REMODELAMENTO MIOCÁRDICO: O CARDIOMIÓCITO, A FUNÇÃO DO ÓRGÃO

LEONARDO DOS SANTOS
PAULO J. F. TUCCI

Laboratório de Fisiologia e Fisiopatologia Cardíacas – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo

Endereço para correspondência:
Rua Estado de Israel, 181 – ap. 94 – CEP 04022-000 – São Paulo – SP

Remodelamento miocárdico é o conjunto de modificações gênicas, moleculares, celulares e intersticiais que ocorrem no miocárdio e que se expressam clinicamente por alterações do tamanho, da forma e da função do coração. Este texto focaliza as modificações incidentes no cardiomiócito e as anormalidades decorrentes para a função cardíaca. Modificações qualitativas e quantitativas do metabolismo protéico, dependentes de reativação de genes que permaneciam latentes e que voltam a reger a síntese protéica, fundamentam as transformações miocárdicas próprias do remodelamento. Todos os compartimentos miocárdicos são envolvidos no processo de remodelamento, condicionando anormalidades eletrofisiológicas, inotrópicas e lusitrópicas. Os fatores desencadeantes do remodelamento sensibilizam receptores de membrana ligados a sistema de sinalização intracelular, pelo qual o estímulo atua sobre o núcleo e condiciona as modificações da síntese protéica. A cinética do cálcio no miocárdio centrou a maior parte das investigações da área e os dados apontam para a existência de comprometimento dos diversos componentes atuantes no ciclo intracelular do íon. Alterações das proteínas contráteis são consideradas menos destacadas. As repercussões funcionais da hipertrofia miocárdica para o coração devem considerar a intensidade das anormalidades promovidas pelo remodelamento (que dependem da intensidade do fator causal e do tempo de evolução) e das características plásticas do crescimento miocárdico para as relações entre a espessura da parede e o raio da cavidade. A lei de Laplace permite prever as influências: quando prevalecem os aumentos do raio da cavidade (hipertrofias excêntricas), a geração de pressão é prejudicada; quando o raio da cavidade se reduz (hipertrofia concêntrica), há favorecimento da geração de pressão.

Palavras-chave: remodelamento miocárdico, hipertrofia cardíaca, cardiomiócito, inotropismo, relaxamento miocárdico, lei de Laplace.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:196-205)
RSCESP (72594)-1660

INTRODUÇÃO

Remodelamento miocárdico pode ser definido como as modificações gênicas, moleculares, celulares e intersticiais que ocorrem no miocárdio e que se expressam clinicamente por alterações do tamanho, da forma e da função do coração[1]. É típico do remodelamento miocárdico que todos os seus compartimentos sejam afetados e se ajustem à nova situação vigente. Este texto se restringirá a focalizar as anormalidades que ocorrem nos cardiomiócitos.

Apenas em circunstâncias especiais – relacionadas com distúrbios genéticos de síntese de pro-

teínas – o remodelamento miocárdio pode ocorrer na ausência de um fator desencadeante. Habitualmente, um determinante atua como precipitador do remodelamento, e há concordância ao se apontar o estiramento miocárdico como o agente mais freqüente na gênese do remodelamento cardíaco[1-6]. Ativação do sistema adrenérgico, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e ações autócrinas-parácrinas de substâncias do miocárdio podem condicionar, também, o processo de remodelamento miocárdico[1, 2, 6-8].

A forma pela qual a célula muscular converte o estímulo mecânico em sinal que conduz ao crescimento celular é uma questão pesquisada há tempos. Informações esclarecedoras resultaram dos trabalhos de Malhorta e colaboradores[9] e Sadoshima e colaboradores.[10, 11] Esses autores descreveram que, após estiramento, cardiomiócitos isolados passavam a secretar angiotensina II e, a seguir, a síntese protéica era ativada. Bloqueador da angiotensina II impediu o estímulo da síntese protéica. Posteriormente, demonstraram que o estiramento eleva a expressão miocárdica dos genes do SRAA: angiotensinogênio, renina, enzima conversora de angiotensina. Para que a resposta do cardiomiócito ocorra, aparentemente, o sinal mecânico da força de estiramento é identificado na membrana celular e é conduzido para o interior da célula por intervenção das integrinas e do chamado citoesqueleto[5-7, 12-15]. As integrinas constituem um conjunto de proteínas da membrana celular com funções complexas. Entre outras, operam como receptores que associam a matrix extracelular com um conjunto de proteínas filamentares no interior do cardiomiócito: o citoesqueleto. O estímulo mecânico do estiramento gera tensão na membrana, interferindo sobre as integrinas. A passagem do sinal para o interior da célula inicia o recrutamento de complexo sistema de sinalizadores intracelulares capazes de atuar sobre o núcleo celular e intervir na síntese protéica[5-7, 12-15]. Resulta não só a ativação da síntese protéica, mas, também, a ativação de genes reguladores da síntese protéica próprios da vida fetal – até então latentes na vida adulta – e inibição de genes promotores da síntese protéica próprios da vida pós-fetal[1, 2, 4, 6, 7, 11, 16, 17].

Seqüência semelhante de acontecimentos pode ser despertada por ação hormonal, parácrina e/ou autócrina de determinadas substâncias em receptores específicos da membrana celular, desencadeando o mesmo processo de anormalidades da síntese protéica[1, 2, 4, 6]: a angiotensina II, a noradrenalina, a endotelina, a insulina e diversas citocinas são dotadas da capacidade de promover remodelamento por caminhos semelhantes, atuando sobre receptores específicos de cada uma delas. Curiosamente, é considerado que todas elas possam ser liberadas localmente por ação do estiramento[4]. Esse processo básico de alterações do cardiomiócito conduz a modificações: 1) da massa miocárdica (hipertrofia do cardiomiócito); 2) dos mecanismos moleculares envolvidos na eletrofisiologia, na contração e no relaxamento; 3) do metabolismo energético; 4) do ciclo vital do cardiomiócito.

