

Hipertrofia Cardíaca. Fatores Determinantes e Mecanismos Moleculares

Michel Batlouni
São Paulo, SP

O crescimento cardíaco durante a vida fetal ocorre principalmente por aumento do número de miócitos (hiperplasia), estimulado por fatores hemodinâmicos e provavelmente hormonais. Após o nascimento, a divisão mitótica dos miócitos diminui progressivamente e cessa aos 3 a 6 meses de idade¹. Subseqüentemente, o crescimento cardíaco resulta somente do aumento do tamanho dos miócitos (hipertrofia), dentro de uma população de células virtualmente constante. Normalmente, o peso do coração aumenta cerca de 20 vezes do nascimento à idade adulta².

Hipertrofia cardíaca - aumento da massa cardíaca devido ao aumento anormal do tamanho dos miócitos - resulta de sobrecarga hemodinâmica, de pressão ou volume, imposta ao coração. Habitualmente, desenvolve-se um padrão específico da sobrecarga ou estresse estimulador. A teoria que melhor explica os padrões de hipertrofia postula que a resposta ventricular é no sentido de manter o estresse parietal, relativamente constante, e o volume sistólico adequado. Uma forma simplificada da lei de Laplace indica que o estresse parietal (T) é igual a $P \times R / 2h$, onde P é a pressão intraventricular, R é o raio da curvatura do segmento da parede e h a espessura parietal. Esse princípio explicaria as variações observadas na espessura parietal.

Quando o estímulo primário é a sobrecarga de pressão, como na hipertensão arterial e estenose aórtica, o aumento da pressão sistólica intraventricular e do estresse parietal induz à adição de novas miofibrilas em paralelo, espessamento parietal e hipertrofia concêntrica. O volume da câmara diminui. O espessamento parietal com redução do raio intraventricular esquerdo contrabalança o aumento da pressão sistólica e tende a retornar a tensão parietal ao normal. Quando o estímulo primário é sobrecarga de volume, como nas regurgitações valvares, fístulas artério-venosas e obesidade, o aumento do estresse parietal diastólico leva à adição de novos sarcômeros em série, alongamento das fibras e aumento da câmara, com hipertrofia excêntrica³.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo
Correspondência: Michel Batlouni - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av. Dante Pazzanese, 500 - 04012-180 - São Paulo, SP

Fatores determinantes

Fatores hemodinâmicos são, em verdade, fatores primários subjacentes ao desenvolvimento da hipertrofia ventricular e seus determinantes mais críticos. Nos últimos anos, observações clínicas e experimentais, relacionadas sobretudo ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em várias formas de hipertensão, evidenciaram que outros mecanismos, fisiológicos e fisiopatológicos, podem também participar do desenvolvimento e regressão da massa cardíaca aumentada⁴⁻⁸ (fig. 1).

Pressão arterial - A hipertensão arterial (HA) é o mais potente determinante de HVE. Os estudos de Framingham demonstraram que a proporção de HVE (ECG) aumenta com a elevação da pressão arterial (PA), nas diferentes faixas etárias e em ambos os sexos. Ademais, estudos ecocardiográficos confirmaram a correlação significativa entre nível de PA e grau de HVE, embora de forma não tão convincente, como seria de esperar. Alguns pacientes com hipertensão moderada a severa de longa duração podem ter HVE apenas discreta, enquanto HVE acentuada pode ser observada em pacientes com hipertensão leve⁹. Entretanto, a correlação entre HA e HVE pode ser melhorada utilizando-se a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), ao invés de medidas simples. A PA sofre numerosas flutuações durante as 24h do dia e é influenciada constantemente por fatores como emoção e exercício físico. A PA avaliada

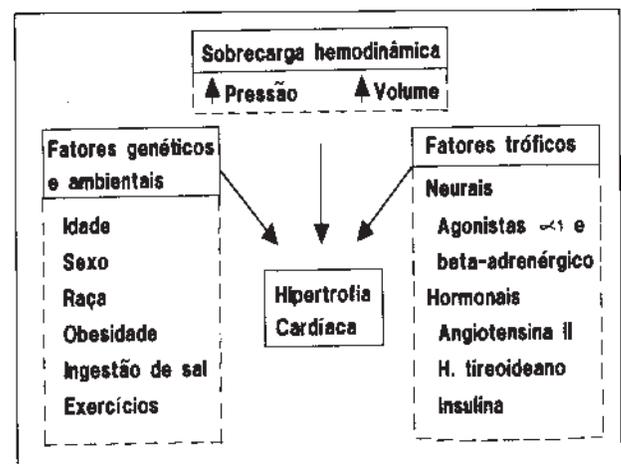


Fig. 1 - Fatores determinantes da hipertrofia cardíaca.

pela MAPA, que inclui medidas de 24h, inclusive noturnas, mostra correlação mais estreita com a prevalência e grau de HVE^{8,9}. Assim, o grau de HVE parece refletir a PA média em período prolongado.

