

Hipertrofia cardíaca

José Geraldo Mill, Dalton Valentim Vassallo

Resumo

Os antitrombóticos possuem utilidade fortemente embasada para a prevenção do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Fármacos antiplaquetários possuem benefício documentado por metanálises e ensaios clínicos randomizados em prevenção secundária. A magnitude do benefício de prevenção primária de AVE com fármacos

antitrombóticos, em pacientes com fibrilação atrial, é similar à demonstrada na prevenção secundária. Nos pacientes de alto risco, o emprego de anticoagulantes orais é mandatório na ausência de contra-indicações, sendo, nesse caso, a aspirina uma segunda opção. A aspirina tem efeito modesto, mas consistente na fase aguda do AVE, sendo ainda controverso o papel de outros antitrombóticos nesse contexto.

Palavras-chave: Antitrombóticos; Acidente vascular encefálico.

Recebido: 03/11/00 – Aceito: 14/02/01

Rev Bras Hipertens 8: 63-75, 2001

Hipertrofia cardíaca

Constitui-se num mecanismo adaptativo do coração, em resposta a um aumento de sua atividade ou de sobrecarga funcional. De maneira sucinta, podemos dizer que esta adaptação pode se dar em resposta a:

A) Aumento de necessidade metabólica que impõe um aumento do débito cardíaco. Esta é a condição observada em resposta ao exercício físico (Pentaparkul et al., 1980; Russel et al.,

2000; Machida et al., 2000), indução hormonal (Tiroxina, isoproterenol) (Pereira, 1993; Brown et al., 1992; Oliveira, 1999; Vassallo et al., 1988) ou condições de débito alto como as observadas na anemia e fístulas arteriovenosas (Pereira, 1993; Epstein e Oster, 1986);

B) Aumento de carga pressórica ou de volume, condição observada como resposta adaptativa a condições patológicas como a hipertensão arterial, estenose ou coarctação de aorta,

etc. (sobrecarga pressórica), ou lesões orovalvulares ou congênitas como a insuficiência aórtica, comunicação interatrial, etc. (sobrecarga de volume) (Cooper IV, 1987; Mann et al., 1988; Pereira, 1993; Weber et al., 1991);

C) Resultante de mecanismos intrínsecos de natureza genética, tais como as hipertrofias idiopáticas que podem ocorrer mesmo na ausência de sobrecargas (Widgren et al., 1993; Rapp, 2000).

Correspondência:

Dalton Valentim Vassallo

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, CBM/UFES

Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – CEP 29040-090 – Vitória - ES.

Tel.: (0xx27) 335-7350 – Fax: (0xx27) 335-7330

E-mail: daltonv2@terra.com.br

O resultado desse aumento de trabalho do coração traduz-se num aumento de massa cardíaca devido ao crescimento dos miócitos e/ou do estroma conjuntivo (Pereira, 1993; Jalil et al., 1989; Weber et al., 1990). Quando relacionada a condições fisiopatológicas, como a hipertensão arterial, a hipertrofia cardíaca assume importância devido ao fato de que, sua presença associa-se ao aumento de risco de morbimortalidade, tendo como consequência a ocorrência de morte súbita, arritmias ventriculares, isquemia miocárdica e disfunção ventricular sistólica e diastólica. Portanto, a presença de hipertrofia constitui-se em um importante fator de risco (Milanez, 1995; Saraiva, 1997; Frimm, 1998).

Tipos de hipertrofias

Com relação ao coração como um todo as hipertrofias podem ser consideradas, de modo genérico, como concêntricas e excêntricas (Sponitz e Sonnenblick, 1973; Weber et al., 1991). Nas hipertrofias concêntricas ocorre aumento de massa ventricular decorrente de aumento da espessura da parede e redução dos diâmetros cavitários. Tal condição surge em decorrência de um aumento de resistência à ejeção ou à sobrecarga de pressão. Nas hipertrofias excêntricas ocorre um aumento de massa ventricular e da espessura da parede ventricular, mas com aumento dos diâmetros cavitários. Esta condição surge em decorrência de sobrecarga de volume. Na hipertrofia concêntrica a redução dos diâmetros cavitários permite ao ventrículo desenvolver maior pressão. Este fato pode ser compreendido considerando-se a Lei de Laplace ($P = T/R$). Nesse caso, a tensão ativa produzida pela maior massa ventricular é maior e, sendo menor o raio da cavidade, a pressão resultante torna-se maior. No caso da hipertrofia excêntrica, o ventrículo

deverá adaptar-se a condições para lidar com maior volume de sangue. Neste caso, mantidas as condições de encurtamento da parede ventricular, a existência de um volume cavitário maior permitirá uma fração ejetada maior, embora o aumento de raio tenda a reduzir a capacidade de desenvolvimento de pressão.

Miócitos

Com relação aos miócitos, o seu crescimento, na hipertrofia, pode se fazer de duas maneiras, pela adição de sarcômeros em série ou em paralelo (Russel et al., 2000). Cumpre ressaltar que tal crescimento não é acompanhado de multiplicação de miócitos. A adição de sarcômeros, em série, permite que a célula aumente de comprimento, ocorrência principal nas hipertrofias excêntricas, e a adição em paralelo aumenta a secção transversa das células, ocorrência principal nas hipertrofias concêntricas.

Estroma conjuntivo

Com relação ao papel do estroma conjuntivo, alguns aspectos devem ser considerados. Primeiro, é importante lembrar que os miócitos, embora representem 75% do volume celular do miocárdio, o seu número é pequeno se comparado ao número de fibroblastos, já que estes contribuem com mais de 70% do número de células no coração (Pelouch et al., 1994). Além disso, a complacência da parede ventricular depende da quantidade, da distribuição e da composição do colágeno que forma o estroma conjuntivo (Milanez, 1995; Saraiva, 1997; Frimm, 1998). Considerando que as fibras colágenas de maior rigidez podem aumentar em determinados tipos de hipertrofia, essa condição pode provocar deficiência no processo de relaxamento do miocárdio, levando ao aparecimento da insuficiência dias-

tólica. Em outras hipertrofias, como a provocada pelo exercício, as características do estroma não se alteram e, conseqüentemente, não ocorre prejuízo funcional (Weber et al., 1991; Woodwiss et al., 1998).

Fisiopatologia da hipertrofia miocárdica

Proteínas contráteis

As células musculares cardíacas adultas crescem pela deposição de novos sarcômeros e demais constituintes citoplasmáticos, tendo em vista que são células que perderam, em sua quase totalidade, a capacidade de se multiplicar. A grosso modo, as hipertrofias decorrem da sobrecarga de pressão e/ou volume. O miocárdio interpreta essas sobrecargas de modo diferenciado, de modo que o resultado final nessas situações é bastante diferente, tanto em termos de mudanças na geometria ventricular quanto nas modificações bioquímicas produzidas nos componentes subcelulares, tais como as miofibrilas.

A sobrecarga pressórica (aumento da pós-carga) constitui um poderoso estímulo para a síntese protéica. Neste caso, o remodelamento ventricular segue um padrão concêntrico, onde o volume do miócito aumenta em consequência, principalmente, do aumento do diâmetro celular. Isso ocorre porque os novos sarcômeros são depositados em paralelo aos já existentes e, conseqüentemente, o raio de cada miofibrila irá aumentar. Em consequência, o diâmetro dos miócitos onde este processo irá ocorrer também irá aumentar (Anversa et al., 1985). Na vigência de aumento agudo da pressão arterial, como no caso da coarctação experimental da aorta torácica em ratos, o aumento da síntese de proteínas contráteis, como a miosina, já pode ser detectado 3 a 4 horas após a imposição da sobrecarga

hemodinâmica (Imamura et al., 1994). De início, o aumento da síntese protéica é secundário à melhoria no processo translacional. Em um segundo momento, entretanto, aumenta a transcrição de gens para uma série de proteínas que irão caracterizar, do ponto de vista bioquímico, o miócito hipertrofiado.