HIPERTROFIA DO CARDIOMIÓCITO

A hipertrofia dos cardiomiócitos é a base estrutural do sinal clínico do remodelamento mais facilmente detectável na prática médica: a cardiomegalia.

O trabalho pioneiro de Nair e colaboradores[18] caracterizou a estreita relação que existe entre carga suportada pelo coração e metabolismo protéico. Anteriormente, era conhecido o comando exercido pelas condições da contração miocárdica sobre o consumo de oxigênio: sobrecargas cardíacas determinam acentuação do consumo de oxigênio enquanto o alívio das condições contráteis o reduz. Contudo, a íntima conexão entre a carga a que é submetido o coração e o metabolismo protéico só passou a ser conhecida mais recentemente. A exacerbação da síntese protéica conducente ao crescimento do cardiomiócito inclui aumento da produção de proteínas constituintes das membranas, das organelas e das unidades morfofuncionais da contração, os sarcômeros. Na dependência das características da força precipitadora do remodelamento, estabelece-se a modificação plástica típica da hipertrofia: as sobrecargas sistólicas conduzem à maior espessura da parede miocárdica e à redução relativa da cavidade, compondo o que se convencionou chamar de hipertrofia concêntrica; e as sobrecargas diastólicas despertadas pelas sobrecargas de volume conduzem às dilatações da cavidade, convencionadas como hipertrofia excêntrica. Admite-se que nas primeiras prevalece o aumento do diâmetro transverso das miofibrilas pelo acúmulo lado-a-lado (em paralelo) dos sarcômeros; é proposto que nas dilatações ventriculares predomina o alongamento longitudinal, por acúmulo seqüencial (em série) dos sarcômeros. Essas circunstâncias estruturais de aumento da espessura da parede ou dilatação da cavidade carreiam implicações funcionais que favorecem ou prejudicam, criticamente, a capacidade dos ventrículos em gerar pressão, conforme será focalizado posteriormente. As modificações da síntese protéica próprias do processo hipertrófico são complexas. É particularmente acentuada no sentido de fomentar a neo-sarcomerogênese, foi identificada como insuficiente para prover adequadamente as estruturas participantes da cinética do

cálcio (Ca^{2+}) e inclui um esquema de reprogramação gênica que ativa genes da vida fetal anteriormente desativados[1, 6, 7, 12]. O rearranjo gênico induz à síntese de proteínas que passam a compor o miocárdio com características funcionais diferentes daquelas sintetizadas sob a regência de genes da vida extra-uterina e, como regra, em quantidade inferior à do miocárdio normal. Recente sistematização das proteínas miocárdicas[15] enquadrou-as em uma de cinco categorias: 1) proteínas contráteis, 2) proteínas do esqueleto do sarcômero, 3) proteínas do citoesqueleto celular, 4) proteínas associadas à membrana celular, e 5) proteínas do disco intercalar. As mudanças da regulação gênica e as alterações da intensidade de síntese protéica implicam modificações para todas as estruturas do cardiomiócito. Particularidades do processo são mais detalhadas em revisões recentes[1-3, 6, 7].

MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NAS REPERCUSSÕES PARA A ELETROFISIOLOGIA, A CONTRAÇÃO E O RELAXAMENTO

Entre as diversas transformações por que passa o miocárdio remodelado, as que trazem repercussões funcionais mais conhecidas incluem as que ocorrem na membrana celular, no retículo sarcoplasmático e nos componentes do sarcômero.

Entre os participantes da membrana celular envolvidos nas trocas iônicas, têm marcada influência fisiopatológica os canais iônicos, a proteína trocadora sódio/hidrogênio (NHE) e a proteína trocadora sódio/cálcio (NCX).

Os canais iônicos mais afetados pelo remodelamento miocárdico são os associados ao cálcio e ao potássio. Demonstrações convincentes já foram divulgadas, caracterizando a redução de suas expressões na membrana e desvios de função[1, 2, 6, 7]. Algumas alterações eletrofisiológicas encontradiças na hipertrofia miocárdica dependem de anormalidades dos canais iônicos: alargamento e/ou dispersão do intervalo QT e arritmias[19]. O alargamento do intervalo QT resulta de prolongamento do potencial de ação dos cardiomiócitos e, resumidamente, pode ocorrer por acentuação na entrada de Ca^{2+} ou pela redução da saída de potássio[6], em função de alterações em seus canais iônicos específicos. Há razões para se suspeitar que, na dependência da intensidade do remodelamento miocárdico, essas duas alternativas podem estar presentes[6]. Acresça-se a possibilidade de discrepâncias regionais dessas correntes iônicas condicionarem as dispersões de QT tão favoráveis às arritmias[20]. Contribui, também, para o prolongamento do potencial de ação a maior densidade da proteína trocadora sódio/cálcio na membrana celular[6]. Essa estrutura do sarcolema, que regula o equilíbrio de concentrações citoplasmáticas de sódio e cálcio, promove trocas transmembranas desses íons em proporções desiguais: três íons sódio monovalentes para cada íon cálcio bivalente. Sua ação, portanto, é eletrogênica e terminam prevalecendo correntes iônicas que contribuem para prolongar o potencial de ação.

As recomendações mais atuais de controle do remodelamento miocárdico preconizam a inclusão de bloqueadores da proteína trocadora sódio/hidrogênio como medida eficiente de contenção, ou mesmo regressão, da hipertrofia miocárdica[21]. O mais conhecido produto capaz de inibir a proteína trocadora sódio/hidrogênio é a amilorida. A proteína trocadora sódio/hidrogênio é uma glicoproteína de membrana reguladora da concentração intracelular de sódio e de hidrogênio por meio de trocas não-eletrogênicas. Essa proteína integra a cadeia das ações determinantes de hipertrofia miocárdica geradas pela angiotensina e pela endotelina e diversas publicações dão conta de sua hiperexpressão no miocárdio remodelado[1, 2, 6, 7, 21].