Idade - A prevalência de HVE aumenta com a idade, tanto em homens como em mulheres, e pode ocorrer em idosos normotensos^{8,10}. Existe correlação positiva entre a idade e espessura parietal do ventrículo esquerdo (VE) numa população sem doença cardiovascular e sem hipertensão¹¹. A espessura parietal do VE aumenta 25% entre a 2ª e a 7ª décadas, sugerindo que a massa ventricular esquerda se eleva gradativamente com a idade, em presença ou não de HA. Contudo, o aumento da resistência vascular periférica e da pós-carga, associado à hipertensão, induz à hipertrofia mais acelerada. Cerca de 50% dos pacientes acima de 65 anos com hipertensão leve ou moderada têm evidências ecocardiográficas de HVE¹².

Segundo Messerli e col¹³. Os seguintes fatores poderiam contribuir à HVE relacionada à idade: a) aumento da PA, mesmo dentro dos limites da normalidade; b) redução da complacência arterial e aumento da resistência vascular periférica; ambos são determinantes da impedância aórtica e podem ser independentes da PA; c) substituição gradual das fibras miocárdicas contráteis por tecido conectivo inativo, levando à hipertrofia das fibras contráteis remanescentes; d) distúrbios degenerativos miocárdicos, como amiloidose.

Sexo - Em uma população normal, o peso do coração varia entre 100 a 200g em mulheres, e 150 a 275g em homens. Mesmo após correção para a área de superfície corpórea, mulheres têm menor massa ventricular esquerda, avaliada pela ecocardiografia, que homens, em todos os níveis de PA.

As diferenças entre prevalência de HVE em homens e mulheres, muito acentuadas na pré-menopausa, tendem a se atenuar após a menopausa, sugerindo que os hormônios femininos exerçam influências favoráveis na resposta hemodinâmica do coração a uma determinada sobrecarga. É possível que os estrógenos previnam ou atenuem a HVE através de seu efeito vasodilatador periférico, o qual reduz a pós-carga e melhora a contratilidade ventricular esquerda¹⁴.

Raça - Diferenças raciais são importantes no desenvolvimento da HVE. Hipertensos negros parecem mais sensíveis às influências hemodinâmicas sistêmicas e evidenciam correlação mais estreita entre pressão arterial e HVE do que os brancos. Para níveis comparáveis de pressão arterial, idade, duração da hipertensão e tratamento prévio, a HVE é cerca de duas vezes mais frequente em negros do que em brancos¹⁵. Avaliação ecocardiográfica mostrou diferença racial significativa na média do índice de massa ventricular esquerda (147,88g/

m² em negros versus 1228g/m² em brancos)¹⁵.

Independente da idade, o perfil metabólico e cardiovascular da hipertensão na raça negra é caracterizado por sensibilidade aumentada ao sal, baixa ingestão de potássio, reduzida atividade da renina plasmática, volume plasmático normal ou mais comumente aumentado, resistência vascular periférica elevada e tendência à diminuição do débito cardíaco (DC)⁶.

Obesidade - A prevalência de HVE aumenta 2 a 3 vezes quando a massa ventricular esquerda é correlacionada com o peso corpóreo, mais do que com a altura ou área de superfície¹⁰. No estudo de Framingham, a avaliação da magnitude do efeito da sobrecarga mostrou aumento de 9 a 10 vezes na proporção de HVE¹⁰. A obesidade, como a hipertensão, é fator de risco comum para HVE. Embora ambas as condições possam coexistir, exercem efeitos cardiovasculares diferentes. O aumento da massa corpórea devido a tecido adiposo implica em maior demanda metabólica, aumento do DC e expansão do volume intravascular. Esse aumento da pré-carga, durante períodos prolongados, origina dilatação e HVE excêntrica¹⁶. A HA aumenta a pós-carga e resulta em HVE concêntrica. Em consequência, a associação de obesidade e hipertensão resulta em aumento de pré e pós-carga, acentuando o risco de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.

O perfil cardiovascular dos obesos hipertensos é caracterizado por aumento da atividade do sistema nervoso simpático, redução da atividade da renina plasmática, expansão do volume plasmático, DC elevado e resistência periférica diminuída⁶.

Ingestão de sal - A ingestão dietética de sal (cloreto de sódio) aumenta a prevalência de HVE na hipertensão, provavelmente por expandir o volume intraventricular e elevar a pré-carga. A ingestão aumentada de sal acelera e a ingestão reduzida lentifica o desenvolvimento de HVE, independente do nível de PA¹⁷.

Igualmente, a HVE é mais comum em hipertensos alcoólicos do que em abstêmios, com os mesmos níveis de PA. Admite-se que esse efeito decorra do aumento da atividade do sistema nervoso simpático observado no alcoolismo ou dos efeitos tóxicos diretos do álcool no miocárdio⁸.

O papel dos fatores desencadeantes neurais e hormonais será descrito no próximo item.

