

## HIPERTROFIA CARDÍACA: Mecanismos Bioquímicos

José Geraldo Mill, Enildo Broetto Pimentel, Diana Meyerfreund Lemos, Cláudia Mendes Leite

Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro Biomédico,  
Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES

### Endereço para correspondência:

José Geraldo Mill  
Depto. Ciências Fisiológicas  
Centro Biomédico da Ufes  
Av. Marechal Campos, 1468  
29040-090 Vitória, ES  
Tel: (27)3335-7335  
E-mail: jgmill@npd.ufes.br

### Resumo

A hipertrofia cardíaca constitui um dos mais importantes marcadores de gravidade das doenças cardíacas e de morte súbita. Em vista disso, os mecanismos celulares e sub-celulares responsáveis pelo crescimento da massa cardíaca em várias doenças, como a hipertensão arterial, têm despertado grande interesse, uma vez que este conhecimento poderá identificar alvos para desenvolvimento de drogas que possam modular o crescimento de cardiomiócitos. Dados experimentais e clínicos demonstram que existem duas grandes vias envolvidas no crescimento celular no coração: uma dependente do aumento intracelular de cálcio e calcineurina e a outra, da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona próprio do coração. A calcineurina possui efeito direto sobre a expressão de genes que induzem síntese protéica. A angiotensina II, por sua vez, ativa as vias da MAP-quinase e JAK-STAT quinase em cardiomiócitos. Além disso, possui efeito direto e indireto (via aumento da produção de aldosterona) no crescimento da matriz extracelular no coração.

### Palavras chave

Hipertrofia cardíaca, hipertensão arterial, remodelamento ventricular

A hipertrofia cardíaca é um dos mais importantes marcadores de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Em portadores de hipertensão arterial ou de outras miocardiopatias, a presença de hipertrofia cardíaca constitui também importante fator de risco para morte súbita. Tendo em vista que a hipertrofia é condição associada a uma série de condições patológicas que afetam o aparelho cardiovascular, algumas delas com elevada prevalência na população, como a hipertensão arterial, tem havido, ao longo das duas últimas décadas, um grande interesse em se desvendar os mecanismos celulares e sub-celulares que, em última análise, controlam a expressão de genes que irão determinar aumento da massa cardíaca quando o coração é submetido à sobrecarga de trabalho.

O aumento do trabalho cardíaco, que pode ser expresso pelo produto do débito cardíaco pela resistência contra a qual o sangue deve ser ejetado, leva a aumento do volume dos miócitos em reposta a uma complexa série de eventos que ocorrem no nível sub-celular e molecular. A hipertrofia cardíaca, entretanto, não depende apenas do aumento de massa do componente miocitário, pois, na maioria das vezes, ela vem associada a alterações na estrutura e composição bioquímica da matriz extracelular, cujo principal componente é o

colágeno. Em que pese as alterações da matriz, o aumento do peso do coração, entretanto, é praticamente decorrente apenas do aumento de volume (e conseqüentemente da massa) dos miócitos, uma vez que a matriz extracelular ocupa menos do que 5% do volume total do miocárdio (Weber e cols., 1995).

Além da hipertrofia, o peso cardíaco poderá também aumentar em decorrência da hiperplasia de miócitos ou de componentes celulares da matriz. As células da matriz, notadamente o fibroblastos, possuem enorme capacidade de divisão. Entretanto, ocupam pequeno volume e, por conseqüência, exercem pequena importância no peso final do órgão. Os miócitos, por outro lado, podem sofrer hiperplasia de forma bastante limitada, sendo mais comum de ocorrer em situações onde a hipertrofia se acompanha de dilatação ventricular e insuficiência cardíaca (Anversa et al., 2002). Em termos práticos, portanto, o estudo da fisiopatologia da hipertrofia cardíaca reside, em grande parte, na determinação dos mecanismos celulares e moleculares que possibilitam transformar o estresse mecânico sobre as paredes do coração em crescimento dos miócitos.

### Hipertrofia e Remodelamento Ventricular

A capacidade do coração de alterar sua forma geométrica de diferentes modos quando submetido a sobrecargas hemodinâmicas de diferentes padrões é uma das características mais peculiares do coração. Qualquer aumento sustentado do trabalho cardíaco, quer seja decorrente de doença ou de aumento de atividade física, determina aumento da massa do coração.