Com pequena margem de erro, é possível apontar as repercussões do remodelamento miocárdico para o retículo sarcoplasmático como o mais freqüente foco de interesse dos trabalhos dessa área. Essa organela é a provedora da maior parcela do Ca^{2+} ativador da contração, que permanece armazenado no retículo sarcoplasmático em ligação com a proteína calseqüestrina. Manobras experimentais que impedem a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático reduzem a força desenvolvida durante a contração a menos de 10% de seu valor original, indicando a pequena contribuição do Ca^{2+} que penetra pela membrana celular na ativação direta dos miofilamentos. Embora o Ca^{2+} penetre pelos canais lentos da membrana apenas em pequena quantidade, ele é essencial para que a contração ocorra com força máxima para as condições vigentes em cada momento. É da reação do Ca^{2+} que penetra pelos canais lentos com os receptores de rianodina do retículo sarcoplasmático que os canais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático se abrem, liberando o Ca^{2+} ligado à calseqüestrina do retículo sarcoplasmático para aumentar em cerca de 100 vezes a concentração citoplasmática do íon.

As informações sobre o estado dos componentes do ciclo sistólico do Ca^{2+} no miocárdio remodelado não são totalmente concordantes. É aparente que as modificações que são apontadas guardam estreita dependência com a intensidade do processo de remodelamento e, até, da existência ou não de insuficiência cardíaca[1, 2, 6]. Todavia, o conjunto dos dados aponta para a existência de redução da densidade e anomalia de função de

todos os componentes da cinética intracelular do Ca^{2+}, com exceção do trocador sódio^{+}/cálcio^{2+} que é repetidamente relatado como elevado[1, 6].

O Ca^{2+} em concentração elevada no mioplasma ao final da ativação celular liga-se à troponina e retira o efeito inibidor da contração exercido pelo complexo troponina/tropomiosina, possibilitando a ligação actina/miosina para que ocorra a contração. A miosina é dotada de capacidade ATPásica e hidrolisa o ATP, liberando o fósforo dotado da energia que suporta a contração, ocorrendo, então, o desenvolvimento de força e o encurtamento miocárdico. Por razões ainda desconhecidas, cessa a contração e o Ca^{2+} é liberado no citoplasma. A maior parcela de Ca^{2+} é novamente deslocada para o interior do retículo sarcoplasmático, por ação de uma proteína denominada SERCA 2, a "bomba de Ca^{2+} do retículo". A maior ou menor ação da SERCA 2 é regulada por outra proteína, a fosfolambam. A forma não-fosforilada da fosfolambam inibe a atividade da SERCA 2, enquanto a forma fosforilada ativa a ação da "bomba de Ca^{2+} do retículo". Não se deixe de assinalar o excessivo custo energético da atividade da SERCA 2, dado que sua ação tem que ser exercida contra um extraordinário gradiente de concentração de Ca^{2+}, ao deslocar o íon a partir da baixa concentração do citoplasma para o interior do retículo sarcoplasmático, riquíssimo em Ca^{2+}. É considerado que essa passagem é a mais sensível à isquemia miocárdica dentro do ciclo celular do Ca^{2+}. As referências da literatura concentram-se fortemente nas repercussões do remodelamento miocárdico sobre a SERCA 2. E a maioria dos trabalhos refere redução do teor de SERCA 2 do retículo sarcoplasmático e deficiência na ação captadora de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático[6, 8, 22]. Citam-se, também, anormalidades presentes no teor e na função da fosfolambam[6, 8].

É absolutamente compreensível que, em função dessa série de anormalidades na cinética do Ca^{2+} no cardiomiócito, ocorram as depressões do inotropismo miocárdico e do relaxamento. As evidências apóiam a interpretação de que a intensidade das modificações guarda relação com a intensidade e o tempo de atuação do agente despertador do remodelamento.

Mais recentemente tem sido dedicada atenção a outras proteínas miocárdicas não diretamente envolvidas na ação mecânica do miocárdio, mas que a afetam indiretamente.

Informações interessantes advieram de trabalhos bem fundamentados que verificaram depressão contrátil do miocárdio, embora não existissem anormalidades na contração de sarcômeros isolados[23], denunciando irregularidades extra-sarcoméricas. Esses achados geraram novo paradigma de investigação, estimulando a análise de outros fatores subcelulares envolvidos na disfunção do cardiomiócito cujo sarcômero contraia normalmente. Nessa linha, foi descrito excesso dos componentes da rede microfibrilar do citoesqueleto, que foram apontados como capazes de abater a força contrátil por operarem como elemento interno de resistência ao encurtamento[23]. Analogamente, redução da proteína gigante titina[15], que ancora o filamento grosso no centro do sarcômero a partir da banda Z, foi verificado e considerado apto a abater a capacidade de contração.

Em síntese, a grande variedade de defeitos bioquímicos já identificados no miocárdio em remodelamento, em função das anomalias de síntese protéica, torna insensato o apego a um único fator como responsável pelas suas deficiências funcionais.