Indução da hipertrofia

A resposta hipertrofica das células musculares cardíacas tem sido estudada extensamente, porém os elos intermediários entre a condição que induz à hipertrofia e os eventos bioquímicos que aumentam a produção de RNA (transcrição) e a biossíntese proteica (translação) não estão suficientemente elucidados. A complexidade

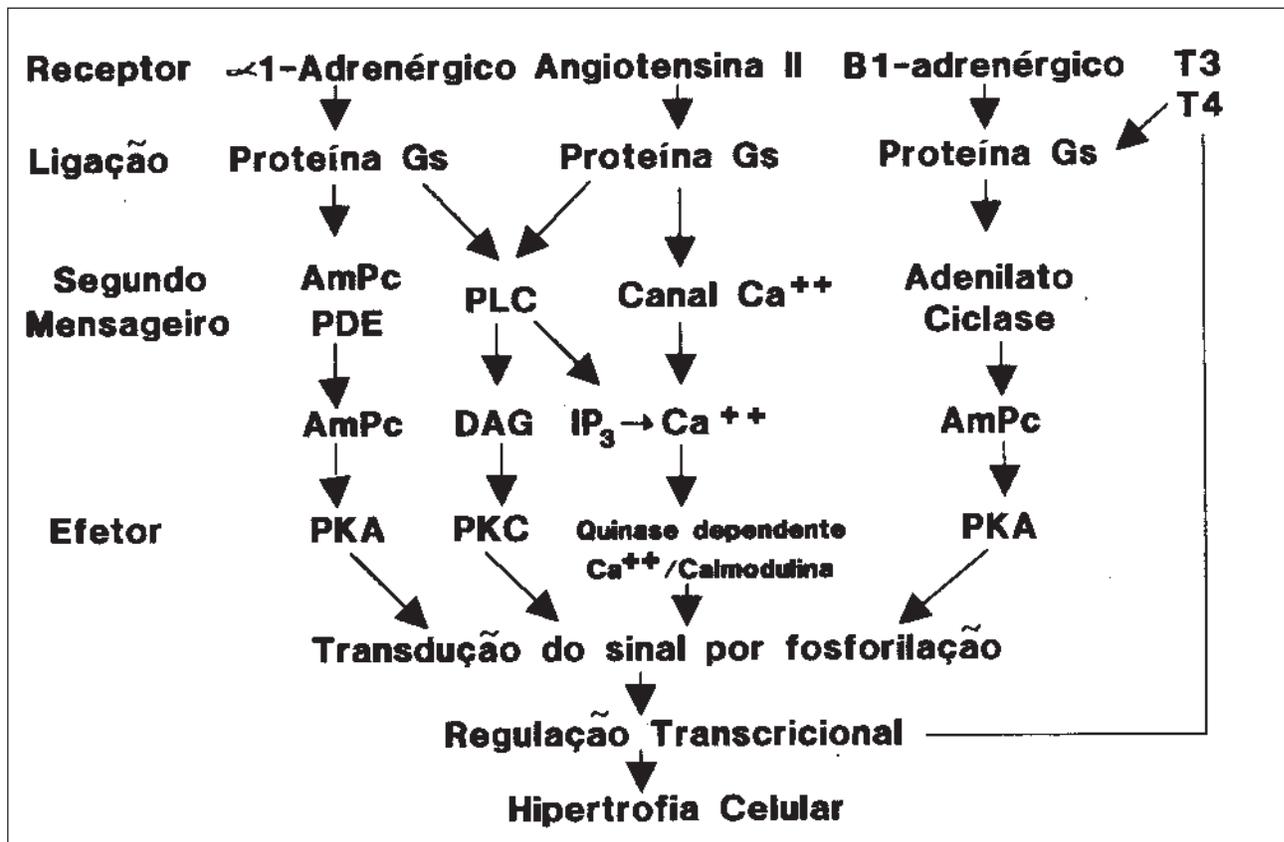


Fig. 2 - Vias neurais e endócrinas da hipertrofia cardíaca; AMPc = monofosfato de adenosina cíclico; PLC = fosfolipase C; DAG = diacilglicerol; IP₃ = trifosfato de inositol; PKC = proteína quinase C; PKA = proteína quinase dependente do AMPc

dos estudos *in vivo* implicou em que a maioria dos experimentos sobre os efeitos dos fatores mecânicos na geração de sinais intracelulares e crescimento celular, bem como sobre os reais eventos moleculares que induzem à hipertrofia, fossem realizados *in vitro*. Todavia, os elegantes estudos *in vitro* com células isoladas podem não refletir as situações *in vivo*. As espécies das quais as células são obtidas, o tipo e a idade das células utilizadas, a fase ou ciclo de crescimento celular e o meio de crescimento variam muito em condições experimentais. As evidências de que certos fatores de crescimento são importantes no desenvolvimento celular, incluindo hipertrofia, são grandemente indiretas e circunstanciais¹⁸.

De forma simplista, pode-se considerar que os complexos eventos que levam à hipertrofia fazem parte de uma cascata seqüencial que inclui sinais iniciadores, mecanismos de acoplamento e fatores de transcrição com expressão de genes 5 (fig. 2). A hipertrofia celular é iniciada por sinais. Os sinais iniciadores são representados principalmente por fatores mecânicos - tensão ou estiramento celular -, neurotransmissores e hormônios. Como resultado desses sinais são ativados canais iônicos da membrana e enzimas (fosfolipases e adenilato ciclase), que induzem ao aumento do conteúdo intracelular de íons Na⁺, Ca⁺⁺ e H⁺, de segundos mensageiros, como o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), e de outras

substâncias, como fosfatos de inositol e diacilglicerol e à maior atividade das proteínas quinases C e A. A regulação da expressão de genes envolve proteínas de ligação com DNA, fatores de transcrição (AP-1 e AP-2) e elementos reguladores dos flancos dos genes (elemento de resposta do AMPc). O aumento da expressão de genes inclui codificação seqüencial para proteínas contráteis, atriopeptina, angiotensinogênio, RNA ribossomal (rRNA) e oncôgenos⁵.