Nas hipertrofias secundárias à sobrecarga de volume, como ocorre na insuficiência mitral ou após infarto do miocárdio, a hipertrofia segue um padrão predominantemente excêntrico, isto é, o comprimento do miócito aumenta proporcionalmente mais do que o seu diâmetro, pois os novos sarcômeros são depositados em série com os preexistentes na miofibrila (Anversa et al., 1985). O aumento da pré-carga também constitui estímulo para a síntese protéica só que, neste caso, o processo é bem mais lento (ocorre ao longo de dias no rato). Além disso, existem evidências experimentais de que o aumento do conteúdo protéico, pelo menos no início de desenvolvimento do processo hipertrofico, seja decorrente também de uma redução da proteólise (Matsuo et al., 1998). Observa-se, desta maneira, a importância do balanceamento dos processos de proteossíntese e proteólise no conteúdo protéico total de uma célula.

Nas hipertrofias patológicas, isto é, naquelas que são secundárias a um desequilíbrio hemodinâmico (aumento da pré-carga e/ou da pós-carga), ocorre uma complexa reprogramação da expressão gênica nos miócitos (Swynghedauw, 1999). Essa reprogramação inclui a re-expressão de um conjunto de gens que são mais prevalentes durante a vida intra-embriônica. Essa é a razão pela qual o desequilíbrio hemodinâmico faz com que os miócitos passem a exibir um "padrão fetal" de composição protéica. Neste padrão estão incluídos¹ os genes que modificam a composição dos

sarcômeros, destacando-se aqui o aumento da proporção da isoforma V_3 da miosina em relação à isoforma V_1 ;² os genes que aumentam a eficiência do metabolismo energético e, finalmente,³ os genes que aumentam a expressão dos componentes do sistema renina-angiotensina próprio do coração, aí incluindo a enzima conversora de angiotensina (ECA), o angiotensinogênio e o receptor AT_1 (Mill et al., 1999). Dessa forma são criadas todas as condições para haver aumento da produção e da ação da angiotensina II nos miócitos e no interstício miocárdico. A reprogramação da expressão gênica, especificamente em relação aos itens 1 e 2, parece ocorrer numa tentativa aparente de poupar substratos de alta energia e melhorar o desempenho mecânico do músculo ventricular frente à maior demanda de trabalho ao qual está submetido.

A ativação gênica, descrita acima, ocorre numa fase mais precoce das hipertrofias. Em fases mais avançadas, em geral quando o miocárdio hipertrofiado começa a apresentar os primeiros sinais de queda no desempenho mecânico, isto é, nas fases iniciais de transição da fase de hipertrofia compensada para insuficiência cardíaca, começam a ocorrer alterações (para mais ou para menos) da expressão de certos gens codificadores de proteínas mais diretamente envolvidas na homeostase iônica dos miócitos. Observa-se nestas condições uma expressão aumentada dos gens codificadores do fator atrial natriurético e do trocador Na^+/Ca^{2+} . Simultaneamente, diminui a expressão dos gens codificadores da ATP-ase do retículo sarcoplasmático e dos receptores β -1 adrenérgicos (Swynghedauw, 1999).

O estímulo inicial que desencadeia o processo de re-expressão gênica pode ser químico ou mecânico. Muitos agentes químicos, como os agonistas β -adrenérgicos, o hormônio tireoi-

deano, a angiotensina II, o TGF- β (fator de crescimento transformante β), o IGF-1 (fator de crescimento similar à insulina) e a endotelina-1 são potentes estimulantes da síntese protéica no miocárdio e, portanto, são também indutores de hipertrofia. Tem sido feito um grande esforço na tentativa de se encontrar o elo final pelo qual todos esses agentes poderiam interferir numa mesma direção na expressão gênica e induzir hipertrofia. Durante algum tempo, o mais sério candidato a exercer esse papel foi a angiotensina II (Sudgen, 1999), uma vez que o bloqueio dos receptores AT_1 era capaz de atenuar significativamente não só a hipertrofia produzida pela injeção de angiotensina II como também as hipertrofias secundárias à administração de qualquer um dos agentes citados acima. Entretanto, o desenvolvimento de cepas de camundongos transgênicos desprovidos do receptor AT_1 não confirmou essa hipótese porque esses animais ainda desenvolvem uma hipertrofia importante frente a vários tipos de agentes químicos e mesmo após sobrecarga hemodinâmica (Hamawaki et al., 1998).

Mais recentemente, a calcineurina tem sido considerada como um possível mediador final do crescimento hipertrofico, uma vez que camundongos transgênicos com expressão aumentada de calcineurina desenvolvem rapidamente uma hipertrofia miocárdica de grande intensidade (Molkentin et al., 1998). Entretanto, a ciclosporina A, um inibidor específico da calcineurina, não conseguiu inibir a hipertrofia miocárdica em vários modelos experimentais de sobrecarga cardíaca (Zhang et al., 1999).

Olhados em seu conjunto, os dados disponíveis mostram que a hipertrofia miocárdica é produzida por alterações específicas na expressão de vários gens. Os tipos de gens e a intensidade da expressão de cada um deles podem

variável não só com a natureza do estímulo indutor da hipertrofia como também em decorrência do curso temporal do processo. Dessa forma, diferentes fenótipos, tanto morfológicos como funcionais, podem ser encontrados em diferentes fases de evolução do crescimento hipertrófico. Essa é a razão pela qual, em determinado momento, encontra-se o miocárdio hipertrofiado com desempenho sistólico normal ou até aumentado. Em outros momentos esse desempenho encontra-se deprimido. Os dados disponíveis até aqui parecem indicar não existir uma única via final comum que determinaria a reprogramação na expressão gênica. Os dados experimentais sugerem que esse controle seja feito por vias paralelas, muitas vezes redundantes (Lorell e Caraballo, 2000). Esse conceito é importante porque mostra que a atenuação do crescimento hipertrófico ou sua reversão podem ser feitas sob diversas maneiras. Assim, o controle da hipertrofia pode ser feito, inicialmente, pela redução da sobrecarga hemodinâmica (pressórica ou volumétrica) ou com drogas que interfiram em todo o aparato químico/hormonal que potencia o processo hipertrófico frente a uma sobrecarga mecânica. Assim, quando é usado um estímulo fisiologicamente relevante, como a diminuição da sobrecarga pressórica, a reversão da hipertrofia pode ser potenciada com o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina (bloqueadores da ECA e antagonistas AT₁), bloqueadores da calcineurina ou do sistema adrenérgico, bloqueadores da produção da proteína G_{sq} e, finalmente, bloqueio da proteína-quinase/c-Jun (Hill et al., 2000). Seriam, portanto, cinco sistemas que atuam em paralelo, às vezes sinergicamente, no controle da expressão de gens que codificam proteínas que conferem propriedades anatômicas e funcionais específicas para o miocárdio hipertrofiado.