Quando o ventrículo trabalha contra uma pós-carga aumentada, como ocorre na hipertensão arterial ou estenose aórtica, o aumento da massa cardíaca é secundário, principalmente o aumento do diâmetro dos miócitos, conseqüente à síntese e deposição de novos sarcômeros em paralelo aos já existentes. Neste caso, o volume das mitocôndrias não acompanha o aumento do volume celular. Tem-se, nesse caso, a "hipertrofia concêntrica", a qual é típica dos estágios iniciais da hipertensão arterial ou aumento de resistência da via de saída de uma câmara ventricular, isto é, antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca. É comum encontrar-se nessa fase aumento da espessura da parede concomitante com redução do diâmetro da cavidade ventricular, caracterizando o que se chama de "remodelamento concêntrico". O exame microscópico do miocárdio, nessa fase de evolução do remodelamento, demonstra haver aumento da distância média do capilar até a parte central dos miócitos. Ocorre, na verdade, uma diminuição da densidade capilar e aumento da distância de difusão do oxigênio e outros nutrientes para os miócitos.

A hipertrofia concêntrica e o remodelamento concêntrico são achados comuns na fase inicial de evolução da hipertensão arterial. Com o aumento da espessura da parede ventricular, de acordo com a equação de Laplace [Tensão = (pressão x raio) espessura da parede], há redução da tensão de parede e, conseqüentemente, do consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio (MVO<sub>2</sub>). Esse potencial benefício do aumento de espessura da parede, entretanto, é anulado pelo aumento da dificuldade de enchimento capilar nas regiões mais profundas do miocárdio e, principalmente, do sub-endocárdio. A disposição dos vasos sanguíneos no coração (ramos coronários penetrantes de caminham do epicárdio para o endocárdio) justifica esses achados (Rubio & Berne, 1975). Assim, duas conseqüências principais decorrem da hipertrofia com remodelamento concêntrico: maior dificuldade de enchimento da câmara ventricular na diástole, caracterizando a insuficiência cardíaca diastólica, e maior dificuldade de manutenção de fluxo sanguíneo adequado nas regiões próximas ao subendocárdio. Assim, há uma clara tendência de hipóxia nesta região da parede ventricular. O grau de hipóxia tende a se acentuar com a elevação da freqüência cardíaca, uma vez que nesta condição há redução do tempo de diástole. Essa é a razão pela qual, em pacientes com remodelamento concêntrico, tende a ser relativamente precoce o aparecimento de dispnéia com o simples aumento da freqüência cardíaca, fato que pode ser facilmente documentado, por exemplo, durante o teste ergométrico. O aparecimento precoce de sinais eletrocardiográficos de insuficiência coronariana sub-endocárdica durante o teste ergométrico também constitui achado comum em presença de hipertrofia com remodelação concêntrica.

Quando o ventrículo é submetido a sobrecargas de volume, há tendência de haver maior aumento do comprimento dos miócitos em relação ao diâmetro (Anversa e cols., 2002). Isso decorre da adição de sarcômeros em série na estrutura das miofibrilas. Essa hipertrofia é denominada de "excêntrica". Neste caso, o aumento de volume celular tende a ser menor do que no modelo concêntrico. Na hipertrofia excêntrica, em geral, mantém-se a relação entre o volume mitocondrial e o volume do miócito. A câmara ventricular se adapta na hipertrofia concêntrica através do raio da cavidade, com pequena variação do diâmetro da parede. Sendo assim, diminui a razão entre os diâmetros da parede e da cavidade, caracterizando o "remodelamento excêntrico" da câmara cardíaca. Esse processo pode ser visto em vários tipos de cardiopatias dilatadas, incluindo a dilatação ventricular que se segue ao infarto do miocárdio (Anversa e cols., 1985).

Situações experimentais e clínicas demonstram, portanto, que tanto o aumento da pressão, como do volume, podem iniciar uma cadeia de eventos que culminam com o crescimento do miócito. Em ambas as situações é comum ocorrer, em paralelo, aumento da área relativa ocupada pela matriz extracelular em vista do aumento da síntese de colágeno pelos fibroblastos e miofibroblastos. O peso da câmara, portanto, reflete o aumento do componente miocitário e matricial do coração. Porém, como dissemos acima, o aumento de peso reflete de modo preponderante o crescimento de massa no componente miocitário. Cabe então perguntar como um sinal mecânico (aumento de tensão ou do estresse na parede) pode determinar ativação de uma cascata de eventos que levará, em última análise, ao crescimento da célula muscular cardíaca e aumento da síntese de colágeno. Ou, em outras palavras, como ocorreria a transdução de um sinal mecânico determinando ativação de cascatas bioquímicas na intimidade das células.