Fatores mecânicos - Tanto em células musculares isoladas, como no miocárdio intacto, condições de sobrecarga estimulam rapidamente a síntese de novas proteínas e induzem à hipertrofia¹⁹. O simples estiramento (tensão) de miócitos isolados provoca aumento mensurável do RNA mensageiro (mRNA) para várias proteínas codificadas por proto-oncôgenos importantes no crescimento e desenvolvimento da célula²⁰.

As membranas celulares musculares (sarcolema) contêm canais de íons transdutores mecânicos que são modulados por tensão. A transdução dos sinais mecânicos (carga ou estiramento) em bioquímicos parece relacionada à abertura dos canais iônicos do sarcolema, permitindo o influxo de cátions extracelulares no citoplasma²¹. O aumento da concentração de Na⁺ e Ca⁺⁺ no citoplasma pode ser importante requisito para a célula

estimular mecanismos

acopladores e transcrever o RNA¹⁸. A maioria das proteínas quinase e fosfatases que modulam a síntese protéica é regulada pelo Ca⁺⁺, via calmodulina e/ou AMPc. O cálcio aumenta a fosforilação das proteínas ribossomais, induzindo a aumento da transcrição e translação²². Alguns estudos sugerem que o aumento do pH intracelular (alcalinização) pode representar também sinal necessário para início da síntese protéica e crescimento de muitos tipos de células²³. A regulação de pH é em grande parte controlada pela troca Na⁺-H⁺, provavelmente mediada pela proteína quinase C²³.

O aumento do conteúdo intracelular de AMPc, resultante de uma variedade de estímulos fisiológicos e farmacológicos, parece desempenhar importante papel regulador da hipertrofia cardíaca⁷. A deformação celular estimula diretamente o acúmulo de AMPc *in vitro*⁵. A sobrecarga hemodinâmica em corações isolados, por aumento da pressão aórtica, aumenta o conteúdo intracelular de AMPc e a atividade da proteína quinase dependente do AMPc, acelera a formação de ribossoma e a síntese protéica²⁴. Catecolaminas aumentam o influxo de Ca⁺⁺ bem como aumentam o AMPc. Existe uma inter-relação entre Ca⁺⁺ e AMPc, com modulação recíproca²².

A tensão miocárdica aumenta também o conteúdo intracelular de fosfatos de inositol em corações isolados e perfundidos²⁵, provavelmente devido à estimulação da fosfolipase C. A ativação da proteína quinase C, resultante de concentrações intracelulares aumentadas de cálcio e diacilglicerol, induz o crescimento celular⁵.

A tensão miocárdica gera ainda um sinal intracelular sob a forma de expressão aumentada de proto-oncogênicos, fenômeno observado precocemente na hipertrofia cardíaca, incluindo a induzida por sobrecarga de pressão *in vivo*^{20,26}.

Em síntese, o estiramento celular modifica o conteúdo de compostos sinalizadores, independentemente da participação de fatores neurais ou hormonais. A transdução dos sinais mecânicos representa, assim, uma via adicional, que complementa a transdução dos sinais neurais e hormonais⁵.

Fatores neurais - Nas últimas décadas, estímulos neurais e hormonais foram implicados no crescimento do músculo cardíaco, principalmente agonistas adrenérgicos alfa e beta, angiotensina II e tiroxina. O sistema nervoso simpático desempenha importante papel mediador na cadeia de eventos envolvidos na hipertrofia cardíaca. Catecolaminas podem induzir à hipertrofia sem relação com qualquer alteração hemodinâmica. A administração crônica de doses sub-hipertensivas de noradrenalina é potente estímulo para hipertrofia do coração do cão²⁷. A indução dessa hipertrofia independe das alterações da PA, pressões intracardíacas, velocidade e índice de encurtamento miocárdico e trabalho cardíaco²⁷. Esses experimentos e outros realizados em ratos sugerem que a

hipertrofia cardíaca que se desenvolve em resposta à noradrenalina é diretamente mediada pela estimulação dos receptores adrenérgicos alfa e beta e não secundária a alterações hemodinâmicas²⁸.

Atividade simpática aumentada está presente em muitas condições que levam à hipertrofia compensatória, tais como: exercício físico vigoroso, aclimatação ao frio, administração de isoproterenol, constricção da aorta, várias formas de hipertensão, hipóxia e hipertensão pulmonar experimental²².

Ativação alfa-adrenérgica - A ativação de receptores adrenérgicos pode ser um efector primário que inicia a hipertrofia cardíaca, como resultado da atividade aumentada dos nervos simpáticos cardíacos e de níveis elevados de catecolaminas circulantes. Receptores alfa-adrenérgicos estão presentes nos miócitos cardíacos. O acoplamento do agonista ocorre através da ligação com um nucleotídeo da guanina, proteína estimuladora designada proteína G.

