias vasoconstritoras secretadas pelo endotélio destacam-se a endotelina-1, a angiotensina II, o tromboxano A_2 (TXA_2) e a PGH_2 . As principais substâncias vasodilatadoras são o óxido nítrico (ON), a prostaciclina (PGI_2) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE)¹. Em geral, as substâncias vasoconstritoras promovem crescimento da parede vascular, enquanto as vasodilatadoras o inibem.

A chamada vasodilatação mediada por fluxo, ou seja, a dilatação de vasos de condutância consequente a um aumento do fluxo, bem como a vasodilatação induzida por acetilcolina, são fenômenos dependentes do endotélio, uma vez que podem ser inibidos pela remoção da camada endotelial ou por antagonista da óxido nítrico sintase.

Regulação neuro-humoral

Substâncias lançadas por fibras simpáticas e parassimpáticas e fatores humorais circulantes afetam a regulação do fluxo coronário tanto em vasos epicárdicos quanto na microcirculação.

Fibras simpáticas são fontes de norepinefrina e epinefrina, que podem provocar dilatação ou constrição coronária, a depender do receptor estimulado. Liberam também dopamina, que induz dilatação, e o neuropeptídeo D, que provoca constrição coronária. Fibras parassimpáticas lançam acetilcolina e peptídeo intestinal vasoativo, que proporcionam dilatação coronária¹.

Angiotensina II, serotonina e TXA_2 produzem constrição nas artérias coronárias, enquanto adenosina, PGI_2 e bradicinina as dilatam. Epinefrina secretada pela adrenal e histamina podem ter efeito vasodilatador ou vasoconstritor, dependendo do tipo de receptor estimulado¹.

Auto-regulação

Denomina-se auto-regulação do fluxo coronário a propriedade de os vasos sanguíneos responderem a variações de pressão transmural com dilatação ou constrição, no sentido de manter relativamente constante o fluxo sanguíneo em situações fisiológicas basais. Nessas condições, como mostrado na figura 1, variações da pressão de perfusão coronária dentro da faixa de aproximadamente 40 a 150 mmHg ativam mecanismos reguladores

que mantêm quase constante o fluxo coronário. A auto-regulação é mediada por mecanismos miogênicos, metabólicos e endoteliais^{1,2}.

Alterações vasculares e miocárdicas na HAS

A HAS promove alterações estruturais e funcionais nos vasos sanguíneos e no músculo cardíaco que podem limitar a modulação adequada do fluxo coronário.

Alterações estruturais de vasos intramiocárdicos

Estudos experimentais e de necropsia em humanos hipertensos revelam alterações dos vasos sanguíneos caracterizadas por proliferação da camada íntima, espessamento da média, fibroelastose, aumento de colágeno intersticial e aumento da relação média/lúmen³. Tais alterações são mediadas por uma série de fatores proliferativos como angiotensina II, endotelina-1, vasopressina e serotonina. Se por um lado o aumento da espessura do vaso e a diminuição de sua luz tendem a normalizar a tensão da parede vascular, por outro lado as alterações descritas certamente limitam o aumento de fluxo coronário exigido em certas circunstâncias.

Aumento do tônus vascular

Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina-1 e vasopressina pode elevar o tônus dos vasos coronários e prejudicar a regulação do fluxo sanguíneo.

Disfunção endotelial

Diversos trabalhos mostram que a HAS está associada à disfunção do endotélio, tanto na circulação coronária como na artéria braquial. Diminuição

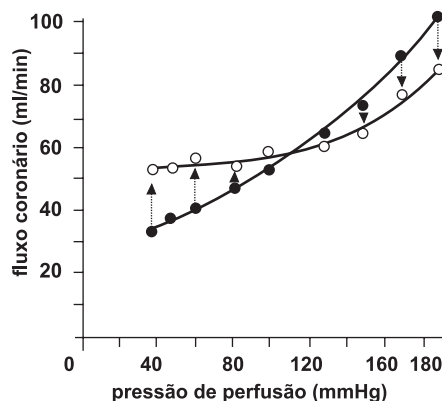


Figura 1 – Fenômeno de auto-regulação do fluxo coronário. A curva com símbolos vazios representa o fluxo coronário basal sob diferentes pressões de perfusão. Alterações abruptas e sustentadas da pressão de perfusão podem alterar o fluxo coronário transitoriamente (curva com símbolos preenchidos), pois mecanismos regulatórios impedem grandes variações do fluxo a despeito das variações da pressão de perfusão (adaptado da referência 2).