Esforço considerável foi dirigido para identificar anormalidades relacionadas com as proteínas contráteis que pudessem ser responsabilizadas pelo quase sempre presente comprometimento do inotropismo do miocárdio hipertrofiado. Em certo sentido, os resultados foram frustrantes. Modificações da composição de isoformas da miosina e anormalidades secundárias da composição da actina também já foram relatadas[1, 2, 6, 24], mas, aparentemente, o fato existe sem imprimir maiores conseqüências à função mecânica. Adicionalmente, não há referência a anomalias das proteínas reguladoras da contração: troponinas e tropomiosina. Um conflito existe a respeito da capacidade ATPásica da miosina. Há descrições de capacidade de função ATPásica reduzida de amostras de miocárdio humano deprimido[25] coexistindo com descrições reiteradas de composição e teor normal da ATPase miosínica[26].

O conceito atual sobre mecanismo de Frank-Starling credita-o à variação da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+}. Estiramentos miocárdicos acentuariam a afinidade de ligação da troponina ao Ca^{2+}, possibilitando que maior quantidade do íon se ligue a essa proteína. Conseqüência direta dessa acentuação das ligações troponina-Ca^{2+} é a liberação de maior número de ligações miosina/actina, intensificando-se, assim, a capacidade contrátil. Não há demonstração experimental favorecendo a existência de alterações da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+}. Pelo contrário, afinidade normal dos miofilamentos pelo Ca^{2+} foi descrita em amostras de sarcômeros isolados de ratos SHR com e sem insuficiência cardíaca[27]. Não obstante, há citações de comprometimento do mecanismo de Frank-Starling em humanos em estado avançado de insuficiência cardíaca[28, 29]. Essa informação é contrariada por dados indicativos de preservação do mecanismo de Frank-Starling nessa

mesma circunstância[30]. Dados não publicados de nosso laboratório (Fig. 1) indicaram mecanismo de Frank-Starling deprimido, mas presente, em ratos portadores de grandes infartos e insuficiência cardíaca, 120 dias após oclusão coronária.

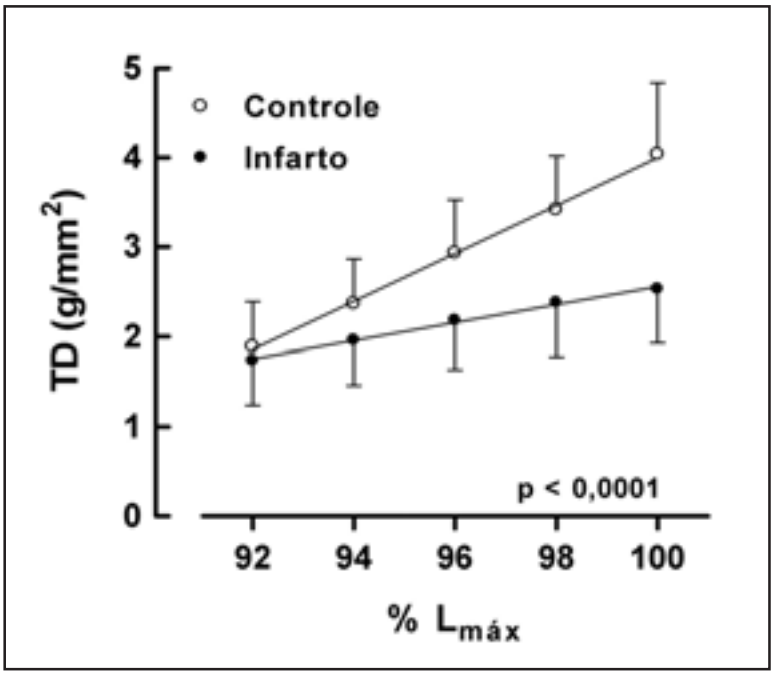

Figura 1. Valores (x ± sd) das tensões desenvolvidas (TD) projetados em função de comprimentos diastólicos de 92%, 94%, 96% e 98% do comprimento correspondente à capacidade contrátil máxima ($L_{máx}$) de ratos dos grupos controle (círculos vazios) e infartado (círculos cheios). Essas relações comprimento diastólico/tensão ativa refletem o mecanismo de Frank-Starling. A menor inclinação da reta ($p < 0,0001$) dos ratos infartados caracteriza a menor sensibilidade ao estiramento do miocárdio remodelado.

METABOLISMO ENERGÉTICO

Como qualquer músculo, o miocárdio utiliza energia nos diversos processos envolvidos para manter a integridade e para sustentar suas funções específicas: os movimentos iônicos próprios da ativação celular e a ação mecânica de contração e relaxamento.

Embora tenham sido numerosos os estudos que buscaram elementos para caracterizar a participação de anormalidades energéticas no desenvolver do remodelamento miocárdico e no desencadeamento de insuficiência cardíaca, ainda hoje não foi caracterizada a contribuição do metabolismo energético para a disfunção miocárdica[2, 6]. Já foi identificado que o miocárdio hipertrofiado tem alterada sua fonte mais expressiva de energia – os ácidos graxos – e passa a utilizar montante expressivo de glicose. Acredita-se, contudo, que não existam déficits na produção de energia, ainda que existam desvios das vias envolvidas na síntese de elementos energéticos.

REGULAÇÃO DO CICLO VITAL DOS CARDIOMIÓCITOS

A morte e a renovação celular são dois aspectos do ciclo vital dos cardiomiócitos que devem ser focalizados como participantes do prognóstico do remodelamento miocárdico.

A importância da apoptose e da renovação celular no remodelamento miocárdico ainda não está definitivamente estabelecida.

A morte celular pode ocorrer por necrose e por apoptose. Nesse texto, serão focalizados princípios relacionados com a apoptose celular, resultante de uma via metabólica do DNA, que conduz a sua fragmentação.