Os transdutores celulares mediados pela ativação dos receptores alfa-adrenérgicos e envolvidos no crescimento celular não estão ainda completamente esclarecidos. A estimulação alfa-adrenérgica da fosfolipase C resulta em divagem seletiva do lípide da membrana plasmática fosfatidilinositol⁴⁻⁵ bifosfato, gerando dois mensageiros intracelulares biologicamente ativos, diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP3)²⁹. O DAG ativa uma proteína quinase C (PKC), Ca⁺⁺ dependente e fosfolípide-dependente, ligada à membrana celular. O aumento da DAG e a ativação da PKC representariam o ponto de partida para determinar os efeitos de crescimento dos estímulos alfa-adrenérgicos no miócito cardíaco. A ativação da PKC induziria à fosforilação de um fator de transcrição, que se ligaria à região reguladora de um gene sensitivo, ativando a RNA polimerase II⁵.

Ativação beta-adrenérgica - A demonstração de que os agonistas beta-adrenérgicos (isoproterenol, adrenalina e noradrenalina) estimulam diretamente (via anabólica) o crescimento cardíaco *in vivo* é mais complexa do que em relação aos agonistas alfa, pelas dificuldades em controlar os efeitos hemodinâmicos e metabólicos, bem como a necrose miocárdica, resultantes da ativação beta. A estimulação dos receptores beta-adrenérgicos aumenta acentuadamente a contratilidade miocárdica, a frequência cardíaca, o acúmulo de AMPc e a glicogenólise. A avaliação do mecanismo de hipertrofia induzida pelo isoproterenol é adicionalmente complicada pela necrose de miócitos cardíacos observada experimentalmente⁵. Este fato sugere que a hipertrofia possa ser secundária ou compensatória à sobrecarga cardíaca aumentada.

A conexão mais evidente entre o estímulo beta-adrenérgico e o metabolismo dos miócitos cardíacos é o

aumento precoce do conteúdo de AMPc, que precede outros eventos. Evidências obtidas de experimentos com preparações de coração isolado apóiam o papel da ativação da adenilato ciclase induzida por tensão e da proteína quinase dependente do AMPc (PKA) na regulação da síntese protéica e formação de ribosomas^{24,30}. Agentes que aumentam o AMPc, sem depletar ATP, aceleram a síntese protéica e a formação de ribosoma. Muitos genes regulados pelo AMPc têm sido isolados e expressos em tecidos responsivos a hormônios ou fatores reguladores e modificações das proteínas de ligação por aumento dos níveis intracelulares de AMPc podem alterar a transcrição³¹.

Fatores hormonais

Angiotensina II - Experimentos diversos indicam que a angiotensina II (AII) pode atuar como fator de crescimento e estimular a hipertrofia cardíaca *in vivo*. O aumento da massa ventricular esquerda ocorre mesmo quando a atividade pressora do peptídeo é bloqueada^{5,32}. De outra parte, os inibidores da ECA, que bloqueiam a formação de AII, podem tanto prevenir como provocar a regressão da hipertrofia miocárdica induzida experimentalmente por sobrecarga de pressão. Estudos clínicos mostraram também que a inibição crônica da ECA promove a regressão da HVE associada à HA³².

As ações cardíacas diretas da AII são mediadas por receptores de membrana, acoplados a nucleotídeos da guanina (proteínas G). A ativação desses receptores desencadeia uma série de vias transdutoras de sinais, incluindo: ativação da fosfolipase C, com hidrólise do fosfatidilinositol-4-5-bisfosfato e formação de IP3 e DAG, ativação da PKC e aumento do conteúdo intracelular de Ca⁺⁺ que ativa uma quinase dependente de Ca⁺⁺ e calmodulina³³⁻³⁵. Ademais, a AII estimula a expressão de proto-oncogenos e a transcrição do DNA e acelera a síntese protéica, que resulta em hipertrofia dos miócitos e também das células musculares lisas vasculares³².

As ações hipertróficas de AII podem ser mediadas pelo hormônio circulante ou produzido localmente⁵. Os genes precursores do sistema renina-angiotensina (SRA) - mRNA angiotensinogênio e mRNA renina - foram detectados em todas as câmaras cardíacas^{35,36}. Como os componentes para um SRA intracardíaco estão presentes, é provável que as ações autócrinas e parácrinas do peptídeo no coração sejam relevantes. Assim, em associação com hipertrofia cardíaca induzida por sobrecarga de pressão, verificou-se regulação superior do mRNA angiotensinogênio ventricular esquerdo, sugerindo que o SRA local possa ser ativado nesse modelo experimental de hipertensão³⁵. Alguns dados sugerem que a AII produz alterações estruturais na cromatina nuclear³⁷. A localização nuclear do peptídeo pode ser similar à da