da produção de ON sintase, aumento da inativação do ON e sensibilidade reduzida ao ON em células musculares lisas têm sido associados com HAS^{3,4,5}. Em vasos coronários epicárdicos de hipertensos, observa-se redução da vasodilatação dependente do endotélio em resposta à acetilcolina ou ao aumento de fluxo. Alterações da função endotelial de artéria braquial foram relacionadas a maior chance de eventos cardiovasculares em pacientes com HAS⁵.

Neo-angiogênese inadequada

Em pacientes com HVE, a formação de neovasos pode não corresponder ao crescimento de outras estruturas do miocárdio, gerando rarefação da rede microvascular e limitando o fluxo coronário máximo⁶. Estudos anatomicopatológicos mostram que a densidade capilar pode reduzir em 20% a 30% em corações com HVE, principalmente na região subendocárdica.

Compressão extravascular e HVE

O estresse da parede do VE, seja na sístole ou na diástole, pode comprometer o fluxo coronário por compressão vascular externa. A HVE é também um fator que prejudica a regulação da circulação coronária, embora, como veremos adiante, alterações do fluxo coronário possam ocorrer sem a presença de HVE^{3,4}.

O fluxo coronário e sua reserva na HAS

As alterações funcionais e estruturais da HAS sobre o coração e vasos podem modificar o fluxo coronário basal, a sua modulação e conseqüentemente a reserva de fluxo coronário (RFC). Define-se RFC como a diferença entre o fluxo coronário basal e o fluxo durante máxima dilatação coronária, induzida por diversos estímulos, como infusão de adenosina, dipiridamol, papaverina ou estimulação elétrica artificial provocando taquicardia. A RFC pode ser medida por diversos métodos, como pelo cálculo da velocidade de fluxo sanguíneo em artéria descendente anterior por ecodopplercardiograma, pela tomografia por emissão de pósitron, ressonância magnética ou por métodos invasivos com cateterização de artérias coronárias ou de seio venoso^{3,7,8}.

O fluxo coronário basal

Há mais de duas décadas, estudos experimentais observaram que o fluxo coronário total, em condições basais, aumentava de acordo com a magnitude da HVE, porém o fluxo por grama de músculo mantinha-se praticamente inalterado⁹. Corroborando esses dados experimentais, foram observadas em

humanos correlação significativa entre fluxo coronário basal total (em ml/min) e massa de VE¹⁰ (Figura 2) e ausência de correlação significativa quando o fluxo foi calculado por massa de miocárdio¹¹ (Figura 3). Por outro lado, Strauer relatou, em um grupo heterogêneo de 63 hipertensos – 67% com doença arterial coronária (DAC), 71% com HVE – um aumento de 16% do fluxo

coronário por unidade de peso de VE, comparado a um grupo-controle¹².

A reserva coronária e o papel da HVE

Vários estudos experimentais e em humanos atestam que a RFC está diminuída na HAS, particularmente na presença de HVE⁴. Esta ocorre

como um mecanismo adaptativo importante no sentido de manter constante o estresse da parede do VE. Por outro lado, a HVE é sabidamente um preditor independente de morbimortalidade cardiovascular, associando-se a fenômenos isquêmicos, arritmias e morte súbita. A redução da RFC na HAS pode chegar a 40%⁴ e ter como conseqüências episódios isquêmicos em situações de estresse, podendo explicar quadros de angina na ausência de lesões coronárias obstrutivas significativas. Além disso, episódios isquêmicos de repetição podem gerar disfunção miocárdica, tanto sistólica quanto diastólica.