## Mediação Bioquímica da Hipertrofia

Tendo em vista a importância da hipertrofia no aparecimento de desfechos importantes em pacientes com hipertensão arterial (insuficiência cardíaca diastólica e/ou sistólica, morte súbita etc), a mediação química da hipertrofia cardíaca tem sido uma rica área de pesquisa experimental e clínica nas duas últimas décadas. O estabelecimento das vias intracelulares que medeiam a hipertrofia pode identificar alvos potenciais para o desenvolvimento de drogas capazes de modular esse processo. A identificação destas cascatas poderá ainda ser útil na identificação de fatores envolvidos na transição da hipertrofia com função cardíaca compensada para a hipertrofia com disfunção cardíaca. Apesar da multiplicidade de fatores neurais e humorais já identificados como potenciais participantes deste processo, dois sistemas parecem exercer papel mais relevante: a calcineurina e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

próprio do coração (Figura 1).

## Sistema Cálcio-Calcineurina

A calcineurina é um hormônio peptídico produzido no coração em resposta ao aumento do cálcio citosólico (Shimoyama e cols., 1999). Frente a um aumento da pós-carga, a homeostase circulatória só se mantém às custas de aumento de força de contração, o que pode ser obtido a partir do aumento do influxo de cálcio nas células durante o processo de ativação celular. Isso é conseguido por meio do aumento da corrente dos íons Ca<sup>2+</sup> em dois tipos de canais: os canais de cálcio ativados por estiramento e os canais de cálcio do tipo L (I<sub>Ca,L</sub>). O estiramento, mesmo quando imposto em miócitos em cultura, aumenta os níveis de cálcio citosólico por abertura de canais da membrana, que têm sido denominados genericamente de "canais de cálcio estiramento-dependente". Uma das características destes canais é que eles podem ser bloqueados de forma bastante seletiva pelo íon gadolínio (Runhof e cols., 2001). Em presença de pós-carga aumentada também há aumento de duração do potencial de ação, o que irá prolongar o tempo de abertura dos canais de cálcio do tipo L (Crozatier e cols., 1996). Essas adaptações na fisiologia celular é que justificam a presença de contratilidade aumentada nas fases iniciais da hipertensão arterial, principalmente quando se analisa o desempenho do coração ou do miocárdio isolado *in vitro* (Mill e cols., 1998). O aumento dos níveis de cálcio citosólico durante a atividade, e mesmo na célula em repouso, parece ser responsável pela produção aumentada de calcineurina nas fases iniciais da hipertensão arterial. Aumento da atividade da calcineurina também foi observado na cardiomiopatia hipertrófica, muito provavelmente pela remoção de um inibidor endógeno deste peptídeo (Ritter e cols., 2002). Por outro lado, animais transgênicos incapazes de produzir calcineurina não desenvolvem hipertrofia, mesmo quando submetidos a pós-cargas aumentadas (Wilkins & Molkenin, 2002). Parece, portanto, que a calcineurina seria um elemento essencial na cascata de desenvolvimento da hipertrofia, tanto secundária à imposição de uma sobrecarga externa (como ocorre na hipertensão arterial ou estenose aórtica) quando por defeitos internos ao miócito (como ocorre na cardiomiopatia hipertrófica no homem). Em resumo, a calcineurina parece ser um elo imprescindível no desenvolvimento de hipertrofia de diferentes etiologias (Wilkins & Molkenin, 2002). Atuando de modo intácrino e/ou parácrino, a calcineurina agiria, em última análise, no núcleo desreprimindo genes envolvidos no crescimento celular.

## Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O coração possui um SRAA bastante importante, ocorrendo síntese de angiotensina II tanto em miócitos, como em fibroblastos e miofibroblastos (Lindpaintner & Ganten, 1991). O estiramento, por si só, é capaz de aumentar a liberação de angiotensina II pré-formada no coração, que é armazenada em grânulos citoplasmáticos. Este peptídeo, atuando via receptores AT<sub>1</sub>, ativa a via intracelular da MAP-*(mitogen-activated protein)* quinase que, por sua vez, constitui um poderoso sistema de ativação da síntese protéica em cardiomiócitos, por meio da desrepressão de genes envolvidos na formação de vários fatores de transcrição de proteínas. Mas, mais importante, é que o estiramento, atuando via citoesqueleto, ativa outro sistema de quinases, denominado de JAK-STAT (*Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription*) que atua diretamente no núcleo, aumentando a síntese intracelular de angiotensina II (Figura 1). Como se vê, o estiramento aumenta a produção de angiotensina II por um processo de retroalimentação positiva (Kijima e cols., 1996). Após estas considerações, fica mais fácil entender por que a inibição do SRAA é tão eficiente na reversão da hipertrofia cardíaca, mesmo quando são utilizadas doses que produzem pouca redução da pós-carga ou redução da pressão arterial.