A transdução entre o estímulo mecânico (aumento do estresse de parede) e o desencadeamento do processo hipertrófico é ainda pouco conhecida. Aparentemente as proteínas que ocupam o espaço extracelular e as que compõem o citoesqueleto ocupam um papel central neste processo. O estresse imposto à matriz extracelular e ao citoesqueleto nas sobrecargas de pressão ou volume é capaz de ativar canais iônicos sensíveis à deformação (*stretch-operated ion channels*). Um desses canais, que produz uma corrente de entrada de Ca e Na nas células, parece ser capaz de estimular a síntese proteica e induzir hipertrofia em culturas de miócitos cardíacos (Molkentin et al., 1998). Entretanto, dados obtidos com o uso de inibidores dos canais iônicos operados pelo estiramento (Gd³⁺) em miócitos em cultura não confirmaram um papel central desses canais na transdução entre sinais mecânicos e hipertrofia miocárdica (Yamasaki et al., 1995). O mesmo pode ser dito em relação à possível alcalinização intracelular, pela inibição do trocador Na⁺/H⁺, no desenvolvimento da hipertrofia (Ito et al., 1997).

Características eletrofisiológicas do miocárdio hipertrofiado

O potencial de ação (PA) cardíaco pode ser esquematicamente dividido em duas fases. A fase inicial (fase 0) é totalmente dependente da passagem de Na⁺ através de canais específicos para o meio intracelular, migração iônica esta que se faz favoravelmente a um enorme gradiente eletroquímico. Essa fase é responsável tanto pela inversão da polaridade da membrana durante a excitação celular como pela propagação da onda excitatória para as células vizinhas. Estudos feitos em diversos modelos experimentais e no miocárdio humano hipertrofiados não têm encontrado alterações signifi-

cativas na fase 0 do PA cardíaco, de modo que o limiar de excitabilidade e os parâmetros de propagação do PA permanecem estáveis, mesmo em graus avançados de hipertrofia (Wickenden et al., 1998).

Um quadro totalmente diferente ocorre em relação à repolarização ventricular e, conseqüentemente, em relação à duração do PA. O curso temporal da repolarização em miócitos cardíacos depende de um fino balanço entre correntes de entrada ou despolarizantes e as correntes de saída ou repolarizantes. As principais correntes de entrada fluem através dos canais de Ca do tipo L (I_{Ca,L}), dos canais de Na de inativação lenta (I_{Na/janela}) e do trocador Na/Ca (I_{Na/Ca}) que, no seu modo invertido de operação, promove a entrada de 3 íons Na⁺ em troca da extrusão de um íon Ca²⁺. As correntes de saída fluem através dos diferentes tipos de canais de K: canal de potássio de corrente transiente (I_{to}), retificador retardado (I_K), retificador anômalo (I_{K1}), além de pequenas correntes que podem ocorrer em função da abertura de canais de Cl (I_{Cl}) ou da Na-K/ATPase que produz entrada de 3 íons Na⁺ em contrapartida à extrusão celular de 2 íons K⁺.

Um dos achados mais consistentes em praticamente todas as hipertrofias estudadas até aqui consiste no prolongamento da duração do PA. Esse prolongamento parece ser mais importante, e mais precoce, nos modelos que produzem hipertrofias concêntricas, isto é, quando o miocárdio é submetido a aumento do estresse sistólico (Aronson, 1990; Cerbai et al., 1994; Wickenden et al., 1998). A grosso modo, o aumento de duração do PA poderia ser produzido por um aumento das correntes de entrada e/ou diminuição ou retardo nas correntes de saída. Dada a multiplicidade de canais iônicos envolvidos no processo de repolarização, não se conseguiu, até aqui, definir um mecanismo espe-

cífico que seria responsável pelo prolongamento de duração do potencial de ação em todos os modelos de hipertrofia cardíaca.

Em termos relativos, a corrente lenta de cálcio através de canais do tipo L ($I_{Ca,L}$) é a principal corrente de entrada durante o platô do PA. O estudo de miócitos isolados hipertrofiados, tanto por sobrecarga de volume secundária ao infarto do miocárdio em ratos (Santos e cols. 1995), como na sobrecarga de pressão (Cerbai et al., 1998), mostra que, em valores absolutos, a $I_{Ca,L}$ encontra-se normal. A correção desta corrente para a área de membrana, entretanto, mostra uma redução dos valores da corrente máxima, sem alteração nas cinéticas de ativação e inativação. Como a densidade do receptor para as dihidropiridinas (que faz parte dos canais de Ca do tipo L) não está alterada no miocárdio hipertrofiado, a diminuição da densidade de $I_{Ca,L}$ seria muito provavelmente secundária ao fato de que na hipertrofia aumenta a área total da membrana, mas a expressão dos canais de cálcio do tipo L não aumentaria na mesma proporção. Essa redução relativa da corrente da $I_{Ca,L}$ poderia contribuir para reduzir a eficiência contrátil nas grandes hipertrofias, principalmente pelo fato de que a corrente veiculada através de canais do tipo L possui um papel muito importante na liberação do cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático (Eisner et al., 2000).

O aumento de uma corrente de entrada pela inversão do sentido de operação do trocador Na/Ca parece contribuir mais para o aumento de duração do potencial de ação em fases mais avançadas de hipertrofia, notadamente em situações em que a insuficiência cardíaca já é manifesta (Mattiello et al., 1998), até porque, nessas condições, encontra-se aumentada a expressão e síntese do trocador. É importante ressaltar que a

contribuição do trocador Na/Ca na configuração do PA é mais importante no miocárdio humano do que em outras espécies, como o rato, por exemplo. O modo reverso de funcionamento do trocador parece estar mais diretamente envolvido nos prolongamentos acentuados de duração do potencial de ação nas miocardiopatias dilatadas, fato este que parece estar ligado ao maior aparecimento de oscilações no início da fase 3 de repolarização do PA no músculo ventricular e em fibras de Purkinje (Wickenden et al., 1998; Mattiello et al., 1998). Essas oscilações na repolarização (*early afterdepolarizations*) tendem a gerar extra-sístoles precoces (coincidentes com a onda T) e seriam responsáveis pelo aparecimento de algumas arritmias ventriculares graves em tais pacientes.

A maior parte do aumento de duração do PA no miocárdio hipertrofiado parece se dever, portanto, a uma redução ou retardo nas correntes de saída. Em alguns animais (rato, coelho, gato, cão e homem) onde I_{to} é mais importante para o processo de repolarização, tem-se encontrado uma redução sistemática desta corrente em diversos modelos de hipertrofia (Aronson, 1980; Cerbai et al., 1994; Qin et al., 1996). Logo, a redução de I_{to} pode ser considerada como implicada no aumento de duração do PA em miócitos hipertrofiados.

Os dados referentes às demais correntes de K não são tão conclusivos e parecem depender da espécie estudada e do tempo de evolução da hipertrofia. Os estudos mostram tanto uma diminuição da corrente do retificador retardado (I_K), como também mudanças nas suas cinéticas de ativação e inativação. Assim, por exemplo, em miócitos isolados de gatos submetidos à bandagem da artéria pulmonar, I_K apresentava-se reduzida e com cinética de ativação mais lenta e inativação mais rápida (Kleinam et al., 1989). Juntamente com um

pequeno aumento de $I_{Ca,L}$ observado neste modelo experimental de hipertrofia, consegue-se assim explicar o aumento de duração do PA nestas circunstâncias. Os mesmos achados em relação à I_K têm sido encontrados em ratos após coartação de aorta e no miocárdio ventricular humano com hipertrofia (Näbauer e Käb, 1998). Um fato que deve ser levado em consideração em relação aos dados do miocárdio humano é que não há estudos em miócitos isolados do coração humano com hipertrofia pura. Os estudos disponíveis referem-se a células retiradas de corações normais (doadores de transplante onde o coração não foi usado) ou de corações com graus avançados de insuficiência (corações explantados). Dessa forma, as generalizações de dados obtidos em modelos animais para o homem devem ser feitas com cautela, tendo em vista que há importantes diferenças na participação relativa das diversas correntes de K^+ quando a eletrofisiologia celular do miocárdio de diferentes espécies é comparada.