A figura 4 ilustra um modelo proposto das relações entre fluxo e pressão de perfusão coronária em ventrículo esquerdo normal e hipertrofiado, durante a faixa de auto-regulação e após indução de máxima vasodilatação¹³. No ventrículo esquerdo normal, em condições basais, o

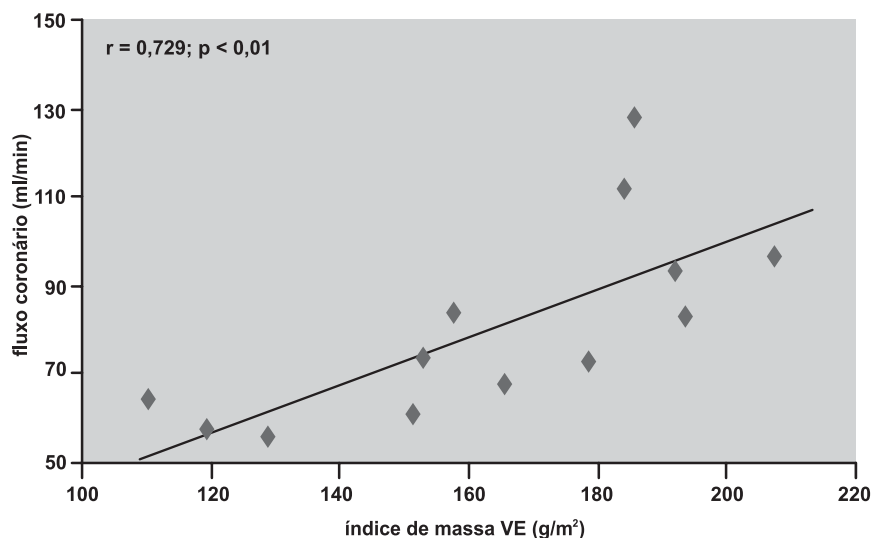


Figura 2 – Correlação entre fluxo coronário basal (ml/min) e índice de massa de ventrículo esquerdo (g/m²) (adaptado da referência 10).

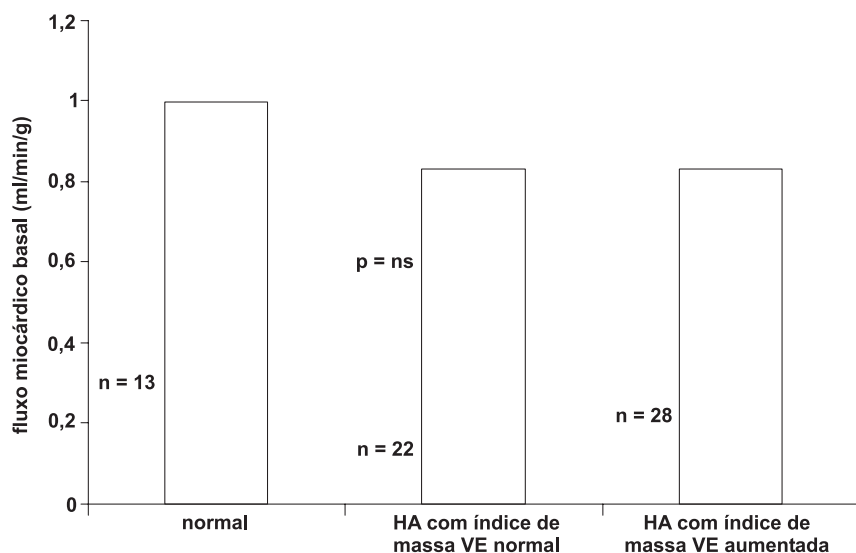


Figura 3 – Fluxo miocárdico basal (ml/min/g) em indivíduos normais e com hipertensão arterial sistêmica com ou sem elevação do índice de massa de ventrículo esquerdo (adaptado da referência 11).

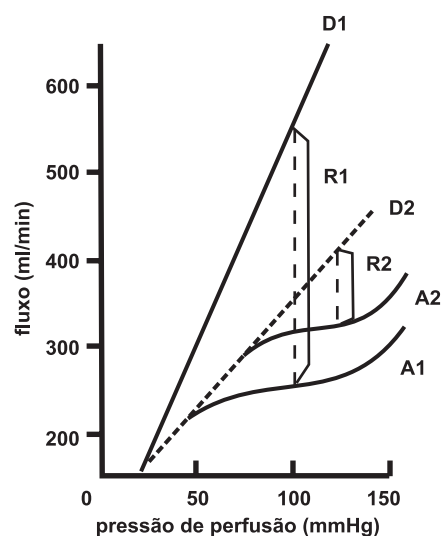


Figura 4 – Modelo proposto das relações entre pressão de perfusão coronária e fluxo coronário em ventrículo esquerdo normal e hipertrofiado durante auto-regulação (A1 e A2, respectivamente) e sob vasodilatação máxima (D1 e D2, respectivamente). R1 e R2 representam a reserva de fluxo coronário em ventrículo esquerdo normal e hipertrofiado, respectivamente (adaptado da referência 13).