## Vias de sinalização em diferentes modelos de hipertrofia

Os diferentes estímulos mecânicos que ativam a hipertrofia miocárdio, aumento da pós-carga ou da pré-carga, determinam, em última análise, aumento da tensão ou do estresse, respectivamente, a que o músculo cardíaco é submetido. Dessa forma, o padrão de adaptação na forma do miócito para decorrer do estímulo

predominante que produz a sobrecarga. Entretanto, não existe ainda uma compreensão adequada dos tipos de sinalização celular ativados por diferentes tipos de estímulos mecânicos. A grosso modo, o aumento do raio da câmara e do volume ventricular, como ocorre nas cardiopatias dilatadas, determina aumento de **tensão** na matriz extracelular, a qual, por meio das proteínas transmembranais da classe das integrinas, se transmite para o citoesqueleto. O aumento de tensão parece ser um sinal poderoso para aumentar a produção local de citocinas, notadamente de TNF- $\alpha$  (Oral e cols., 2003). As citocinas no coração têm efeitos benéficos em nível fisiológico, pois ativam vias de proteção dos cardiomiócitos, mas efeitos maléficos em decorrência de seus efeitos pró-inflamatórios. Desta forma, níveis muito elevados de TNF $\alpha$  são indicadores de mau prognóstico na evolução da insuficiência cardíaca por indicarem elevada ativação de vias pró-inflamatórias, ocorrendo, em consequência, aceleração dos processos de necrose e fibrose.

O aumento da pós-carga, que determina aumentos de pressão na cavidade ventricular, determina aumento do **estresse** na parede, que vem a ser o valor da tensão aplicada a uma determinada área de seção transversa de miocárdio. O aumento do estresse na sístole ativa uma quinase ligada ao citoesqueleto (ERK – *extracellular signal-regulated kinase*), pertencente ao complexo da MAP-quinase, que determina a assim chamada “hipertrofia cardíaca fisiológica”, freqüentemente encontrada em atletas. Neste caso, o grau de hipertrofia é proporcional à carga pressórica total (pressão x tempo). Camundongos modificados geneticamente e que produzem quantidades elevadas de ERK desenvolvem hipertrofia cardíaca com função sistólica otimizada (valores mais altos de  $dP/dt$  para valores idênticos de estiramento) (Buono e cols., 2000). Nas fases iniciais da hipertensão arterial, a ativação do complexo ERK também pode contribuir para a ocorrência de contratilidade miocárdica mais elevada, fato que pode ser constatado tanto em ratos com hipertensão espontânea, como em pacientes em fases iniciais da hipertensão (Mill e cols., 1998, Avanza-Junior e cols., 2000).

É interessante notar, portanto, que o complexo da MAP-quinase (que também pode ser ativado pelo aumento da produção local de angiotensina II no coração) produz uma mistura de efeitos benéficos e deletérios. A ativação da ERK produziria “hipertrofia pura”, sem alterações da matriz extracelular. Por outro lado, a angiotensina, além de ativar vias pró-apoptóticas, também determina aumento da fibrose por meio do aumento da produção local do TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) e de aldosterona (Delcayre e cols., 2000). A interligação entre a angiotensina II e aldosterona nas alterações da matriz extracelular no coração fica clara ao se analisar o efeito dos bloqueadores de receptores de aldosterona em ratos com hipertensão arterial espontânea (SHR). O tratamento crônico destes animais com espirolactona produz uma grande redução da fibrose reativa no ventrículo esquerdo, sem que haja qualquer efeito sobre a hipertrofia cardíaca, normalmente encontrada nestes animais (Mill e cols., 2003). Vê-se, portanto, que a ativação do SRAA cardíaco, comum a várias doenças cardíacas como hipertensão arterial, infarto do miocárdio etc. cursa com efeitos sobre a matriz que, do ponto de vista teórico, poderiam contribuir para anular certos efeitos benéficos da hipertrofia dos miócitos no desempenho ventricular. Essa talvez seja a razão principal pela qual a inibição do SRAA cardíaco tem-se mostrado benéfica em vários modelos de hipertrofia.