Retículo sarcoplasmático

O retículo sarcoplasmático (RS) constitui uma organela com papel essencial no acoplamento excitação-contracção no miocárdio. A concentração de Ca^{2+} no interior do RS é da mesma ordem de grandeza daquela observada no meio extracelular (1-2 mM), indicando que existe um enorme gradiente de concentração deste íon através da membrana desta organela. O RS tem papel fundamental tanto na liberação quanto na recaptura de Ca^{2+} que irá ativar as proteínas contráteis. No coração, o potencial de ação dispara uma série de eventos que culminarão com a contracção e o relaxamento dos miócitos. Durante o platô do potencial de ação abrem-se os canais de cálcio do tipo L. A ativação de tais canais no fundo dos

túbulos T produz elevação localizada de Ca^{2+} na vizinhança das cisternas do RS. Esse fato produz a abertura de canais de cálcio rianodina-dependentes da membrana das vesículas do RS, fenômeno conhecido como “liberação de Ca^{2+} -induzida por Ca^{2+} ” (Fabiato, 1985). Tem-se demonstrado que o influxo de Ca^{2+} através de canais do tipo L é, reconhecidamente, o evento primordial para a liberação rápida de Ca^{2+} armazenado no RS, apesar de que ainda restam muitas dúvidas em relação aos mecanismos moleculares pelos quais o Ca^{2+} citosólico modula a abertura dos canais sensíveis à rianodina (Balke e Shorofsky, 1998). O relaxamento começa no momento em que uma série de fenômenos, que ocorrem praticamente ao mesmo tempo, tendem a reduzir os níveis de Ca^{2+} no citosol: fechamento de canais de Ca do tipo L, extrusão de Ca^{2+} através do trocador Na-Ca e início do processo de recaptura de Ca^{2+} pelas vesículas do RS através da ATPase Ca/Mg-dependente (Sipido e Wier, 1991).

A idéia de que a elevação localizada de Ca^{2+} nas proximidades das vesículas do RS constituiria o mecanismo fundamental de controle de abertura dos canais rianodina-dependentes foi inicialmente demonstrada através da injeção microiontoforética de Ca^{2+} em miócitos cardíacos isolados (O’Neill et al., 1990) e tem encontrado suporte importante na visualização desta liberação local de Ca^{2+} através do uso de indicadores fluorescentes (Chen et al., 1993). A liberação espontânea de Ca^{2+} por vesículas do RS produz, nestes casos, um sinal luminoso que denota o aumento local da concentração de Ca^{2+} . O sinal luminoso que indica esse processo tem recebido a denominação de *spark*. Numa célula em repouso os *spark* ocorrem numa distribuição aleatória. O PA, ao disparar a corrente $I_{\text{Ca,L}}$ em toda a su-

perfície de membrana, eleva simultaneamente o Ca^{2+} na vizinhança de todas as vesículas do RS e, conseqüentemente, sincroniza a liberação da Ca-induzida por Ca de modo que ocorre um aumento uniforme de Ca^{2+} em todo o citosol (Eisner et al., 2000). Com isso obtém-se uma ativação uniforme de todos os sarcômeros com otimização da produção de força e encurtamento nos miócitos (Santana et al., 1996; Balke & Shorofsky, 1998).

A despeito de intensas pesquisas relacionadas ao papel do RS no acoplamento excitação-contração no miocárdio hipertrofiado, um quadro completo dessas alterações ainda não foi definido. Os estudos demonstram que, de modo geral, a densidade de corrente de Ca^{2+} através de canais do tipo L mantém-se estável pelo menos nos estágios iniciais de hipertrofia. Os resultados conflitantes da literatura podem ser clareados se forem

observados por este ângulo. Assim, Xiao e McArdle (1994) encontraram aumento da densidade de $I_{\text{Ca,L}}$ em ratos SHR com dez semanas de vida, enquanto outros investigadores encontraram resultados opostos estudando miócitos cardíacos de ratos SHR mais velhos (Boobsby et al., 1993; Cerbai et al., 1994). Em nosso laboratório estudamos o desempenho do músculo papilar isolado do ventrículo esquerdo de ratos SHR com 12 semanas de vida e encontramos um aumento de força em comparação com músculos não hipertrofiados em todos os valores de Ca^{2+} testados (Figura 1). Curiosamente, quando a participação do RS no acoplamento excitação-contração foi suprimida pela adição de rianodina ao meio de perfusão (para bloquear os canais rianodina-dependentes e assim eliminar a participação do RS na elevação do cálcio citosólico durante a ativação

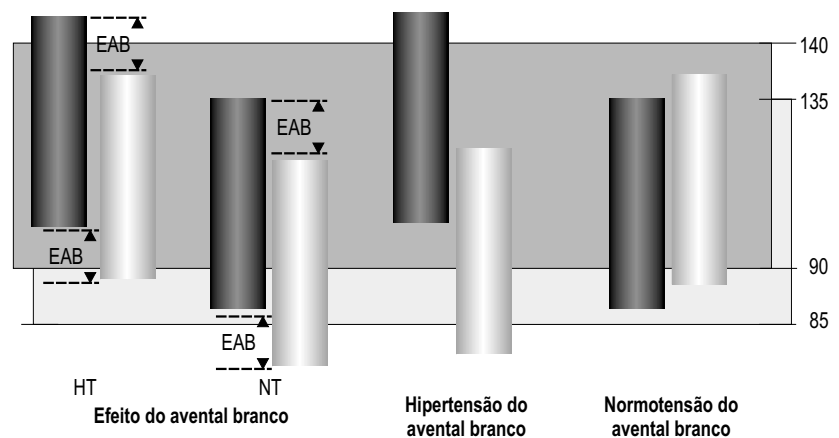


Figura 1 – Força de contração desenvolvida no músculo papilar do ventrículo esquerdo de ratos em diferentes concentrações de cálcio. Os dados foram colhidos em músculos obtidos de ratos-controle (barras cruzadas, n = 17), ratos com hipertensão arterial espontânea (SHR, barras cheias, n = 13) e de ratos com infarto do miocárdio (barras hachuriadas, n = 12). Os dados fornecem médias ± epm. Os dados do painel A foram colhidos com os músculos perfundidos com solução normal de Krebs e estimulados na frequência de 0,5 Hz. Observar que a força desenvolvida no SHR é maior que nos controles. Estes, por sua vez, desenvolvem mais força do que os músculos de animais infartados. Os dados do painel B foram colhidos nos mesmos músculos em presença de 1 mM de rianodina e correspondem à tensão máxima produzida por estímulo tetânico (5 Hz, 30 s). Observar que, agora, quando o Ca^{2+} liberado do retículo sarcoplasmático não mais interfere na ativação contrátil, a força desenvolvida nos músculos de animais SHR e controles é similar. (*) $P < 0,05$ vs controles; (+) $P < 0,05$ vs SHR (Adaptado de Mill et al., 1998).

contrátil) o melhor desempenho do músculo dos ratos SHR desapareceu (Mill et al., 1998). Os dados sugerem, portanto, que o aumento de desempenho contrátil observado no miocárdio hipertrofiado em diferentes modelos experimentais parece se dever a uma “participação extra” do RS na ativação do sistema contrátil. O mesmo não foi observado nos músculos papilares de ratos com hipertrofia induzida por infarto do miocárdio. Nesse caso, o pior desempenho mecânico desses músculos foi similar antes e após a inibição do RS com rianodina (Figura 1).