fluxo coronário é mantido aproximadamente constante a despeito de larga variação da pressão de perfusão (A1-fenômeno de auto-regulação). Ao induzir-se vasodilatação máxima, a relação fluxo–pressão de perfusão torna-se praticamente linear (D1) e a diferença de fluxo entre as duas situações, ou seja, a distância entre as duas curvas (A1 e D1) para uma dada pressão de perfusão representa a RFC (R1). Na presença de HVE, a curva de auto-regulação desloca-se para cima (A2) e o nível crítico de pressão de perfusão, abaixo do qual há comprometimento significativo do fluxo coronário, torna-se maior. No VE hipertrofiado, a curva fluxo–pressão de perfusão sob máxima dilatação também é linear (D2), porém de inclinação diferente da observada em coração normal, de tal forma que a RFC torna-se comprometida (R2). Além disso, pode-se observar que, no VE hipertrofiado, o ponto onde as curvas de auto-regulação e sob vasodilatação máxima se encontram, indicando exaustão da RFC, se posiciona em nível de pressão de perfusão maior do que ocorre no coração normal¹³.

A relação entre HVE e RFC, no entanto, parece ser um pouco mais complexa e contraditória. Em alguns estudos, nota-se nítida correlação inversa entre massa de VE e RFC¹⁴ (Figura 5), enquanto em outras publicações não houve correlação alguma^{12,15} (Figura 6).

Em estudo de Hamasaki et al., por exemplo, envolvendo 111 indivíduos sem DAC significativa submetidos a ultra-som-doppler intracoronário de artéria descendente anterior, observou-se que os portadores de HAS com HVE apresentavam fluxo coronário total (em ml/min) de repouso maior e RFC menor em relação aos com HAS sem HVE ou aos normotensos. A dilatação dependente de endotélio de artérias coronárias de re-

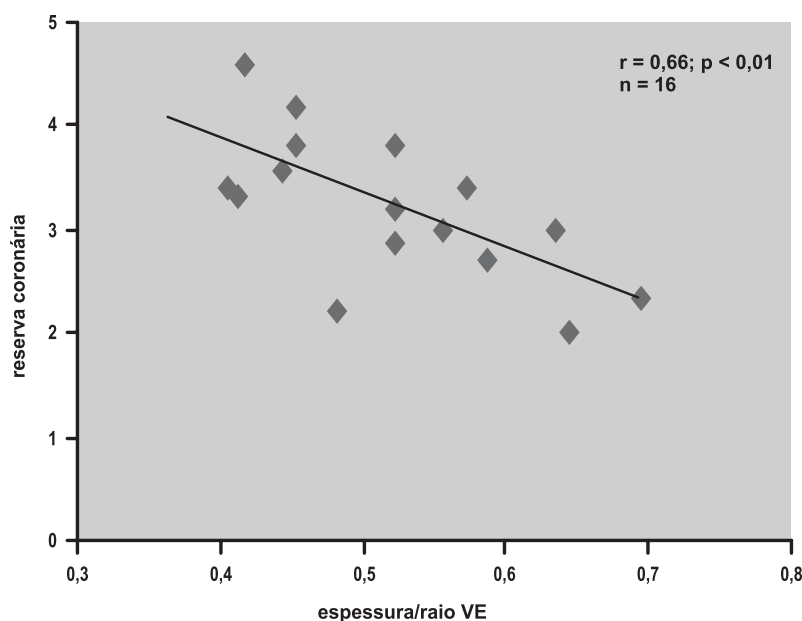


Figura 5 – Correlação entre a razão entre espessura e raio de ventrículo esquerdo e a reserva coronária em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia de ventrículo esquerdo (adaptado da referência 14).