Há condições para se admitir que a apoptose é ativada em algumas circunstâncias: por grandes sobrecargas pressóricas, por isquemia miocárdica, por estresse oxidativo e por ação de citocinas, particularmente do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)[1, 2, 6, 31, 32]. A redução do número de cardiomiócitos durante a evolução do remodelamento miocárdico é uma conseqüência considerada como dependente de apoptose no miocárdio[1, 2, 6]. Existem situações agudas em que o encontro de cardiomiócitos apoptóticos pode assumir valores muito expressivos, como ocorre com 14% das células contráteis nas zonas isquêmicas de risco[31]. Em situações crônicas, como as sobrecargas de pressão, admite-se menor valor (1%), que, embora baixo, é destacadamente mais elevado que no miocárdio normal.

Dois mecanismos são descritos[2, 6, 31, 33] como possíveis conducentes à apoptose: uma via mitocondrial, dependente da liberação de citocromo C, e outra independente da mitocôndria. Ambas ativam uma classe de proteases, as caspases, que, em cadeia, desencadeiam a desintegração do DNA nuclear. A via mitocondrial é estritamente regulada pelo balanço resultante da ação antagônica de duas proteínas reguladoras da apoptose: uma proteína

antiapoptótica (*Bcl-2*) e outra pró-apoptótica (*Bax*). A via não mitocondrial é acionada segundo ação de um conjunto de "receptores de morte": *Faz*, TNF e outras citocinas.

Algumas estratégias são indicadas como capazes de inibir a apoptose miocárdica e vários agentes já se mostraram efetivos em modelos experimentais[34]. Assim, inibidores das caspases reduziram expressivamente a apoptose em áreas de risco, com subseqüente redução do tamanho do infarto após oclusão coronária no rato[31]. Adicionalmente, menciona-se que as ações benéficas dos inibidores da enzima conversora da angiotensina[35] e do metoprolol[36] podem incluir inibição da apoptose.

Contudo, deve-se considerar que as conseqüências da inibição sistêmica da apoptose a longo prazo são ainda desconhecidas. Preocupação especial existe com o sistema imune, de cuja homeostase a apoptose é um participante fundamental. A inibição excessiva da apoptose por via sistêmica pode conduzir a linfomas e outros distúrbios imunológicos[31].

A idéia de que o miocárdio é um tecido terminal, sem capacidade de multiplicar os cardiomiócitos (hiperplasia), dominou os conceitos fisiopatológicos em torno das cardiopatias até recentemente. O crescimento cardíaco era creditado exclusivamente ao crescimento celular (hipertrofia). Trabalhos mais atuais desafiam esse conceito tradicional e sugerem fortemente que o miocárdio é um tecido em constante renovação[37]. Células em ciclo de divisão celular, portando marcadores biológicos de células-tronco, capazes de se diferenciar em cardiomiócitos, foram identificadas em coração normal e em situações patológicas. Nas patologias, sua presença aumenta consideravelmente. Há relato de que a estenose aórtica em humanos aumentou a existência de células-tronco miocárdicas em 13 vezes[38]. Relato mais impactante é o de corações contendo número de cardiomiócitos duas ou três vezes maior que o normal[39]. Atualmente, é possível cogitar que a homeostase do coração pode ser regulada por um compartimento de células-tronco multipotentes, com capacidade de se diferenciar em células típicas da linhagem miocárdica. Não se dispõe, até o momento, de informações que permitam definir se essas células são células-tronco residentes ou células que migram para o coração a partir de outro local de origem.

A FUNÇÃO DO ÓRGÃO

Clinicamente, o coração hipertrofiado se manifesta por anormalidades da eletrofisiologia e da ação mecânica: sístole e diástole. As alterações eletrofisiológicas anteriormente referidas (prolongamento e dispersão do intervalo QT) em associação com distúrbios da condução dependentes de ilhas de miocárdio isoladas por fibrose e eventuais isquemias regionais são suficientes para se entender as arritmias cardíacas passíveis de serem encontradas no coração hipertrofiado.

Os desvios da função mecânica são mais complexos e variados.

No que diz respeito à função sistólica, há que se considerar: 1) a resultante das influências isoladas de existir mais músculo e de o músculo adicional ser deficiente; 2) a modificação plástica imprimida pelo músculo adicional: hipertrofia concêntrica ou excêntrica.

Ao focalizar o desempenho da ejeção do coração hipertrofiado é necessário considerar que dois fatores coexistem, mantendo influências opostas sobre a função contrátil: o fator benéfico, representado pela presença de mais músculo, isto é, o número de unidades contráteis é aumentado, e o fator desfavorável, representado pelo comprometimento do inotropismo condicionado pelo remodelamento. A história natural da cardiopatia vai depender, em cada instante, em cada paciente, do balanço final resultante do somatório dessas influências. Enquanto o benefício do excesso de músculo for o fator dominante, a cardiopatia mantém-se compensada; a partir do momento em que a depressão do inotropismo prevalecer, manifesta-se a insuficiência cardíaca.

A configuração plástica determinada pelo tipo de sobrecarga geradora do remodelamento (de pressão ou de volume) implica, fundamentalmente, repercussões na capacidade de ejeção ventricular. As influências distintas das hipertrofias concêntricas ou excêntricas se exercem independentemente da situação em que encontrem as modificações do estado contrátil promovidas pelo remodelamento.

Analogias que podem ser feitas com câmaras de nosso cotidiano tornam mais fácil a compreensão das diferenças exercidas pela forma assumida pela cavidade cardíaca.

