

Remodelamento Miocárdico em Cardiopatias Congênitas

Myocardial Remodelling in Congenital Heart Disease

Vera Demarchi Aiello e Maria Angélica Binotto

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo, SP - Brasil

Até recentemente, a estrutura miocárdica nas cardiopatias congênitas não havia sido extensamente analisada, e somente há 15 ou 20 anos surgiram os primeiros estudos na literatura.

Na primeira metade do século passado, o primeiro desafio no estudo das cardiopatias congênitas foi a compreensão da morfologia e a abordagem diagnóstica. A morfologia já vem sendo estudada há mais de um século e, hoje, a anatomia de virtualmente todas as anomalias foi esclarecida.

Com o advento da cirurgia cardíaca na década de 1950, o passo seguinte era buscar um tratamento definitivo ou paliativo dos defeitos, o que, em grande parte, também foi alcançado atualmente.

Paralelamente aos avanços dos métodos diagnósticos e das técnicas cirúrgicas, a abordagem clínica também passou por um enorme progresso durante as últimas cinco décadas. Fazia-se necessária a especialização de clínicos e cirurgiões para que se pudesse compreender a evolução tardia das patologias e tratar as lesões residuais dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas, que hoje sobrevivem até a adolescência e idade adulta.

As próximas metas a serem atingidas são a prevenção do remodelamento miocárdico através de uma abordagem precoce dos defeitos e a compreensão das anomalias miocárdicas prévias ou intrínsecas.

A morfologia cardíaca distorcida nas cardiopatias congênitas leva a conseqüências hemodinâmicas variáveis que promovem adaptação miocárdica e podem acabar induzindo insuficiência cardíaca¹. Uma vez que essas condições particulares de sobrecarga de volume e de pressão estão presentes desde a morfogênese cardíaca, o processo de remodelamento ocorre paralelamente ao processo de crescimento cardíaco antes e após o nascimento.

Embora o termo “remodelamento miocárdico” seja algumas vezes tomado como sinônimo de “dilatação cardíaca”, seu conceito implica uma série de alterações em tamanho, forma e função do coração que histologicamente correspondem a hipertrofia ou perda (por necrose ou apoptose) dos miócitos, alterações na quantidade de matriz extracelular

(principalmente fibrose), e alterações na microvasculatura, como proliferação capilar². Particularmente em crianças pequenas, o mecanismo de hiperplasia dos miocardiócitos também pode fazer parte deste processo.

O remodelamento miocárdico histológico tem sido estudado em diferentes tipos de defeitos congênitos, embora não extensamente. Foi documentado um aumento da fibrose miocárdica intersticial em atresia tricúspide^{3,4}, tetralogia de Fallot⁵, anomalia de Ebstein⁶ e na atresia pulmonar com septo interventricular íntegro⁷, enquanto que na síndrome do coração esquerdo hipoplásico a alteração da matriz extracelular descrita é no sentido de uma diminuição na porcentagem de colágeno por campo em relação ao normal⁸. Considera-se que a deposição de fibrose resulte em aumento da rigidez miocárdica, o que pode comprometer o enchimento ventricular. Foi descrita uma variação transmurar na quantidade de fibrose, sendo o subendocárdio a região com a maior porcentagem³. A patogênese desta deposição matricial aumentada não está completamente esclarecida, mas acredita-se que a presença de hipóxia crônica e um suprimento coronário/capilar inadequado, especialmente na região subendocárdica, desempenhem um papel importante. Outro achado importante em pacientes portadores de atresia tricúspide foi uma correlação positiva entre a quantidade de tecido fibroso intersticial miocárdico e a idade⁴.

A hipertrofia de miocardiócitos é uma resposta não específica à sobrecarga de volume ou pressão dos ventrículos. Caracteristicamente, a sobrecarga de pressão leva a uma situação em que a espessura da parede aumenta, mas o raio da câmara permanece constante ou até diminui (hipertrofia concêntrica), como resultado do aumento do diâmetro transversal dos miócitos. Por outro lado, a hipertrofia por sobrecarga de volume progride com um crescimento proporcional nas dimensões transversal e longitudinal dos miócitos e dilatação das câmaras (hipertrofia excêntrica). A espessura da parede não está necessariamente aumentada, podendo ser normal ou diminuída. O desarranjo de miocardiócitos também pode acompanhar alguns casos que apresentam hipertrofia como uma característica não específica⁷. A indução de hipertrofia cardíaca por meio de sobrecarga de volume pode ser útil em casos de transposição das grandes artérias, que é obtida pela bandagem da artéria pulmonar antes da correção cirúrgica (operação de Jatene, também conhecida como cirurgia de troca arterial – em dois tempos)^{9,10}. Há alguma discussão sobre os potenciais efeitos adversos dessa hipertrofia induzida, uma vez que os resultados tardios têm demonstrado que a contratilidade miocárdica é menor após a cirurgia de Jatene em dois tempos do que após a correção primária¹¹.