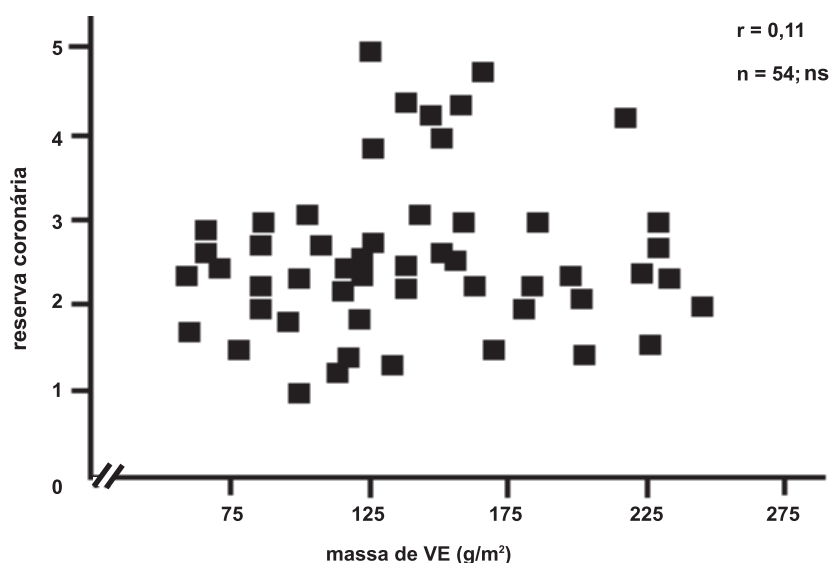


Figura 6 – Ausência de correlação entre massa de ventrículo esquerdo e reserva coronária em pacientes hipertensos (adaptado da referência 15).

sistência, induzida por acetilcolina, e o incremento de fluxo coronário provocado por adenosina foram similares entre normotensos e hipertensos sem HVE¹⁰.

As relações entre HVE e RFC também foram estudadas por Tadaoka et al. Os autores analisaram o padrão da onda de fluxo coronária em um

grupo de 23 pacientes hipertensos com HVE e 13 controles, através de cateter-doppler posicionado em artéria descendente anterior. Observou-se uma resistência ao fluxo diastólico inicial nos pacientes hipertensos com HVE, prolongando o tempo de elevação da velocidade do fluxo. A RFC correlacionou-se inversamente de forma

significativa com a razão espessura/raio de VE e com o tempo de elevação da velocidade de fluxo na diástole inicial, sugerindo que a resistência ao fluxo diastólico inicial, associado à HVE, pode estar implicada na fisiopatologia do comprometimento da circulação coronária na HA com HVE¹⁴.

Em outro estudo, Antony et al. analisaram as relações entre RFC, HVE e controle pressórico em 37 hipertensos e 16 normotensos, todos sem DAC significativa. O fluxo coronário foi medido por doppler através de cateter posicionado em artéria descendente anterior. Os autores observaram que a RFC dos hipertensos controlados sem HVE assemelhava-se à das pessoas normais, enquanto estava moderadamente reduzida nos hipertensos não-controlados sem HVE e bastante limitada nos hipertensos com HVE, independentemente do controle pressórico. O grupo de hipertensos não-controlados sem HVE comportou-se de forma heterogênea: 5 apresentaram diminuição da RFC e em 4 ela foi normal¹⁶. O estudo sugere, então, que a presença de HVE não é necessária para a redução da RFC, como demonstrado também em outros estudos¹⁷. Por outro lado, naqueles com HVE, o controle pressórico isolado, sem reversão da hipertrofia, não parece ser suficiente para a normalização da RFC.

Como já foi dito, o prejuízo da RFC pode se associar, em teoria, a fenômenos isquêmicos do miocárdio. Alguns estudos têm tentado estabelecer se, de fato, existe uma associação entre redução da RFC e defeitos de perfusão ou síndromes anginosas.

Nesse sentido, uma contribuição importante é o trabalho de Brush et al., no qual foi relatada alteração da microcirculação coronária (diminuição da RFC e vasoconstrição após ergonovina) em um grupo de hipertensos com angina sem DAC significativa e sem HVE¹⁷.

Em outro estudo, com hipertensos e diabéticos com suspeita de DAC porém sem obstrução significativa à angiografia, observou-se que aqueles que apresentavam defeito de perfusão à cintilografia com Tálzio-201 portavam RFC menor e índice de massa de VE maior que aqueles sem defeito perfusional. Não houve, no entanto, correlação linear entre redução de RFC e grau de HVE nesse estudo¹⁸.