Considere-se um balão de festas infantis representado na Figura 2. Não é difícil admitir que os diversos pontos representados dentro do balão (P1, P2, P3, P4 e P5) estão sujeitos à mesma pressão: a que vigora no interior da câmara. Não é difícil aceitar, também, que as forças de distensão que se exercem sobre a parede do balão (F1 e F2) são desiguais e dependem do local que se considera para analisar. Haverá concordância com o fato de que a força que se exerce na parede do bico do balão é de pequeno valor, conforme sua palpação permite inferir pela flacidez da parede nesse local. Diversamente, no bojo do balão, a parede es-

tará tensa, refletindo o valor elevado da tensão de estiramento vigente na parede do balão nesse local. O exemplo ilustra bem como a mesma pressão intracavitária coexiste com diferentes tensões na parede da cavidade. A relação entre essas variáveis (pressão intracavitária e força na parede) é definida pela lei de Laplace: a força na parede (F) é diretamente proporcional à pressão intracavitária (P) e ao raio da cavidade (R) e inversamente proporcional à espessura da parede (h). A fórmula matemática que espelha essas relações depende da figura geométrica a que a lei é aplicada. Na cavidade esférica, a expressão matemática da lei de Laplace assume configuração simples, que permite raciocínio fácil sobre os fatos. Na esfera, a lei de Laplace é expressa pela equação: F = P x R/2h. A transposição de seus membros nos leva à equação: P = 2F h/R. Nesta segunda equação, se se considera um valor constante para F, é fácil verificar que a pressão gerada na cavidade pela mesma força é inversamente proporcional ao raio da câmara. Essa seqüência permite concluir que uma cavidade dilatada é pouco eficiente ou muito onerosa na geração de pressão. Em cavidades com raios diferentes, a geração de pressão é dificultada naquelas que são dilatadas. Por outro lado, considerando que o fluxo de líquidos só ocorre sob regimes pressóricos distintos – do sítio de pressão mais alta para o sítio de menor pressão –, constata-se que a pressão é a variável que regula o fluxo de sangue. A aplicação desses conceitos ao coração torna compreensível que, no caso do ventrículo esquerdo, a pressão intraventricular é a variável que regula a ejeção para a aorta, e que a força na parede é a variável que regula a função do músculo componente da parede, o miocárdio. Desse enfoque resulta a definição de que as cavidades dilatadas convertem mal a variável que regula a função miocárdica (força) na função que regula a ejeção ventricular (pressão).

É facilmente dedutível que a forma assumida pela cavidade ventricular depois que se instala o remodelamento é o fator determinante da influência das hipertrofias sobre a capacidade de ejeção ser benéfica ou maléfica: hipertrofias concêntricas favorecem o esvaziamento ventricular, hipertrofias excêntricas dificultam o deságüe da câmara. Os dados da Figura 3 concretizam essa teorização. Corações isolados de ratos portadores de infartos do miocárdio que ocupavam mais de 40% da parede do ventrículo esquerdo e coexistiam com insuficiência cardíaca foram submetidos a dilatação progressiva e tiveram as pressões e as forças parietais determinadas antes e depois de se realizar plicatura da cicatriz do infarto, de modo a reduzir o volume da cavidade. O volume do ventrículo esquerdo correspondente à pressão diastólica de zero milímetro de mercúrio antes da redução da cavidade foi de 270 µl e após plicatura da cicatriz foi de 150 µl. Na figura, as forças desenvolvidas estão projetadas no eixo das abscissas e as respectivas pressões são projetadas como variável dependente das forças, no eixo das ordenadas. Notar que, para um mesmo qualquer valor de força, as pressões geradas são apreciavelmente mais elevadas quando a cavidade tem seu volume reduzido.

Habitualmente, as propriedades diastólicas da câmara ventricular são alteradas, também, no remodelamento miocárdico. É comum que exista lentificação do relaxamento miocárdico. As deficiências já relatadas para os promotores da retirada do Ca^{2+} diastólico do cardiomiócito (SERCA 2 e fosfolambam) justificam o relaxamento mais lento. Dada a fugacidade dessa fase do ciclo cardíaco, é infreqüente que, isoladamente, essa anormalidade afete as relações pressões/volumes ventri-

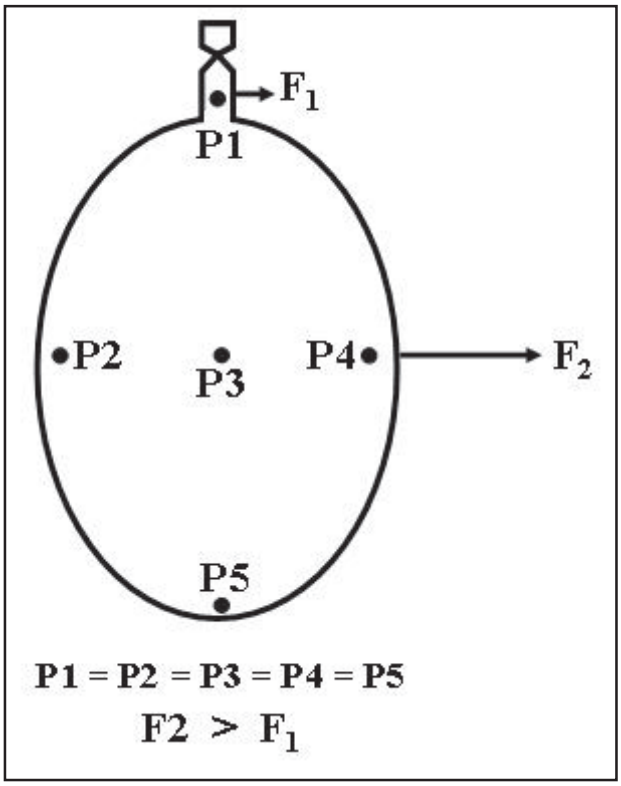

Figura 2. Pressões (P) e tensões parietais (F) que se estabelecem no interior e na parede da cavidade, estando o balão insuflado. Considerar que os diversos pontos representados estão sujeitos à mesma pressão; não obstante, as tensões de estiramento da parede são variáveis nos vários locais, na dependência do raio da cavidade no local considerado.