Os dados de literatura permitem supor que na fase compensada da hipertrofia cardíaca a participação do RS no fornecimento de Ca^{2+} ativador do sistema contrátil estaria normal ou até mesmo otimizada em relação ao miocárdio normal. Isso ocorreria ou porque o RS sofreria aumento de volume proporcional ao aumento do volume celular, ou o conteúdo de Ca^{2+} em cada vesícula estaria aumentado, ou ainda o processo de liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} estaria potenciado. Não há dados disponíveis na literatura que permitam eleger um dos fatores acima como preponderantes. Entretanto, como a liberação espontânea de Ca^{2+} (*sparks*) é mais freqüente e de maior amplitude em miócitos hipertrofiados de ratos SHR (Shorofsky et al., 1997), situação similar ao que se observa em miócitos isolados submetidos à ouabaína (o que aumenta a carga de Ca nas vesículas do RS), pode-se supor que na fase compensada de hipertrofia o desempenho contrátil se mantenha estável por uma maior liberação de Ca^{2+} do RS. Com o avançar da hipertrofia, ou naquelas hipertrofias de rápido desenvolvimento, como ocorre após o infarto do miocárdio (Mill et al., 1997), não haveria uma compensação suficiente de crescimento do volume do RS para acompanhar aumento do volume

celular. Nesses casos, a participação do RS no fornecimento de Ca^{2+} ativador para o sistema contrátil estaria deprimida, contribuindo assim para a perda da eficiência contrátil do miocárdio hipertrofiado.

Em conclusão, pode-se dizer que nas fases iniciais da hipertrofia parece haver maior participação do RS no fornecimento de cálcio ao sistema contrátil fazendo com que o desempenho mecânico do músculo hipertrofiado seja igual ou até melhor em relação ao miocárdio normal. Em fases mais avançadas da hipertrofia, notadamente quando começa a haver perda de eficiência do sistema de recaptção de Ca^{2+} pelo RS (principalmente pela diminuição da expressão gênica da Ca/Mg-ATPase), o fornecimento de Ca ao sistema contrátil começa a entrar em colapso e os miócitos hipertrofiados começam a apresentar um desempenho contrátil reduzido em comparação com miócitos normais.

Alterações da matriz extracelular na hipertrofia miocárdica

A matriz miocárdica está intimamente ligada à função contrátil do coração porque está envolvida na sustentação dos miócitos e da rede capilar. Além disso, a matriz extracelular também é a principal determinante da rigidez do miocárdio e, portanto, exerce um papel extremamente importante na função diastólica das câmaras cardíacas.

Os principais componentes da matriz cardíaca são os diferentes tipos de moléculas de colágeno, proteoglicanos, fibronectina e elastina, além de outras glicoproteínas, muitas delas associadas ao glicocálice dos miócitos.

No coração são encontrados os colágenos dos tipos I, III, IV, V e VI. Basicamente o que distingue estes diferentes tipos é o arranjo pós-translacional, cujo controle ainda é

pouco conhecido. As fibras colágenas maduras são formadas por três cadeias alfa que se entrelaçam formando uma tripla hélice. Esse arranjo helicoidal deve-se à presença do aminoácido glicina a cada terceira posição na estrutura primária da proteína. O arranjo tridimensional é estabilizado pelos resíduos de hidroxiprolina que constituem o principal componente, em massa, da molécula de colágeno. A fibra colágena corresponde a um alinhamento específico de moléculas de colágeno.

O colágeno I, que constitui cerca de 80% do colágeno cardíaco (Pelouch et al., 1994), é o mais rígido de todos, sendo o principal responsável pela rigidez da câmara cardíaca como um todo. O colágeno do tipo III forma agregados mais finos do que o tipo I e constitui cerca de 12% do colágeno cardíaco. Como esse colágeno forma pontes entre feixes de colágeno do tipo I, que se alinha longitudinalmente ao longo de feixes de miócitos, o colágeno III exerce um papel importante na manutenção do alinhamento dos feixes de miócitos. O colágeno do tipo IV localiza-se apenas nas membranas basais e se liga à laminina. O colágeno do tipo V forma fibras pequenas intimamente associadas com as células musculares lisas dos vasos sanguíneos. O colágeno VI se distribui como filamentos delgados que se orientam perpendicularmente a outras fibras colágenas num arranjo que lembra uma rede. A elastina cardíaca forma estruturas menos ordenadas. É também rica em glicina e prolina, mas contém apenas 5% de hidroxiprolina (Pelouch et al., 1994). Essa a razão pela qual a concentração de hidroxiprolina no miocárdio constitui um método ainda muito usado para se determinar a proporção de colágeno em relação aos demais componentes do miocárdio.

A rede colágena exerceria no miocárdio as seguintes funções (Milanez,

1995): 1) conexão dos feixes adjacentes de miócitos, mantendo o alinhamento dos elementos contráteis; 2) formação de uma trama com rigidez maior do que os miócitos, evitando que os mesmos sejam excessivamente estirados e, eventualmente, rompidos; 3) contribuição para o estiramento passivo do miocárdio durante o enchimento ventricular; 4) constituição de uma rede que fomenta a transmissão de força gerada pelos miócitos à câmara cardíaca; 5) participação no processo de gerar pressão tissular que se opõe à pressão hidrostática intravascular, evitando a formação de edema; 6) contribuição no processo de realongamento do miocárdio no início da diástole. Durante a sístole, os componentes da matriz são comprimidos, o que produz armazenamento de energia elástica. A liberação desta energia no início da diástole contribui para o alongamento dos miócitos, contribuindo para uma queda mais rápida da pressão intraventricular no início da diástole, fato que facilita o enchimento ventricular na fase inicial da diástole. Esse fator torna-se mais importante em frequências cardíacas elevadas, quando a participação do fase rápida inicial é mais relevante para o enchimento ventricular total.

No desenvolvimento de hipertrofia, quer seja por sobrecarga sistólica ou diastólica, sempre tende a haver também acúmulo de colágeno no interstício miocárdico. Isso, entretanto, não é obrigatório. Nas hipertrofias secundárias ao hipertiroidismo, treinamento físico aeróbico ou acromegalia, a proporção de colágeno em relação aos demais componentes do miocárdio mantém-se constante.

A deposição de tecido fibroso no miocárdio segue dois padrões distintos, os quais são observados em estudos morfométricos: a *fibrose perivascular* e a *fibrose intersticial* (Weber, 1989). A primeira caracteriza-se por acúmulo de colágeno na adventícia

das artérias e arteríolas intramio-cárdicas, estando presente, particularmente, em agressões tóxicas/infecciosas ao miocárdio e no diabetes. A fibrose intersticial pode aparecer como uma progressão da primeira ou secundariamente à deposição de fibras colágenas espessas à distância da rede vascular. Aparentemente este segundo processo está mais associado à fibrose miocárdica que ocorre secundariamente à sobrecarga hemodinâmica, principalmente na hipertensão arterial.

O aumento de tecido fibroso, principalmente quando há deposição de conjuntos espessos de colágeno do tipo I, produz diversas conseqüências para o funcionamento do miocárdio. Inicialmente, tende a haver uma maior dificuldade para o fluxo sanguíneo em decorrência da redução da complacência vascular. Além disso, aumenta a distância média capilar-miócito. Portanto, a fibrose representa um fator de agravamento da hipóxia miocárdica que se torna particularmente maléfica nos casos em que o consumo de O₂ pelo miocárdio está aumentado, como a hipertensão arterial (Goldstein e Sabbah, 1994). O espessamento da rede colágena entre as fileiras de miócitos também pode dificultar a transmissão de tensão mecânica de um feixe para outro, além de dificultar a transmissão lateral do impulso elétrico (Pelouch et al., 1994). Finalmente, o aumento da rigidez do miocárdio eleva também a rigidez da câmara ventricular, dificultando o enchimento diastólico e predispondo ao desenvolvimento da insuficiência ventricular diastólica.