## Vias acessórias para a hipertrofia cardíaca

A multiplicidade de fatores que pode contribuir para aumentar a massa cardíaca indica que o crescimento celular no coração pode ser atingido por múltiplas vias paralelas, ou seja, existe redundância bastante elevada neste sistema. Como vimos, os dados até aqui sugerem um papel central para a calcineurina e angiotensina II na regulação das vias intracelulares que desencadeiam o processo de crescimento dos cardiomiócitos. Estas duas vias principais, entretanto, podem ser moduladas por uma série de vias em paralelo. Citaremos algumas delas em seguida.

**Catecolaminas** – Tanto a estimulação crônica de receptores alfa-1 como beta determina crescimento da massa cardíaca. A estimulação alfa-1, com baixas doses de noradrenalina, aumenta a massa cardíaca independente de aumento da pressão arterial. Estudos experimentais mostram que o tratamento crônico de ratos com isoproterenol, que tem maior seletividade por receptores beta, determina rápido crescimento da massa cardíaca concomitante com diminuição da

pressão arterial. A hipertrofia ocorre pela ativação da proteína  $G_q$ , a qual é capaz de ativar a MAP-quinase (Esposito e cols., 2002). O coração submetido à hiperestimulação adrenérgica desenvolve não só hipertrofia, mas progride de modo rápido para a insuficiência. O estímulo adrenérgico determina grande aumento do consumo de  $O_2$ , ocorrendo múltiplas regiões de necrose focal (notadamente no subendocárdio) e grande aumento de fibrose, quadro que poderia ser mais bem caracterizado como miocardiopatia adrenérgica. Esse tipo de hipertrofia também pode ser encontrado no feocromocitoma, com o uso crônico de altas doses de agonistas adrenérgicos beta-2 e talvez no uso crônico de simpatomiméticos indiretos, como a cocaína.

**Endotelina** - A produção de endotelina é estimulada pela ação de angiotensina II atuando em receptores  $AT_1$  das células endoteliais. Como tais células também podem sintetizar angiotensina 2 (visto possuírem SRAA bastante ativo), a endotelina é outro peptídeo que pode ser produzido do coração mediante estímulo parácrino ou autócrino da angiotensina II. A endotelina tem ação muito complexa no miocárdio, pois pode estimular tanto a hipertrofia do músculo liso vascular como dos miócitos. Em ambas as situações a ação se dá por intermédio da via da MAP-quinase. Nos miócitos a endotelina pode ainda aumentar os níveis intracelulares de Ca, ativando o funcionamento do trocador Na-Ca no modo reverso. Como vimos, o aumento dos níveis citosólicos de cálcio constitui poderoso estímulo ao crescimento celular mediante aumento da produção de calcineurina.

**Fatores de crescimento** – Existe uma série de fatores capaz de induzir hipertrofia cardíaca, independente de qualquer fator hemodinâmico. Tais substâncias recebem a denominação genérica de “fatores de crescimento cardíaco”. Os efeitos destas substâncias podem ser melhor analisados em cardiomiócitos em cultura ou ainda quando o coração é transplantado para um local desconectado da circulação sistêmica (câmara anterior do olho, por exemplo). Os fatores de crescimento, entre os quais se incluem a insulina, o IGF1 (*insulin-like growth factor-1*), TGF- $\beta$ , PGDF (fator de crescimento derivado de plaqueta), atuam em receptores específicos de membrana e ativam cascatas intracelulares acopladas à fosfoquinase-C e à via da MAP-quinase. Isoladamente têm pequeno potencial para determinar hipertrofia cardíaca, mas funcionam como agentes paralelos dos sistemas mais poderosos que ajustam a massa miocárdica às necessidades de trabalho das câmaras cardíacas.