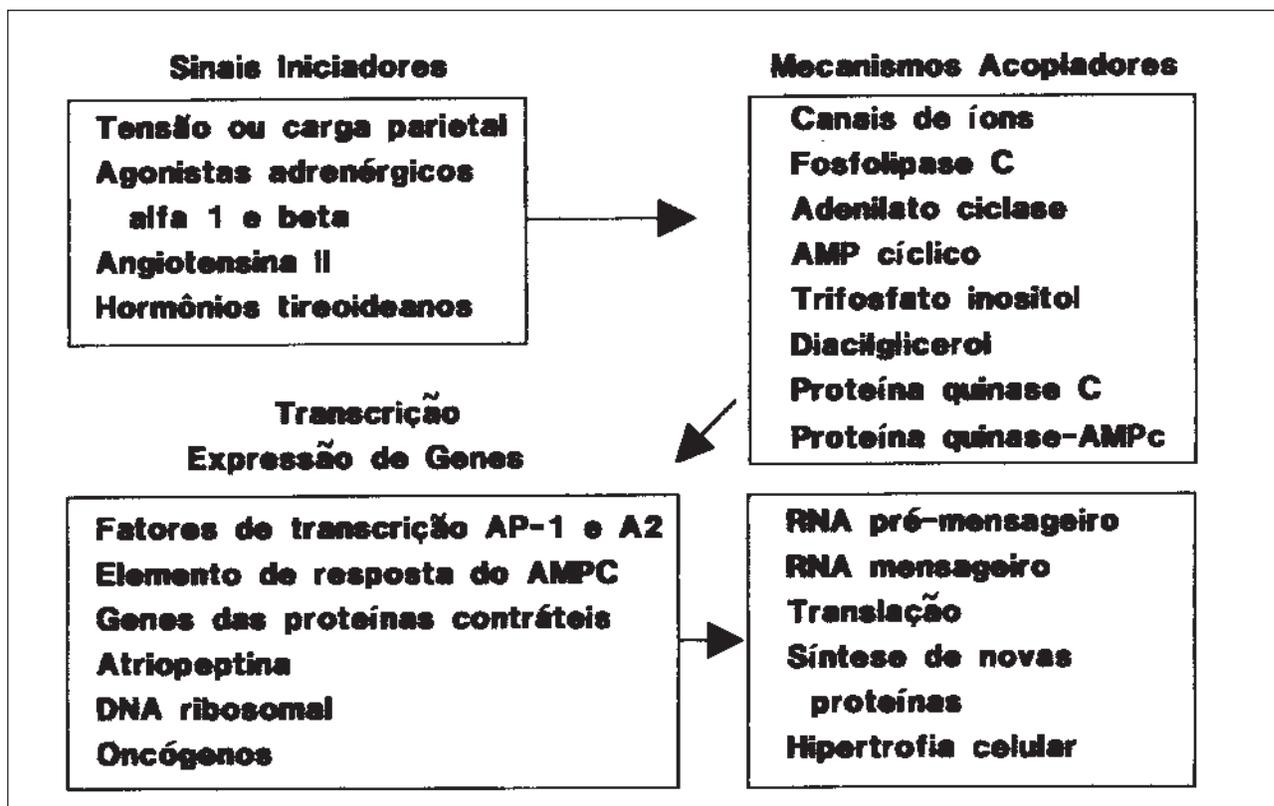


Fig. 3 - Sinais iniciadores, mecanismos acopladores, fatores de transcrição e regulação da expressão de genes, descritos como envolvidos no processo de hipertrofia das células cardíacas. Apud Morgan e Baker⁵, modificado

tiroxina, no sentido de que a internalização do receptor de AII poderia promover interação com sítios reguladores no DNA⁵. O aumento do DAG e a resultante translocação da PKC poderia também contribuir aos efeitos do peptídeo no crescimento dos cardiomiócitos³³. Ademais, a fosforilação das proteínas nucleares pode ser uma das etapas pelas quais a via sinalizadora da PKC regula os efeitos nucleares induzidos pela AII⁵.

Hormônios tireoideanos - Os mecanismos de hipertrofia cardíaca produzidos pela administração de tiroxina incluem efeito direto do hormônio no coração, efeitos indiretos relacionados à estimulação do sistema nervoso simpático, ou alterações das condições de sobrecarga ventricular esquerda. A administração tanto de tiroxina (T4) como de triiodotironina (T3) a animais resulta em desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, independentemente das alterações hemodinâmicas produzidas por esses hormônios³⁹. A hipertrofia induzida pelo T3 e T4 não é inibida pela administração concomitante de beta-bloqueador ou de inibidor de enzima conversora³⁹.

A hipertrofia do coração em animais tratados com hormônios tireoideanos é devida à síntese protéica mais rápida, enquanto a velocidade de degradação protéica permanece inalterada ou diminui ligeiramente. Os índices mais rápidos de síntese protéica dependem em grande parte de capacidade aumentada, refletida em níveis mais elevados de RNA recombinante (rRNA) e mRNA^{40,41}.

Os hormônios tireoideanos parecem agir através de alterações no conteúdo de AMPc e Ca⁺⁺, ou diretamente na transcrição dos genes via receptores nucleares desses hormônios^{42,43}. É provável que os hormônios tireoideanos ativem a transcrição dos genes das proteínas contráteis nos miócitos cardíacos, através da ligação do complexo hormônio-receptor na seqüência específica do DNA nos genes-alvo, induzindo ao crescimento das células musculares cardíacas⁴³.