Na mesma linha, Gimelli et al. analisaram a relação entre fluxo coronário regional, HVE e defeitos perfusionais, utilizando-se da tomografia por emissão de pósitron com dipiridamol. Em um subgrupo de hipertensos com distribuição heterogênea da perfusão miocárdica após dipiridamol, os autores detectaram fluxo diminuído nas regiões hipoperfundidas. Além disso, o índice de massa de VE em pacientes com perfusão heterogênea foi significativamente maior que no grupo com perfusão homogênea¹¹.

A circulação coronária e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca na HAS

A limitação de RFC em pacientes com HAS e HVE pode se relacionar com o desenvolvimento de disfunção miocárdica sistólica e diastólica. Em teoria, a RFC diminuída poderia provocar isquemias de repetição em situações de estresse, particularmente na região subendocárdica, induzindo necrose de miócitos, fibrose e conseqüentemente disfunção miocárdica. Essa hipótese foi muito bem estudada por Vatner, utilizando um modelo canino de HVE importante que espontaneamente progride para disfunção sistólica de VE, através da realização de um estreitamento da aorta ascendente¹⁹.

Primeiramente, o autor concluiu que a circulação coronária é mais afetada na região subendocárdica e principalmente na presença de disfunção sistólica de VE: nos cães com HVE importante sem disfunção sistólica de VE, a RFC, induzida por adenosina, estava modestamente reduzida na região subendocárdica e praticamente normal no subepicárdio, ao passo que, nos animais com HVE e disfunção sistólica de VE, a RFC estava quase esaurida no subendocárdio.

Depois, o autor demonstrou que, ao esforço, novamente a região subendocárdica era a mais prejudicada. Nos animais normais submetidos a esforço, observava-se um aumento gradual do espessamento tanto da porção subepicárdica quanto da subendocárdica. Nos cães com HVE, observou-se uma dificuldade de espessamento subendocárdico já nos primeiros batimentos após esforço, aliado a uma importante redução da reserva coronária subendocárdica e diminuição da relação entre fluxo endocárdico e epicárdico no esforço. Nesse mesmo estudo, uma análise histopatológica revelou alterações importantes, como necrose de miócitos e fibrose reparativa, principalmente na camada subendocárdica, em animais com HVE e disfunção sistólica de VE, enquanto aqueles com HVE sem disfunção sistólica não apresentaram alterações significativas¹⁹. Esses dados fornecem sustentação para a hipótese de que o prejuízo à RFC na região subendocárdica pode estar relacionado com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) na HAS.

O fluxo coronário também já foi estudado em IC por outras etiologias, e vários trabalhos mostram uma diminuição da RFC em resposta a diferentes estímulos vasodilatadores. Os mecanismos propostos para tal fenômeno são vários²⁰:

1. Aumento da pressão diastólica final de VE. Ocorre como consequência do déficit de contratilidade, diminuindo a pressão de perfusão coronária e aumentando a tensão diastólica da parede do VE e as forças extravasculares que podem ajudar a limitar o incremento de fluxo sanguíneo.

2. Hiperestimulação simpática. O estímulo simpático pode provocar dilatação coronária e é possível que a circulação coronária, na IC, já esteja sob algum grau de dilatação, de forma que uma vasodilatação adicional seja dificultada. Exaustão de reserva de catecolaminas e regulação para baixo de receptores também podem ser obstáculo a um incremento de vasodilatação.

3. Disfunção endotelial. Diversos estudos experimentais e em humanos demonstram haver disfunção endotelial em IC.

4. Menor responsividade de músculo liso vascular, independentemente de fatores endoteliais.

5. Alterações estruturais nos vasos induzidas pela hiperestimulação neuro-humoral (catecolaminas, angiotensina II, endotelina).

Portanto, tanto a HA/HVE como a síndrome de IC caracterizam-se por uma redução da RFC. Pode-se fazer uma hipótese, portanto, de que o desenvolvimento de IC no indivíduo com HA e HVE pode prejudicar ainda mais a RFC, e esse comprometimento pode, em um ciclo vicioso, contribuir para a progressão da disfunção miocárdica.