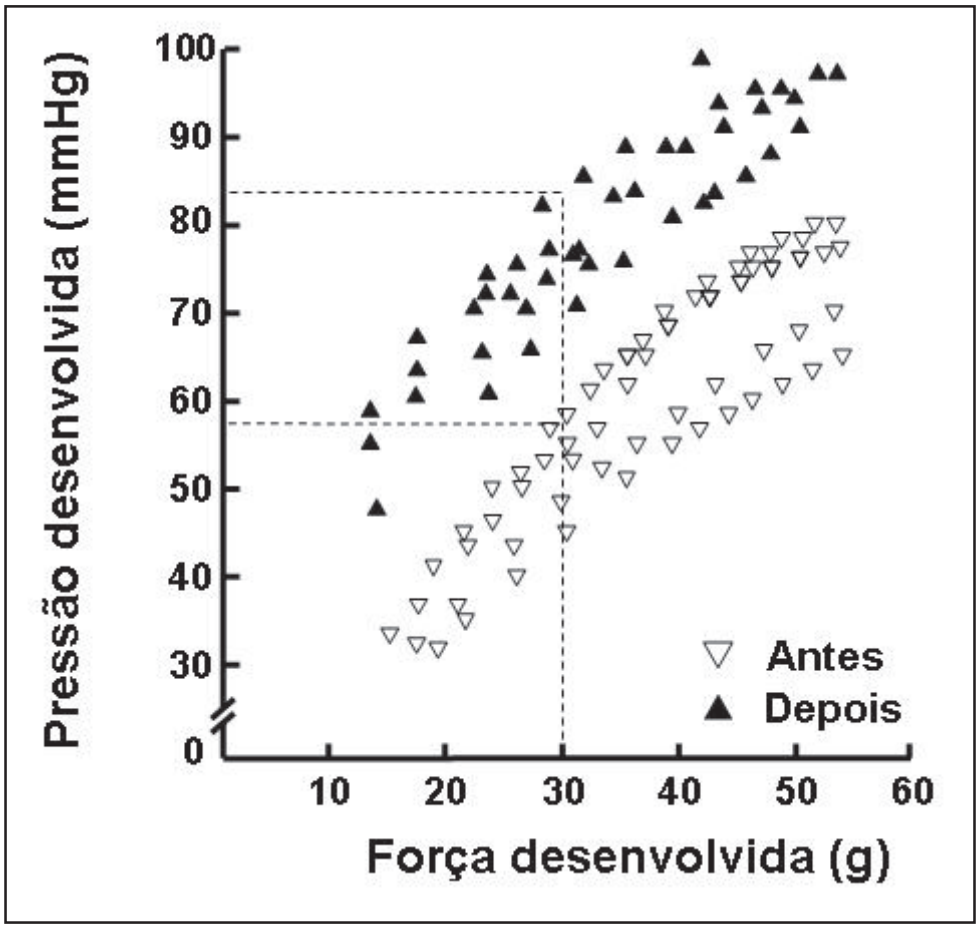

Figura 3. Pressões desenvolvidas durante a contração do ventrículo esquerdo projetadas em função das respectivas forças parietais em coração de rato portador de infarto do miocárdio de grandes proporções. Os triângulos invertidos vazios representam os valores obtidos antes e os triângulos cheios, os valores obtidos depois que a cavidade ventricular foi reduzida pela plicatura da cicatriz do infarto. Notar que para qualquer valor da força produzida durante a contração a pressão gerada é mais elevada quando a cavidade tem menor dimensão.

culares; habitualmente, mesmo retardado, o relaxamento miocárdico se completa antes do final da diástole. As anomalias do enchimento ventricular guardam relação com as modificações da forma da cavidade e da rigidez miocárdica. Por razões facilmente compreensíveis, as dilatações ventriculares ampliam a capacidade continente dos ventrículos e, inversamente, as reduções da cavidade restringem-na. No coração normal, admite-se que as relações pressões/volumes diastólicos são regidas pela titina[40], a maior proteína já encontrada no organismo. Salvo situações especiais de depósitos anômalos no miocárdio (amiloidose cardíaca), em geral, as alterações da rigidez miocárdica estão ligadas a exacerbações do colágeno. A exuberância do colágeno miocárdico, comum no remodelamento, afeta a distensibilidade da câmara, impondo desvios coerentes com a maior rigidez despertada no músculo, e a distensibilidade ventricular é restringida.

CARDIAC REMODELING: THE CARDIOMYOCYTE, THE CARDIAC FUNCTION

LEONARDO DOS SANTOS
PAULO J. F. TUCCI

Cardiac remodeling may be defined as genomic, molecular, cellular and interstitial changes that are manifested clinically as changes in size, shape and function of the heart after cardiac injury. This text focuses the cardiomyocyte modifications and the abnormality of cardiac function. Qualitative and quantitative changes of proteic metabolism due to fetal genes reactivation base myocardial modifications of remodeling. The inducer of myocardial remodeling acts on specific membrane receptors linked to intracellular signalizing system, which carry the signal to cellular nucleus, promoting fetal genes reactivation and protein synthesis reformulation. In general, all myocardial compartments change with remodeling, and functional abnormality result for electrophysiology, inotropic and lusitropic properties. Myocardium calcium kinetics is the most investigated function modified by remodeling and data are reported appointing to the view that the components of cellular calcium movements are affected by remodeling. Contractile proteins involvement seems to be less important. Functional consequences of myocardial hypertrophy to the heart depends on the intensity of the abnormalities due to remodeling (which depend on the intensity and duration of injury) and of the pattern eccentric or concentric of the hypertrophy. Laplace's law allows to anticipate that in the eccentric hypertrophy pressure generation is impaired whereas concentric hypertrophy facilitates pressure generation.