São ainda muito pouco conhecidos os mecanismos que controlam a quantidade de colágeno na matriz extracelular cardíaca, qual o tipo de colágeno a ser sintetizado e como e onde ele será depositado. A quantidade de colágeno na matriz cardíaca depende de um fino balanço entre os processos de síntese e degradação. O sistema

renina-angiotensina-aldosterona tem sido considerado um forte estimulante da formação da matriz cardíaca, pois tanto a angiotensina II como a aldosterona estimulam a síntese de colágeno no miocárdio (Weber & Brilla, 1991). A degradação de colágeno é feita por enzimas do grupo das metaloproteinases, cuja atividade depende de balanço entre substâncias ativadoras (serina-proteinases como tripsina, plasmina e catepsina G) e inativadoras (inibidores endógenos de proteinases). Em conclusão, pode-se dizer que ainda são pouco conhecidos os fatores que atuam no balanceamento do colágeno cardíaco, razão pela qual as intervenções terapêuticas específicas sobre a matriz cardíaca são ainda muito incipientes. Esse constitui um campo importante da pesquisa básica e clínica em cardiologia até porque um componente de insuficiência diastólica tem alta prevalência na maior parte das hipertrofias, notadamente aquelas com perfil anatômico concêntrico.

Alterações funcionais resultantes da hipertrofia

Conforme discutido anteriormente, o desenvolvimento de hipertrofia acompanha-se de alterações que podem acarretar benefícios e malefícios. Segundo Ferreira et al. (1993), alguns dos benefícios resultantes da hipertrofia são: a) aumento da capacidade de trabalho ventricular; b) normalização do estresse da parede. Dentre os malefícios destacam-se: a) diminuição da complacência ventricular (insuficiência diastólica); b) indução à insuficiência coronária; c) diminuição da contratilidade (insuficiência sistólica) (Hamrell e Alpert, 1986; Katz, 1991; Ferreira et al., 1993).

O aumento da capacidade de trabalho do miocárdio hipertrofiado

deve-se à maior massa ventricular. Esse aumento visa garantir o débito cardíaco frente a uma sobrecarga com menor consumo de oxigênio. Tal situação pode ser encarada como adaptativa. Será benéfica enquanto durar a adaptação da atividade funcional à demanda aumentada. Quanto à normalização do estresse de parede, dois aspectos devem ser considerados. O primeiro é o estresse de parede (S), que é um dos principais determinantes do consumo de oxigênio miocárdico. O segundo é que ele representa a tensão passiva da parede miocárdica corrigida pela sua espessura. $S = P \cdot R / 2h$, sendo S = estresse de parede, P = pressão, R = raio da cavidade e h = espessura da parede. Como podemos ver, o estresse é diretamente proporcional à pressão e ao raio e inversamente proporcional à espessura da parede. Dessa forma, quando o raio da cavidade diminui (hipertrofias concêntricas) e a parede aumenta de espessura (o aumento de h ocorre tanto nas hipertrofias concêntricas quanto nas excêntricas), o estresse de parede diminui.

Com relação aos malefícios, um dos primeiros que se evidencia é a diminuição da complacência ventricular. O fato reflete um prejuízo no relaxamento do ventrículo que pode ocorrer por fatores diversos, tais como redução na captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, turgência miocárdica promovida pelo aumento da pressão de perfusão coronariana e, dependendo do grau de hipertrofia, por isquemia miocárdica. Referindo-se à isquemia, esta ocorre quando o aumento da irrigação miocárdica não mais consegue compensar as necessidades metabólicas resultantes do aumento de massa ventricular. Segue-se a isto a insuficiência sistólica. A capacidade do ventrículo gerar pressão reduz-se por vários motivos. O primeiro é a redução na velocidade de encurtamento dos miócitos; o segundo, que ocorre mais tardiamente, é a

redução do desenvolvimento de força. O terceiro motivo pode ser evidenciado mesmo em fases compensadas de hipertrofia. Observa-se quando corrigimos a pressão desenvolvida pela massa ventricular. Nesse caso, evidencia-se a necessidade de mais massa para gerar pressão no ventrículo hipertrofiado do que no ventrículo normal (Kioshi et al., 1994).

Modelos para estudo de hipertrofia

Considerando ser a hipertrofia cardíaca um importante mecanismo de adaptação do coração à sobrecarga de trabalho e ser um fator de risco de morbi-mortalidade, justifica-se o empenho na criação e estudo de modelos experimentais, indutores de hipertrofia, que visam explicar os mecanismos envolvidos na sua gênese e manutenção. De uma maneira geral temos dois tipos de modelos indutores para estudo da hipertrofia: *in vivo* e *in vitro*.

Modelos *in vitro*

Nestes estudamos, principalmente, os mecanismos moleculares responsáveis por disparar ou induzir o processo hipertrofico. Por exemplo, miócitos isolados de corações normais estimulados por agentes indutores de hipertrofia, tais como hormônios ou agentes simpatomiméticos (tiroxina, isoproterenol), ou agentes físicos, como o estiramento e as alterações mecânicas. Aqui podemos estudar efeitos resultantes de estimulação de receptores e as cascatas de reações que induzem hipertrofia, resultantes das ações de AMPc, PKA, PKC, formação de fatores de transcrição, síntese de RNAm responsáveis por formação de novas isoformas da miosina, efeitos sobre diversas enzimas, como a NKA e trocadores iônicos (Trocador Na/Ca

e Na/H⁺) (Cooper IV, 1987; Katoh et al., 1992; Cabral et al., 1993; Magyar et al., 1995; Zhu, 1997; Oliveira, 1999).

Miócitos de corações hipertrofiados e *skinned-fibers*. Com estas preparações podemos avaliar o resultado final de ações indutoras de hipertrofia, assim como as alterações que ocorrem em função do tempo de duração da hipertrofia (Ventura-Klapier et al., 1988; Zhu, 1997).

Músculos papilares e corações isolados. Permitem estudar, principalmente, efeitos sobre a atividade mecânica e elétrica do coração hipertrofiado (Vassallo et al., 1985 e 1988; Hamrell e Alpert, 1993; Kioshi et al., 1994). Assim, efeitos sobre o estado inotrópico, velocidade de contração, sensibilidade a arritmias, resistência a hipóxia, etc. podem ser estudados. Além disso, estudos com corações isolados nos permitem avaliar alterações de complacência ventricular. Por exemplo, embora o desenvolvimento de força e de pressão possam estar normais, a velocidade de contração se reduz e a de relaxamento aumenta com hipertrofia, a complacência se reduz, a sensibilidade a arritmias aumenta, etc. (Alpert e Mulieri, 1988; Hamrell e Alpert, 1993).

Modelos *in vivo*

Com estes modelos estudamos, principalmente, a indução de hipertrofia por mecanismos patológicos e fisiológicos. Tomemos alguns exemplos.

Hipertrofias induzidas por hipertensão. Podem ser obtidas, por exemplo, quando promovemos alterações na função renal, seja por provocar distúrbios no sistema renina-angiotensina-aldosterona, ou aumentando a retenção de sódio. Os modelos usados com maior frequência são:

1RIC (1 rim, 1 clipe): um rim é retirado e a artéria renal do rim rema-

nescente é estreitada com um clipe (Vassallo et al., 1988; Goldblatt, 1995; Pickering e Mann, 1995).

2R1C (2 rins, 1 clipe): os dois rins permanecem e um deles tem a artéria renal estreitada com um clipe (El-Dahr et al., 1993, Goldblatt, 1995; Pickering e Mann, 1995).

Ligadura em oito: o rim direito é retirado e o rim esquerdo sofre uma ligadura em forma de oito com fio não absorvível (Hinojosa e Haywood, 1986).