## Conclusões

Os dados sumarizados aqui demonstram a complexidade bioquímica dos processos que levam ao crescimento da massa cardíaca. Evidenciam também que o coração hipertrofiado não é apenas “um coração maior”, isto é, com miócitos de maior tamanho, mas um coração que sofreu profundas modificações em sua estrutura e, conseqüentemente, em seus mecanismos de funcionamento. Pode-se destacar neste contexto as alterações da eletrogênese celular, com aumento de duração do potencial de ação (hoje referenciado como remodelamento eletrofisiológico), as alterações da matriz extracelular (que determinam aumento progressivo de rigidez da câmara) e as alterações bioquímicas específicas nos miócitos. Estas incluem a reativação de expressão de um padrão fetal proteínas, alterações da homeostase do cálcio e modificações da relação do volume mitocondrial em relação ao volume celular. Nestas adaptações, a angiotensina II parece exercer papel central tanto no que se refere às alterações do componente miocitário como também nas da matriz, decorrendo aí a importância dos inibidores do SRAA para a terapêutica de situações onde a hipertrofia está presente. Em relação aos outros elos da cadeia bioquímica que levam à hipertrofia (calcineurina, MAP-quinase, sistema JAK-STAT etc), há necessidade de conhecimentos mais profundos para que possam ser transformados em alvos terapêuticos eficazes e passíveis de serem manipulados em seres humanos.

## Referências Bibliográficas

Anversa P, Leri A, Kajstura J, et al. Myocyte growth and cardiac repair. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 14: 91-105, 2002.

Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, et al. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and ventricular hypertrophy. *American Journal of Pathology*, 118: 484-92, 1985.

Avanza-Junior AC, Aouar LM, Mill JG. Reduction in left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with enalapril, losartan or the combination of enalapril and losartan. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 74: 111-7, 2000.

Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance: from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovascular Research*, 32: 25-37, 1996

Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney International*, 57: 1346-51, 2000.

Esposito G, Rapacciuolo A, Prasad NV, et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation*, 105: 85-92, 2002.

Kijima K, Matsubara H, Murasawa S, et al. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor sub-types in neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation Research*, 79: 887-897, 1996.

Lindpaintner K, Ganten D. The cardiac rennin-angiotensin system: an appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circulation Research*, 68: 905-21, 1991.

Mill JG, Milanez MC, Resende MM et al. Spironolactone prevents cardiac collagen proliferation after myocardial infarction in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30: 739-44, 2003.

Mill JG, Novaes MAS, Galon M et al. Comparison of the contractile performance of the hypertrophied myocardium from spontaneous hypertensive rats and normotensive infarcted rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76: 387-94, 1998.

Oral H, Sivasubramanian N, Dike DB, et al. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. *Circulation*, 107: 831-7, 2003.

Ritter O, Hack S, Schuh K et al. Calcineurin in human heart hypertrophy. *Circulation*, 105: 2265-9, 2002.

Ruwhof C, Wammel JT, Noordzig LA, et al. Mechanical stress stimulates phospholipase C activity and intracellular calcium ion levels in neonatal rat cardiomyocytes. *Cell Calcium*, 29: 73-83, 2001.

Shimoyama M, Hayashi D, Takimoto E, et al. Calcineurin plays a critical role in pressure-overload cardiac hypertrophy. *Circulation*, 100: 2449-54, 1999.

Weber KT, Sun Y, Guarda E, et al. Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms. *European Heart Journal*, 16 (suppl C): 24-28.

Wilkins RJ, Molkenin JD. Calcineurin and cardiac hypertrophy: where have we been? Where are we going? *Journal of Physiology*, 541: 1-8.

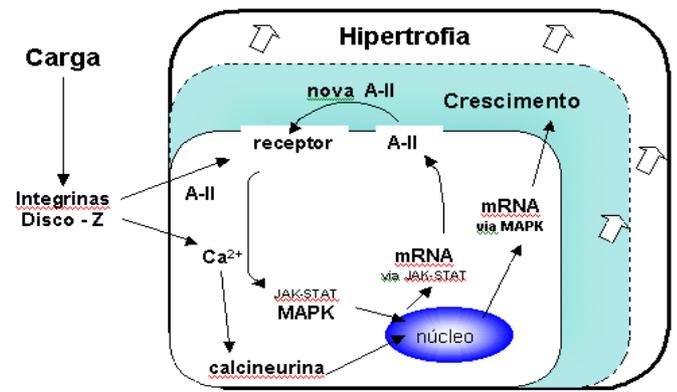


Figura 1 – Esquema das duas principais vias envolvidas no crescimento de cardiomiócitos. Aumento da produção de calcineurina ocorre secundariamente ao aumento do cálcio citosólico. A angiotensina II pode ser proveniente do sangue, do endotélio, de fibroblastos da matriz ou ainda pode ser produzida internamente nos cardiomiócitos. A angiotensina II determina aumento da síntese protéica através das vias das quinases MAK e JAK-STAT.