Regulação transcricional

Proteína quinase C, em presença de concentração elevada de Ca⁺⁺ citoplasmático e ATP, induz à fosforilação de determinadas proteínas ligadas ao DNA com seqüência específica (fatores *trans*)⁴⁴. Os fatores *trans* fosforilados, por sua vez, ligam-se com seqüências de base no DNA (fatores *cis*)⁴⁵. O AMPc e a proteína quinase dependente do AMPc podem também ativar o complexo de regulação transcricional, interagindo com proteínas ligadas ao DNA com seqüência específica³¹.

O processo de transcrição parece ser o principal determinante da expressão de genes e compreende fatores gerais e específicos^{46,47}. O mais provável é que diversas proteínas ligadas ao DNA com seqüência específica - reguladores transcricionais - estejam envolvidas no processo de crescimento da célula, incluindo proteínas co-

dificadas pelos proto-oncôgenos *c-myc*, *c-fos* e *cjun*⁴⁸. O DNA deve ter conformação correta para permitir a ligação recíproca com o complexo protéico regulador transcricional, que contém RNA polimerase II e uma ordem de fatores *trans*^{48,49}. Não está suficientemente esclarecido como essas proteínas sítio-específicas têm acesso ao núcleo, porém a transcrição do DNA pela polimerase II inicia então muitas seqüências de base, removidas da ligação do fator de transcrição regulador. Uma vez transcrito, o RNA pré-mensageiro nuclear é editado em RNA mensageiro "maduro", utilizando hidrólise do ATP, num complexo grande e estruturalmente dinâmico, chamado spliceosoma. O RNA mensageiro maduro é eventualmente transportado ao citoplasma e translado pelo RNA ribossomal e de transferência na seqüência apropriada de aminoácidos para gerar novas proteínas⁵⁰.

Conclusão

Fatores mecânicos (tensão, estiramento) ativam canais iônicos da membrana, com influxo de íons Na⁺, Ca⁺⁺ e H⁺. Agonistas adrenérgicos alfa-1 e beta e angiotensina II (influências tróficas) ativam receptores específicos da membrana e regulam diretamente os canais iônicos. Os agonistas beta estimulam a enzima da membrana adenilato ciclase, induzindo a aumento do conteúdo intracelular de AmPc e da proteína quinase dependente do AMPc (PKA). Agonistas alfa-1 adrenérgicos e angiotensina II ativam as fosfolipases C e A2. A fosfolipase C hidrolisa o fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato em trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ libera Ca⁺⁺ seqüestrado em vesículas do citoplasma, aumentando adicionalmente a concentração celular desses íons. O DAG estimula a proteína quinase C (PKC), que em presença de concentração elevada de Ca⁺⁺ citoplasmático e de ATP induz à fosforilação de proteínas ligadas ao DMmPc e a PKA podem também ativar os complexos de regulação transcricional, interagindo igualmente com proteínas ligadas ao DNA com seqüência específica. Ambos os processos levam à formação do RNA mensageiro, que induz à formação de novas proteínas, resultando em hipertrofia miocárdica (fig. 3).

Referências

1. Perloff JK - Development and regression of increased ventricular mass. Am J Cardiol 1982; 50: 605-11.
2. Grossman W, Jones D, Mc Lannn LP - Wall stress and patterns of hypertrophy. J Clin Invest 1975; 56: 56-64.
3. Grossman W - Cardiac hypertrophy: Useful adaptation or pathologic process? Am J Med 1980; 69: 576-84.
4. Frolich ED - Hemodynamics and other determinants in development of left ventricular hypertrophy. Fed Proc 1983; 42: 2709-15.
5. Morgan HE, Baker KM - Cardiac hypertrophy: Mechanical, neural and endocrine dependence. Circulation 1991; 83: 13-25.
6. Messerli FH - Left ventricular hypertrophy: The hidden hazard-Module 1: Epidemiology. Ludwigshafen, Knoll AG, 1993; p.1-33.
7. Kannel WB - Left ventricular as a risk factor: The Framingham experience. J Hy-