Outro ponto de discussão sobre a remodelagem

Palavras-chave

Cardiopatias congênitas, miocárdio.

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: vera.aiello@incor.usp.br
Artigo recebido em 05/12/06; revisado recebido em 03/01/07; aceito em 03/01/07.

cardíaca é a possibilidade da reentrada dos cardiomiócitos no ciclo celular. Vários estudos têm demonstrado que os cardiomiócitos realmente sintetizam DNA sob determinadas condições¹², mas não se sabe ao certo se há um aumento do número de células ou somente do número de núcleos¹³. Parece haver um aumento no número de miócitos no início do período pós-natal, como foi experimentalmente demonstrado¹⁴. Assim, é possível que o coração humano portador de defeitos congênitos também possa se adaptar a diferentes condições hemodinâmicas após o nascimento por meio de hiperplasia celular.

Além de acompanhar proporcionalmente o crescimento cardíaco fisiológico, os capilares também estão envolvidos em todos os mecanismos de adaptação miocárdica sob condições adversas¹⁵. Em algumas circunstâncias que levam à hipertrofia cardíaca, acredita-se que o número inadequado de capilares aumente o potencial de dano isquêmico. Embora a hipóxia seja considerada um estímulo efetivo

para o crescimento celular endotelial, são controversos os dados experimentais sobre a adaptação do suprimento capilar em resposta à hipóxia. O número de capilares foi considerado inadequado em corações de humanos portadores de síndrome do coração esquerdo hipoplásico¹⁶ e na atresia tricúspide⁴, o que pode ser interpretado como uma anomalia inerente com implicações para o desenvolvimento ventricular ou indicar uma maior vulnerabilidade desses corações à isquemia.

Em resumo, quando se pensa em remodelamento miocárdico nas cardiopatias congênitas, deve-se considerar que: trata-se de um processo em andamento desde a vida intrauterina, porque os defeitos estão presentes desde a morfogênese; acontece paralelamente ao processo de crescimento normal, o que o torna único e diferente do remodelamento em corações maduros, e que continua mesmo após a cirurgia, porque a criança continua a crescer e pode apresentar defeitos residuais.

Referências

1. Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2004;97: 15-23.
2. 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.
3. Ho SY, Jackson M, Kilpatrick L, Smith A, Gerlis LM. Fibrous matrix of ventricular myocardium in tricuspid atresia compared with normal heart: a quantitative analysis. *Circulation.* 1996;94:1642-6.
4. Binotto MA, Higuchi ML, Aiello VD. Left ventricular remodeling in hearts with tricuspid atresia: morphologic observations and possible basis for ventricular dysfunction after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126: 1026-32.
5. Peters TH, Sharma HS, Yilmaz E, Bogers AJ. Quantitative analysis of collagens and fibronectin expression in human right ventricular hypertrophy. *Ann NY Acad Sci.* 1999;874: 278-85.
6. Akiba T, Becker AE. Disease of the left ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum: the limiting factor for long-lasting successful surgical intervention? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108: 1-8.
7. Celermajer DS, Dodd SM, Greenwald SE, Wyse RK, Deanfield JE. Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophysiologic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19: 1049-53.
8. Salih C, McCarthy KP, Ho SY. The fibrous matrix of ventricular myocardium in hypoplastic left heart syndrome: a quantitative and qualitative analysis. *Ann Thorac Surg.* 2004;77: 36-40.
9. Salih C, Sheppard MN, Ho SY. Morphometry of coronary capillaries in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:903-7.
10. Wong K, Boheler KR, Petrou M, Yacoub MH. Pharmacological modulation of pressure-overload cardiac hypertrophy: changes in ventricular function, extracellular matrix, and gene expression. *Circulation.* 1997;96 (7): 2239-46.
11. Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR, et al. Reversible pulmonary trunk banding. II. An experimental model for rapid pulmonary ventricular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124: 999-1006.
12. Boutin C, Wernovsky G, Sanders SP, Jonas RA, Castaneda AR, Colan SD. Rapid two-stage arterial switch operation: evaluation of left ventricular systolic mechanics late after an acute pressure overload stimulus in infancy. *Circulation.* 1994;90: 1294-303.
13. Beltrami CA, Di Loreto C, Finato N, Rocco M, Artico D, Cigola E, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), DNA synthesis and mitosis in myocytes following cardiac transplantation in man. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:2789-802.
14. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res.* 1998;83: 1-14.
15. Reiss K, Cheng W, Ferber A, Kajstura J, Li P, Li B, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in the heart is coupled with myocyte proliferation in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93: 8630-5.
16. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Coronary capillaries during normal and pathological growth. *Can J Cardiol.* 1986;2: 104-13.