Redução de massa renal: 5/6 da massa renal é removida e o animal submete-se a uma sobrecarga salina (Griffin et al., 1994).

Coartação da aorta: é outro modelo muito usado; a aorta é coartada num nível predeterminado e a hipertrofia se desenvolve em resposta ao aumento agudo da pós-carga (Ventura-Clapier et al., 1988).

Doca-sal: neste caso, a hipertensão é induzida em animais uninefrectomizados que recebem injeções semanais de desoxicorticosterona (Doca) juntamente com sobrecarga salina na água de beber (Brownie, 1990).

Hipertensão neurogênica-induzida por desnervação sino-aórtica que promove um aumento do tônus simpático (Vassallo et al., 1991).

Hipertrofias de natureza genética

O componente genético é um dos fatores importantes na hipertensão em humanos. Em modelos animais, e podendo também ser encontrada em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), a hipertrofia começa a se desenvolver antes da hipertensão. O modelo mais conhecido é o SHR de Okamoto-Aoki. Outras cepas de ratos hipertensos já foram descritas, também capazes de promover hipertrofia, tais como Dahl sal-sensitivo e sal-resistente, Lyon, Milan, etc. (Widgren et al., 1993; Rapp, 2000).

Outras hipertrofias

A hipertrofia pode ainda ocorrer como mecanismo compensatório à perda de

massa miocárdica, como no infarto do miocárdio (Leite et al., 1995). Pode ainda ser induzida por estímulos hormonais. Dois modelos são comumente utilizados, resultantes de tratamento com hormônio tireoideano ou com agentes simpatomiméticos, como o isoproterenol (Vassallo et al., 1988; Brown et al., 1992; Pereira, 1993; Oliveira, 1999). A hipertrofia induzida com isoproterenol apresenta uma característica particular pois ocorre sem que haja hipertensão associada.

Hipertrofia por exercício

Finalmente, a hipertrofia pode ser desencadeada por estímulos fisiológicos. São modelos induzidos por exercício físico como natação, exercício com esteira ou exercício isométrico (Penpargkul et al., 1980; Russel et al., 2000; Machida et al., 2000). Essas hipertrofias se desenvolvem com melhoria da atividade contrátil do miocárdio, não produzindo alterações deletérias, comuns nas hipertrofias de natureza patológica.

Abstract

Cardiac hypertrophy is an adaptive process resulting from an increase of activity or functional overload, produced by volume or pressure overload. Then, this process can be triggered by increased metabolic needs, such as during physical exercise, or in response to pathological conditions like hypertension, cardiac valvular disease, myocardial infarction, etc. In this work the authors revised different kinds of hypertrophy and the adaptive changes which

occur at the myocytes and extracellular matrix level. They also describe pathophysiological changes occurring at cellular level (electrophysiological, excitation-contraction coupling, extracellular matrix, etc) as well as the functional alterations resulting from hypertrophy development. This study also describes different models, used in vivo and in vitro, to induce hypertrophy by physiological or pathophysiological mechanisms.

Keywords: Cardiac hypertrophy; models; myocytes; extracellular matrix; functional alterations; physiopathological mechanisms.

Referências

- Alpert NR, Mulieri LA. Myocardial hypertrophy: the adaptive and nonadaptive response of the heart to stress. 1988, *Heart Failure*, dec/jan: 274-83. Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol* 248: H876-H882, 1985.
- Aronson RS. Characteristics of action potential of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 47: 443-54, 1980.
- Balke CW, Shorofsky SR. Alterations in calcium handling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 37: 290-9, 1998.
- Brooksby P, Levi AJ, Jones JV. The electrophysiological characteristics of hypertrophied ventricular myocytes from spontaneous hypertensive rat. *J Hypertension* 12: 783-90, 1994.
- Brown L, Conrad S, Newling R, Fletcher P. Cardiac responses after norepinephrine-induced ventricular hypertrophy in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 20: 316-23, 1992.
- Brownie AC. The adrenal cortex in hypertension. DOCA/Salt hypertension and beyond. In: *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Laragh JH, Brenner BM (eds.). New York, Raven Press, Chapter 5: 63-77, 1990.
- Cerbai E, Barbieri M, Li Q (eds.). Mugelli A. Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats at different ages. *Cardiovasc Res* 28: 1180-7, 1994.
- Cerbai E, Barbieri M, Li Q, Mugelli A. Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages. *Cardiovasc Res* 28: 1180-87, 1994.
- Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium sparks: elementary events during underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science* 262: 740-4, 1993.
- Cooper IV G. Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Ann Ver Physiol* 49: 501-8, 1987.
- Cabral AM, Vasquez EC. Hipertrofia cardíaca e sua modulação por hormônios sexuais. In: *Contratilidade miocárdica*. Aspectos básicos e clínicos. Editores DV Vassallo, EG Lima (eds.). São Paulo BYK, 29-40, 1993.
- Eisner DA, Choi HS, Díaz ME, O'Neill SC, Trafford AW. Integrative analysis of calcium cycling in cardiac muscle. *Circ Res* 87: 1087-94, 2000.
- Epstein M, Oster JR. *Hipertensão. Uma abordagem terapêutica*. Ed. Interamericana, 1986.
- Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol* 85: 189-246, 1985.
- Ferreira C, Póvoa R, Ferreira Filho C. Hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca. Sobrecarga hemodinâmica. In: *Contratilidade miocárdica. Aspectos básicos e clínicos*. Vassallo DV, Lima EG (eds.), São Paulo, BYK, 41-54, 1993.
- Frimm CC. Disfunção sistólica e diastólica na hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia ventricular esquerda. *Hiper-Ativo* 3: 189-94, 1998.
- Goldblatt PJ. The Goldblatt experiment. A conceptual paradigm. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Laragh JH, Brenner BM (eds.). New York, Raven Press, Chapter 2: 23-34, 1990.
- Goldstein S, Sabbah H. Ventricular remodeling and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 (Suppl 3): S27-S31, 1994.
- Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical modulator of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 4(12): 2023-31, 1994.
- Hamawaki M, Coffman TM, Lashus A, et al. Pressure-overload hypertrophy is unabated in mice devoid of AT_{1A} receptors. *Am J Physiol* 274: H868-H887, 1998.
- Hamrell BB, Alpert NR. Cellular basis of the mechanical properties of hypertrophied myocardium. In: *The heart and cardiovascular system*. Há Fozzard et al. (eds.). New York, Raven Press, Chapter 62: 1507-24, 1986.
- Hill JA, Karimi M, Kutschke W et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatoru response to short-term pressure overload. *Circulation* 101: 2863-9, 2000.
- Hinojosa C, Haywood JR. Hemodynamic changes during onset of high-sodium one kidney figure-8 hypertension. *Am J Physiol* 251: H908-H914, 1986.
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 102: 470-9, 2000.
- Imamura T, McDermott PJ, Kent RL et al. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Circ Res* 75: 418-25, 1994.
- Ito N, Nagaya Y, Weinberg EO, Barry WH, Lorell BH. Endothelin and angiotensin II stimulation of Na-H exchange is impaired in cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 99:125-35, 1997.
- Jalil JE, Doering CW, Janicki JS, Pick R, Shroff SG, Weber KT. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res* 64: 1041-50, 1989.
- Katoh Y, Komuro I, Yamaguchi H, Yazaki Y. Molecular mechanism of hypertrophied failing heart abnormalities of the diastolic properties and contractility. *Jpn Circ J* 56: 694-700, 1992.
- Katz A. Energetics and the failing heart. *Hospital Practice* 15: 78-90, 1991.
- Kioshi RH, Stefanon I, Mill JG, Vassallo DV. Time-dependent changes of left ventricular contractility in Langendorff perfused hearts from renovascular hypertensive rats. *Brazilian J Med Biol Res* 27: 783-92, 1994.
- Leite CM, Gomes MGS, Vassallo DV, Mill JG. Changes in collagen content in the residual myocardium surviving after infarction in rats. Influence of propranolol or hydralazine therapy. *Arch Med Res* 26: 79-84, 1995.
- Machida S, Kariya F, Kobayashi K, Narusawa M. Lack of effect of running training at two intensities on cardiac myosin isoenzyme composition in rats. *Jpn J Physiol* 50: 577-83, 2000.
- Magyar CE, Wang J, Azuma KK, McDonough AA. Reciprocal regulation of cardiac Na-K-ATPase and Na/Ca exchanger: hypertension, thyroid hormone, development. *Am J Physiol* 269: C675-C682, 1995.