Implicações terapêuticas

Diante das evidências de que alterações do fluxo coronário podem ter papel importante em aspectos da fisiopatologia da HAS, muita atenção tem sido dada a como os medicamentos anti-hipertensivos agem sobre o fluxo coronário, particularmente sobre

a microcirculação. Agiriam de forma uniforme ou haveria drogas mais benéficas que outras? O tratamento moderno da HAS está deixando de se ater somente ao controle pressórico e ao dano aos órgãos-alvo, e evidências apontam para a contemplação de outros aspectos, como os efeitos sobre a microcirculação e a regulação do fluxo coronário.

Estudos experimentais e em humanos, avaliando estrutura vascular, espessura da média e sua relação com o lúmen, densidade capilar e RFC, têm mostrado resultados diversos⁶.

Na classe dos diuréticos, a hidroclorotiazida não mostrou efeito benéfico sobre a estrutura arteriolar em HAS essencial²¹.

Os betabloqueadores também não mostraram alterar a estrutura de arteríolas cerebrais de ratos espontaneamente hipertensos (REH)²² ou de pequenas artérias de tecido subcutâneo de glúteos²³. Em um estudo clínico, a reserva coronária melhorou, paralelamente à reversão da HVE, após tratamento de longo prazo com bisoprolol²⁴.

A prazosina mostrou aumentar a densidade capilar em músculo esquelético de ratos²⁵. Bloqueadores de canal de cálcio também induziram aumento da densidade microvascular em diversos modelos animais⁶.

Com relação aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), observa-se um nítido aumento da atividade da enzima de conversão da angiotensina (ECA) em paredes de arteríolas de músculo periférico de REH²⁶. A inibição da ECA mostrou inibir parcialmente a atividade local da enzima, alterar a quantidade de colágeno intersticial, reduzir a razão média/lúmen em vasos de resistência e melhorar a resposta vasodilatadora à adenosina em ratos^{22,23,27}. Em estudos com humanos, o uso de IECA também reduziu a razão média/lúmen de pe-

quenas artérias de glúteos, efeito não observado com atenolol²³.

Os efeitos de IECA sobre a densidade capilar são controversos: alguns mostram aumento da densidade, outros revelam bloqueio da neovascularização⁶.

Os IECA também mostraram efeitos favoráveis sobre a RFC. Em estudo de Motz, em humanos hipertensos, o tratamento por 11 a 13 meses com enalapril induziu melhora de 43% do fluxo coronário pós dipiridamol e redução de 29% da resistência vascular coronária mínima, associado a uma redução de 8% da massa de VE²⁸.

Os bloqueadores de receptor para angiotensina II também podem beneficiar a RFC. Corações humanos produzem angiotensina II em quantidade muito maior que animais de experimentação, e 97% dessa produção ocorre via quimases, enquanto apenas 3% dela é feita através da ECA²⁹. Nesse sentido, o uso de bloqueadores de receptor para angiotensina II seria bem mais eficiente que os IECA para inibir os efeitos vasoconstritores e mitogênicos da angiotensina II. Nunez et al. avaliaram os efeitos de IECA, bloqueador de receptor AT-1 e a combinação de ambos sobre a RFC em REH. O melhor efeito foi obtido justamente com a combinação das duas drogas, restaurando a RFC para níveis semelhantes aos de ratos normotensos³⁰.

Conclusões

A regulação adequada do fluxo coronário é condição essencial para o bom funcionamento do músculo cardíaco. Alterações estruturais e funcionais decorrentes da HAS, tanto em vasos sanguíneos como no miocárdio, podem prejudicar o controle do fluxo coronário e diminuir a RFC. Vários estudos mostram que o comprometimento da RFC é mais

acentuado na presença de HVE, porém uma série de outros estudos demonstram que a HVE não é condição necessária para a limitação de RFC. Distúrbios da regulação do fluxo coronário na HAS podem ter papel

relevante na fisiopatologia de complicações, como o desencadeamento de episódios isquêmicos, angina, arritmias e desenvolvimento de IC. As alterações da microcirculação podem se tornar um novo alvo na

terapêutica da HAS, ao lado do controle pressórico e das lesões em órgãos-alvo, já que diferentes drogas anti-hipertensivas podem exercer ações mais ou menos protetoras sobre a regulação do fluxo coronário.