- pertension 1991; 9(suppl 2): S3-S9.
8. Dahlöf B, Cruickshank JM, Danby PR - Left Ventricular Hypertrophy (Pad 1). London: Science Press, 1993; 1-9.
 9. Drayer JI, Gardin J, Brewer DD, Weber MA - Disparate relationship between blood pressure and left ventricular mass in patients with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1987; 2(Pad II): 61-4.
 10. Levy D, Anderson KA, Savage E, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP - Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1988; 108: 7-13.
 11. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, Lakatta FG, Weisfeldt MI - Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977; 56: 273-8.
 12. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB et al - The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study. *Circulation* 1987; 75(Suppl I): 126-33.
 13. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Ventura HD, Dunn FG, Oigman W, Frolich ED - Clinical and haemodynamic determinants of left ventricular dimensions. *Arch Intern Med* 1984; 144: 477-81.
 14. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, Sundgaard-Riise K, Nunes BD, Amodeo C - Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 158-61.
 15. Dunn FG, Oigman W, Sungaard-Riise K et al - Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1348-51.
 16. Messerli FH - Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982; 1: 1165-8.
 17. Schmieder RE, Messerli H, Garavaglia GE, Nunez BD - Dietary salt intake: A involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 951-6.
 18. Francis GS, Me Donald KM, Cohn JN - Neurohumoral activation in preclinical heart failure. Remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993; 87(Suppl IV): 90-6.
 19. Komuro I, Kurabayashi M, Takaku F, Yazaki Y - Expression of cellular oncogenes in the myocardium during the developmental stage and pressure-overloaded hyperplrophy of the rat. *Circ Res* 1988; 62: 1075-9.
 20. Komuro I, Kaida T, Shibazaki Y et al - Stretching cardiac myocytes stimulates protooncogene expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 3595-8.
 21. Cooper G, Kent RL, Mann DL - Load induction of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 11-30.
 22. Pamlley WW, Vikman-Coffelt J - Myocardial hypertrophy, failure and ischemia. In: Chatterjee K et al (ed) - *Cardiology*. New York: London, Gower Medical Publishing, 1991; vol 1: 1.68-1.84.
 23. Moolenaar WH - Effects of growth factors on intracellular pH regulation. *Ann Rev Physiol* 1986; 363-76.
 24. Watson PA, Haneda T, Morgan HE - Effect of higher sortie pressure on ribosome formation and cAMP content in rat heart. *Am J Physiol* 1989; 256: C1257-C61.
 25. Harsdorf RV, Lang RE, Fullerton M, Woodcock EA - Myocardial stretch stimulates phosphatidylinositol turnover. *Cir Res* 1989; 65: 494-501.
 26. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V - Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression procedure by pressure overload *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 339-43.
 27. Labs MM, Morardy F, Swan HJC - Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 1973; 64: 75-8.
 28. Zierhut W, Zimmer HG - Significance of myocardial alfa and bota-adrenergceptors no catecholamine-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1989; 65: 1417-25.
 29. Abdil-Latif AA - Calcium mobilizing receptors, polyphosphoinositides, and the generation of second messengers. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 227-72.
 30. Xenophontos XP, Watson PA, Chua BHL, Haneda T, Morgan E - Increased cAMP content accelerated protein synthesis in rat heart. *Circ Res* 1989; 65: 647-56.
 31. Roesler WJ, Vandenbark GR, Hanson RW - Cyclic AMP and induction of eukaryotic gene transcription. *J Biol* 1988; 263: 9063-6.
 32. Lindpaintner K, Ganten D - The cardiac renin-angiotensin system: An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991; 68: 905-21.
 33. Baker KM, Singer HA - Identification and characterization of guinea pig angiotensin II ventricular and trial receptors: Coupling to inositol phosphate production. *Circ Res* 1988; 62: 896-904.
 34. Baker KM, Singer HA, Aceto JF - Angiotensin II receptor-mediated stimulation of cytosolic free calcium and inositol phosphates in chick myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 578-85.
 35. Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, Aceto Jf - Renin-angiotensin involvement in pressure overload cardiac hypertrophy in rats. *Am H Physiol* 1990; 259: H 324-32.
 36. Dzau VJ, Re RN - Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1989; 75(suppl I): 1 134-6.
 37. Re RN, Libiche RA, Bryan SE - Nuclear-hormone mediated changes in chromatin solubility. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 110: 61-8.
 38. Baker KM, Aceto Jf - Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in check heart cells. *Am J Physiol* 1990; 259: H610-8.
 39. Bedotto JB, Gay RG, Graham SD, Morkin E, Goldman S - Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and B-adrenoceptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 632-6.
 40. Siehl D, Chua BHL, Lautensack-Belser N, Morgan HE - Faster protein and ribosome synthesis in thyroxine-induced hypertrophy of rat heart. *Am J Physiol* 1985; 248: C309-19.
 41. Parmacek MS, Magid NM, Lesch M, Decker RS, Samarel AM - Cardiac protein synthesis and degradation during thyroxine-induced left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol* 1986; 251: C727-36.
 42. Zimmer HG, Peffer H - Metabolic aspects of the development of experimental cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol* 1986; 81(suppl 1): 127-37.
 43. Gustafson TA, Markham BE, Bahl JJ, Morkin E - Thyroid hormone regulates expression of a transfected alfa-myosin heavy-chain fusion gene in fetal heart cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987; 84: 3122-6.
 44. Nishizuka Y - The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implication for cellular regulation. *Nature* 1988; 334: 661-5.
 45. Mitchell PJ, Tjian R - Transcriptional regulation in mammalian cells by sequence-specific DNA binding proteins. *Science* 1989; 24: 371-8.
 46. Ptashne M - How eukaryotic transcriptional activators work. *Nature* 1988; 335: 683-9.
 47. Yakiki Y, Tsuchimochi H, Kurabayashi M, Komuro I - Molecular adaptation to pressure overload in human and rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 21(suppl V): 91-101.
 48. Travers AA - DNA onformation and protein binding. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 427-52.
 49. Sawadogo M, Sentenac A - RNA polymerase P2 (II) and general transcription factors. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 711-54.
 50. Francis GS, McDonald K - Left ventricular hypertrophy: An initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol* 1992; 69: 3G-9G.