34. Mann DL, Spann JF, Cooper IV G. Basic mechanisms and models in cardiac hypertrophy: Part 1. Pathophysiological models. *Modern Concepts of Cardiovasc Disease* 57: 7-11, 1988.
35. Mattiello JA, Margulies KB, Jeevanandam V, Houser SR. Contribution of reverse mode of sodium-calcium exchange to contractions in failing human left ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 37: 424-31, 1998.
36. Matsuo T, Carabello BA, Nagotomo Y et al. Mechanism of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol* 275: H65-H74, 1998.
37. Milanez MC. Efeitos do uso de captopril sobre o conteúdo de colágeno cardíaco e em parâmetros ponderais e hemodinâmicos após infarto do miocárdio em ratos. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, 1-128, 1995.
38. Mill JG, Milanez MC, Busatto VCW, Moraes AC, Gomes MGS. Ativação da enzima conversora de angiotensina no coração após infarto do miocárdio e suas repercussões no remodelamento ventricular. *Arq Bras Cardiol* 69: 101-10, 1997.
39. Mill JG, Novaes MAS, Galon M, Nogueira JB, Vassallo DV. Comparison of the contractile performance of the hypertrophied myocardium from spontaneous hypertensive rats and normotensive infarcted rats. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 387-94, 1998.
40. Molkentin JD, Lu JR, Antos CL et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 93: 215-28, 1998.
41. Molkentin JD, Lu JR, Antos CL et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *J Cell Biol* 131: 791-805, 1998.
42. Oliveira EM. Bases moleculares da ativação da enzima conversora de angiotensina (ECA) na hipertrofia cardíaca no rato. Tese de Doutorado, Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1999.
43. O'Neill SC, Mill JG, Eisner DA. Local activation of contractions in isolated cardiac myocytes of rats. *Am J Physiol* 258 (6 Pt 1): C1165-8, 1990.
44. Pelouch V, Dixon IMC, Golfman L, Beamish RE, Dhalla NS. Role of extracellular matrix proteins in heart function. *Mol Cell Biochem* 129: 101-20, 1994.
45. Penpargkul S, Malhotra A, Schaible T, Scheuer J. Cardiac contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in hearts of rats trained by running. *J Appl Physiol* 48: 409-13, 1980.
46. Pereira FEL. Hipertrofia cardíaca: aspectos morfológicos e patogenéticos. In: *Contratibilidade miocárdica. Aspectos básicos e clínicos*. Editores Vassallo DV, e Lima EG (eds.). São Paulo, BYK, 13-28, 1993.
47. Pickering TG, Mann SJ. Renovascular Hypertension: Medical evaluation and nonsurgical treatment. In: *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. Laragh JH, Brenner BM. New York, Raven Press, Chapter 120: 2039-54, 1990.
48. Qin D, Zhang ZH, Caref EB, Boutjdir M, Jain P, El-Sherif N. Cellular and ionic basis of arrhythmias in postinfarction remodeled ventricular myocardium. *Circ Res* 79: 461-73, 1996.
49. Rapp JP. Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. 80: 135-72, 2000.
50. Russell B, Motlagh D, Ashley WW. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. *J Appl Physiol* 88: 1127-32, 2000.
51. Santana LF, Cheng H, Gómez AM, Cannell MB, Lederer WJ. Relation between the sarcolemmal Ca^{2+} current and Ca^{2+} sparks and local control theories for cardiac excitation-contraction coupling. *Circ Res* 78: 166-71, 1996.
52. Santos PEB, Barcello LC, Mill JG, Masuda MO. Ventricular action potential and L-type calcium channel in infarction-induced hypertrophy in rats. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 1004-14, 1995.
53. Saraiva JFK. Doença cardíaca hipertensiva: da hipertrofia à insuficiência cardíaca. *HiperAtivo* 2: 102-14, 1997.
54. Sipido KR, Wier WG. Flux of Ca^{2+} across the sarcoplasmic reticulum of guinea-pig cardiac cells during excitation-contraction coupling. *J Physiol* 435: 605-30, 1991.
55. Sponitz HM, Sonnenblick EH. Structural conditions in the hypertrophied and failing heart. *J Cardiol* 32: 398-406, 1973.
56. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 79: 216-61, 1999.
57. Vassallo DV, Vasquez EC, Cabral AM. Contractile performance of papillary muscles of sinoaortic denervated rats. *Pharmacol Res Comm* 17: 1053-61, 1985.
58. Vassallo DV, Vasquez EC, Cabral AM. Contractile performance of papillary muscles of renovascular hypertensive and isoproterenol-pretreated rats. *Pharmacol Res Comm* 20: 61-72, 1988.
59. Vassallo DV, Vasquez EC, Mill JG, Cabral AM. Time course effects of sinoaortic denervation on the contractile state of the myocardium. *Am J Physiol* 261; *Heart Circ Physiol* 30: H639-H643, 1991.
60. Ventura-Clapier R, Mekhfi H, Oliviero P, Swynghedauw B. Pressure overload changes cardiac skinned-fiber mechanics in rats, not in guinea-pigs. *Am J Physiol* 254: H517-H524, 1988.
61. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 13: 1637-52, 1991.
62. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83: 1849-65, 1991.
63. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial remodeling and pathological hypertrophy. *Hospital Practice* 26: 73-80, 1991.
64. Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overloaded myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 6) 6: S37-S50, 1987.
65. Weber KT, Pick R, Silver MA, Moe GW, Janicki JS, Zucker IH, Armstrong PW. Fibrillar collagen and remodeling of dilated left ventricle. *Circulation* 82: 1387-401, 1990.
66. Wickenden AD, Kaprielian R, Kassiri Z, Tsoporis JN, Tsushima R, Fishman GI, Backx PH. The role of action

- potential prolongation and altered intracellular calcium handling in the pathogenesis of heart failure. *Cardio-vasc Res* 37: 312-23, 1998.
67. Widgren BR, Persson B, Wikstrand J. Reduced left ventricular distensibility in normotensive men with a positive family history of hypertension. *Am J Hypert* 6: 750-7, 1993.
68. Woodwiss AJ, Oosthuysen T, Norton GR. Reduced cardiac stiffness following exercise is associated with preserved myocardial collagen characteristics in the rat. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 78: 148-54, 1998.
69. Yamazaki T, Komuro I, Yasaki. Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy by mechanical stress. *J Mol Cell Cardiol* 27: 133-40, 1995.
70. Zhang W, Kowal RC, Fusnak F et al. Failure of calcineurin inhibitors to prevent pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circ Res* 84: 729-34, 1999.
71. Zhu H. Myocardial cellular development and morphogenesis. In: *The Myocardium*. Editor GA Langer. 2. (ed.). New York, Langer, Chapter 2: 33-142, 1997.