Abstract

The coronary circulation in systemic arterial hypertension and resultant heart failure

Coronary blood flow is dynamically regulated in according to myocardial metabolic demands. This regulation is allowed by adaptive mechanisms involving metabolic rate, myogenic reflex, participation of endothelial factors and neurohumoral activation. Systemic arterial hypertension and the resultant left ventricular hypertrophy may provoke structural and functional alterations in the vessels and myocardium that

inhibit the normal regulation of coronary blood flow and diminishes coronary flow reserve, even in the absence of obstructive coronary artery disease. The impairment of coronary flow reserve may be related with ischemic events, angina and development of heart failure in hypertensive patients. Recent studies show that different anti-hypertensive drugs might elicit different effects in the structure and function of microcirculation. The effects of interventions on the microcirculation and regulation of coronary flow may become a new target in the actual treatment of hypertension, together with control of arterial pressure and end-organ damage.

Keywords: Hypertension; Left ventricular hypertrophy; Coronary circulation.

Rev Bras Hipertens 8: 431-39, 2001

Referências

1. Feliciano L, Henning RJ. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation. *Clin Cardiol* 22: 775-86, 1999.
2. Boudoulas H, Leier CV. Clinical perspective: myocardial perfusion pressure in the age of afterload reduction. *ACC Current Journal Review* 9: 27-31, 2000.
3. Strauer BE, Schwartzkopff B, Kelm M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens* 16: 1221-33, 1998.
4. Vogt M, Motz W, Strauer BE. Coronary haemodynamics in hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 13 (suppl D): 44-9, 1992.
5. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104: 191-6, 2001.
6. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 104: 735-40, 2001.
7. de Silva R, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovasc Res* 28: 1595-612, 1994.
8. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 29: 551-9, 1997.
9. Marcus ML, Mueller TM, Gascho JA, Kerber RE. Effects of cardiac hypertrophy secondary to hypertension on the coronary circulation. *Am J Cardiol* 44: 1023-8, 1979.
10. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR Jr., Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 35: 1654-60, 2000.
11. Gimelli A, Schneider-Eicke J, Neglia D et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 31: 366-73, 1998.
12. Strauer BE. The coronary circulation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 6: III74-80, 1984.
13. Polese A, De Cesare N, Montorsi P et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 83: 845-53, 1991.
14. Tadaoka S, Wada Y, Kimura A et al. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension on left coronary artery flow dynamics. *Cardiovasc Res* 25: 955-64, 1991.
15. Motz W, Vogt M, Scheler S, Schwartzkopff B, Strauer BE. Coronary circulation in arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 (suppl 2): S35-9, 1991.

16. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 22: 514-20, 1993.
17. Brush JE Jr., Cannon RO 3rd, Schenke WH et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 319: 1302-7, 1988.
18. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 15: 43-51, 1990.
19. Vatner SF, Hittinger L. Coronary vascular mechanisms involved in decompensation from hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22 (suppl A): 34A-40A, 1993.
20. Drzezga AE, Blasini R, Ziegler SI, Bengel FM, Picker W, Schwaiger M. Coronary microvascular reactivity to sympathetic stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med* 41: 837-44, 2000.
21. Dahlof B, Hansson L. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J Intern Med* 234: 271-9, 1993.
22. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 33: 856-61, 1999.
23. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 25: 474-81, 1995.
24. Motz W, Vogt M, Scheler S, Schwartzkopff B, Strauer BE. Improvement of coronary reserve following regression of hypertrophy resulting from blood pressure lowering therapy with a beta-receptor blocker. *Dtsch Med Wochenschr* 118: 535-40, 1993.
25. Zhou A, Egginton S, Hudlicka O, Brown MD. Internal division of capillaries in rat skeletal muscle in response to chronic vasodilator treatment with alpha1-antagonist prazosin. *Cell Tissue Res* 293: 293-303, 1998.
26. Vicaute E, Hou X. Local renin-angiotensin system in the microcirculation of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 24: 70-6, 1994.
27. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioprotective effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 83: 1771-9, 1991.
28. Motz W, Strauer BE. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension* 27: 1031-8, 1996.
29. Frohlich ED. Renin-angiotensin system inhibition improves coronary flow reserve in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 37 (suppl 1): S35-9, 2001.
30. Nunez E, Hosoya K, Susic D, Frohlich ED. Enalapril and losartan reduced cardiac mass and improved coronary hemodynamics in SHR. *Hypertension* 29: 519-24, 1997.