Key words: remodeling, cardiac hypertrophy, cardiomyocytes, inotropism, myocardial relaxation, Laplace's law.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:196-205)
RSCESP (72594)-1660

REFERÊNCIAS

1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35:569-82.
2. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. Circulation. 2000;102:IV-14-IV-23.
3. Fedak PWM, Verna S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure. From molecules to man (Part II). Cardiovasc Pathol. 2005;14:49-60.
4. Force T, Michael A, Kilter H, Haq S. Stretch-activated pathways and left ventricular remodeling. J Card Fail. 2002;8:S351-S358.
5. Srivastava D, Yu S. Stretching to meet needs: integrin-linked kinase and the cardiac pump. Gens & Dev. 2006;20:2327-31.
6. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. Physiol Rev. 2000;79:216-62.
7. Fedak PWM, Verna S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure. From molecules to man (Part I). Cardiovasc Pathol. 2005;14:1-11.
8. Tombe PP. Altered contractile function in heart failure. Cardiovasc Res. 1998;37:367-80.
9. Malhorta R, Sadoshima JI, Brosius III FC, Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. Circ Res. 1999;85:137-46.
10. Sadoshima JI, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. Cell. 1993;75:977-84.
11. Sadoshima JI, Takahashi T, Janh L, Izumo S. Roles of mechano-sensitive ion channels,

cytoskeleton, and contractile activity in stretch-induced immediate-early gene expression and hypertrophy of cardiac myocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:9905-9.
12. Gaballa M, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. J Card Fail. 2002;8:S476-S485.
13. Brancaccio M, Hirsch E, Notte A, Selvetella G, Lembo G, Tarone G. Integrin signalling: the tug-of-war in heart hypertrophy. Cardiovasc Res. 2006;70:422-33.
14. Ross RS. The extracellular connections: the role of integrins in myocardial remodeling. J Card Fail. 2002;8:S326-S331.
15. Kostin S, Hein S, Arnon E, Scholz D, Schaper J. The cytoskeleton and related proteins in the human failing heart. Heart Fail Rev. 2000;5:271-80.
16. Schwartz K, Chassagne C, Boheler KR. The molecular biology of heart failure. J Am Coll Cardiol. 1993;22:30A-33A.
17. Komuro I, Yazaki L. Molecular mechanism of cardiac hypertrophy and failure. Clin Science. 1994;87:115-6.
18. Nair KG, Cutilletta F, Zak R, Koide T, Rabinowitz M. Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. I Experimental model, changes in heart weight, RNA content and nuclear RNA polymerase activity. Circ Res. 1968;23:451-62.
19. Gwathmey JK, Slawsky MT, Hajjar RJ, Briggs GM, Morgan JP. Role of the intracellular calcium handling in force-interval relationships of human ventricular myocardium. J Clin Invest. 1990;85:1599-613.
20. Shipsey SJ, Bryant SM, Hart G. Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in the rat ventricle. Circulation. 1997;96:2061-8.
21. Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. Circulation. 2007;115:1090-100.
22. Ohkusa T, Hisamatsu Y, Yano M. Altered cardiac mechanism and sarcoplasmic reticulum function in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. J Mol Cell Cardiol. 1997;29:45-54.
23. Coooper IV G. Cytoskeletal networks and the regulation of cardiac contractility: microtubules, hypertrophy, and cardiac dysfunction. Am J Physiol (Heart Circ Physiol). 2006;291:H1003-H1014.
24. Stein B, Bartel S, Kirchhefer H, Kokott S, Krause EC, Neuman J, et al. Relation between contractile function and regulatory cardiac proteins in hypertrophied hearts. Am J Physiol (Heart Circ Physiol). 1996;270:H2021-H2028.
25. Pagani ED, Alonsi AA, Grant AM, Older TM, Dziuban SW, Allen PD. Changes in myofibrillar content and Mg-ATPase activity in ventricular tissues from patients with heart failure caused by coronary artery disease, cardiomyopathy or mitral valve insufficiency. Circ Res. 1988;63:380-5.
26. Lauer B, Thiem NV, Swynghedauw B. ATPase activity of the cross-linked complex between cardiac myosin subfragment 1 and actin in several models of chronic overloading. Circ Res. 1989;64:1106-15.
27. Perreault CL, Bing OHL, Brooks WW, Ransil BJ, Morgan JP. Differential effects of cardiac hypertrophy and failure on right versus left ventricular calcium activation. Circ Res. 1990;67:707-12.
28. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, Shen YT, Mirsky I, Bishop SP, et al. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. Am J Physiol (Heart Circ Physiol). 1993;265:H1119-H1131.
29. Schwinger RHG, Bohm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. Circ Res. 1994;74:959-69.
30. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton R, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomeres levels. Circulation. 1996;94:683-9.
31. Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure: a critical review of the literature. Circ Res. 2000;86:1107-13.
32. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure. Cardiovasc Res. 1999;45:704-12.
33. Williams RS. Apoptosis and heart failure. N Engl J Med. 1999;341:759-60.
34. Haunstetter A, Izumo S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality. Circ Res. 2000;86:371-6.
35. Goussev A, Sharov VG, Shimoyama H, Tanimura M, Lesch M, Goldstein S, et al. Effects of ACE inhibition on cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. Am J Physiol (Heart Circ Physiol). 1998;275:H626-H631.
36. Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, Todor A, Singh V, Goldstein S. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1698-705.
37. Barile L, Messina E, Giacomello A, Marban E. Endogenous cardiac stem cells. Progr Cardiovasc Dis. 2007;50:31-48.
38. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. PNAS. 2003;100:10440-5.
39. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. Am J Cardiol. 1960;5:370-82.
40. Wu Y, Cazorla O, Labeit D, Labeit S, Granzier H. Changes in titin and collagen underlie diastolic stiffness diversity of cardiac muscle. J Mol Cell Cardiol. 2000;32:2151-62.