

REMODELAMENTO E SEU IMPACTO NA PROGRESSÃO DA DISFUNÇÃO VENTRICULAR

LEONARDO ANTÔNIO MAMEDE ZORNOFF, ANTÔNIO CARLOS CICOGNA,
SERGIO ALBERTO RUPP DE PAIVA, JOEL SPADARO

Departamento de Clínica Médica — Faculdade de Medicina de Botucatu —
Universidade Estadual Paulista — UNESP

Endereço para correspondência: Distrito de Rubião Júnior, s/n — CEP 18618-000 — Botucatu — SP

Define-se remodelação como variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, em resposta a uma determinada injúria. Ao reagir a determinado estímulo, o processo de remodelação vai resultar em deterioração progressiva da capacidade funcional do coração e no conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte súbita. Os mecanismos envolvidos na progressão da disfunção ventricular não estão completamente esclarecidos, mas provavelmente envolvem: hipertrofia, necrose e apoptose do miócito; ativação das metaloproteases e fibrose intersticial; e déficit energético e alterações das proteínas contráteis, do citoesqueleto, da via beta-adrenérgica e do trânsito de cálcio.

Palavras-chave: remodelação, função cardíaca, hipertrofia, insuficiência cardíaca.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;3:371-8)

RSCESP (72594)-1222

INTRODUÇÃO

A remodelação, também conhecida por remodelamento ou remodelagem, pode ser definida como variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, em resposta a uma determinada injúria⁽¹⁻³⁾.

Apesar de o processo de remodelação ocorrer em situações fisiológicas, como, por exemplo, o desenvolvimento normal do coração até a vida adulta, usualmente esse termo descreve alterações cardíacas patológicas que ocorrem como conseqüência de diversos estímulos⁽⁴⁾.

Atualmente, prevalece o conceito de que o processo de remodelação ventricular desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular. Ao reagir a determinada injúria, as alterações genéticas, estruturais e bio-

químicas resultam na deterioração da capacidade funcional do coração, a longo prazo, e no conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte súbita⁽⁴⁻⁶⁾. Nesta revisão, vamos discutir quais os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na deterioração da função ventricular secundária ao processo de remodelação.

HISTÓRIA NATURAL DA REMODELAÇÃO CARDÍACA

O objetivo primário do processo de remodelação ventricular seria o de manter a função cardíaca estável frente a determinada injúria, como, por exemplo, isquemia, inflamação, alterações genéticas, e sobrecarga volumétrica ou de pressão. Um bom exemplo é o que ocorre após o infarto agudo do miocárdio. Simultaneamente à necrose das miofibrilas, há desintegração do

colágeno interfibrilar. A perda desse tecido de sustentação torna a região mais propensa à distensão e, conseqüentemente, mais suscetível a deformações. Assim, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas, com realinhamento dos miócitos na parede infartada. Como conseqüência, há afinamento da região infartada e aumento do raio (dilatação) da cavidade. Essa dilatação ventricular aguda, caracterizada por adelgaçamento e distensão da parede infartada, é denominada de expansão do infarto. Em conseqüência à expansão, o ventrículo infartado pode assumir configuração globalmente arredondada, o que, por sua vez, aumenta a tensão (estresse) parietal ventricular. Devemos considerar que, após o infarto, é comum encontrarmos queda da fração de ejeção e do volume sistólico. Com a dilatação, o coração recebe maior volume e, assim, apesar da queda funcional, pode manter o volume sistólico. Além disso, a dilatação ventricular aguda resultante da expansão aumenta a tensão diastólica (pré-carga) e, desse modo, via mecanismo de Frank-Starling, pode restaurar a função cardíaca, sem aumento da pressão de enchimento ventricular.

Cronicamente, devemos considerar que, em corações normais, tanto a tensão sistólica como a diastólica são máximas na região medial do ventrículo, de valor intermediário na base e de valor mínimo no ápice. Já em corações infartados, conseqüentemente à expansão, o ventrículo perde sua forma elíptica normal, assumindo configuração esférica. Nesse novo formato, há aumento importante da tensão parietal no ápice, de forma a igualá-la aos valores da região medial, embora aqui também ocorra aumento de seus valores. Além dessa redistribuição de forças, verifica-se aumento significativamente maior da tensão parietal na diástole que na sístole. Acredita-se que o aumento desse estresse estimularia a replicação dos sarcômeros, preferencialmente em série. Comumente, em função da interação desses fatores, a relação raio da cavidade/espessura da parede aumenta, caracterizando hipertrofia ventricular do tipo excêntrico⁽²⁻⁴⁾. Assim, essa dilatação ventricular crônica, secundária à hipertrofia excêntrica, seria uma adaptação que permitiria a manutenção da função ventricular, em contraposição ao aumento do estresse parietal⁽²⁻⁴⁾.

Dessa forma, após infarto agudo do miocárdio, o processo de remodelação caracteriza-se,

cl clinicamente, por aumento da cavidade ventricular. Na fase aguda do infarto, a dilatação ventricular é conseqüência do processo de expansão do infarto, enquanto a dilatação cavitária tardia é conseqüência do processo de hipertrofia excêntrica. Inicialmente, haveria manutenção da função ventricular. Cronicamente, entretanto, com a continuidade e/ou com a progressão do processo, ocorreriam diversas alterações genéticas, bioquímicas e estruturais, que resultariam em disfunção ventricular progressiva (Fig. 1).

FATORES DETERMINANTES DA REMODELAÇÃO CARDÍACA

O processo de remodelação ventricular é influenciado por diversos estímulos. Fatores mecânicos (sobrecarga hemodinâmica pressórica ou volumétrica), bioquímicos (angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, fator de crescimento transformador $\beta 1$, fator de crescimento semelhante à insulina 1, óxido nítrico, cálcio, estresse oxidativo) e genéticos (cardiomiopatia hipertrófica e dilatada) podem tanto desencadear como regular a remodelação cardíaca⁽³⁻⁵⁾.

Independentemente do estímulo, uma das características mais marcantes do processo de remodelação é a modificação do padrão de expressão de diversas proteínas, com a re-expressão de genes do período fetal, tais como o peptídeo natriurético atrial, a enzima conversora da angiotensina e as isoformas fetais das proteínas contráteis. As causas e as possíveis vantagens ou desvantagens desse comportamento ainda não estão suficientemente esclarecidas. Aceita-se, entretanto, que a expressão genética fetal seja tanto um marcador como um dos mecanismos propriamente envolvidos na progressão do processo de remodelação cardíaca, até o aparecimento da disfunção ventricular^(7,8).

MECANISMOS DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR NA REMODELAÇÃO

Embora seja amplamente aceito que a remodelação ventricular resulte em deterioração progressiva da função ventricular, os mecanismos responsáveis por esse fenômeno ainda não estão completamente esclarecidos. Os potenciais fatores estão listados na Tabela 1 e serão discutidos a seguir.

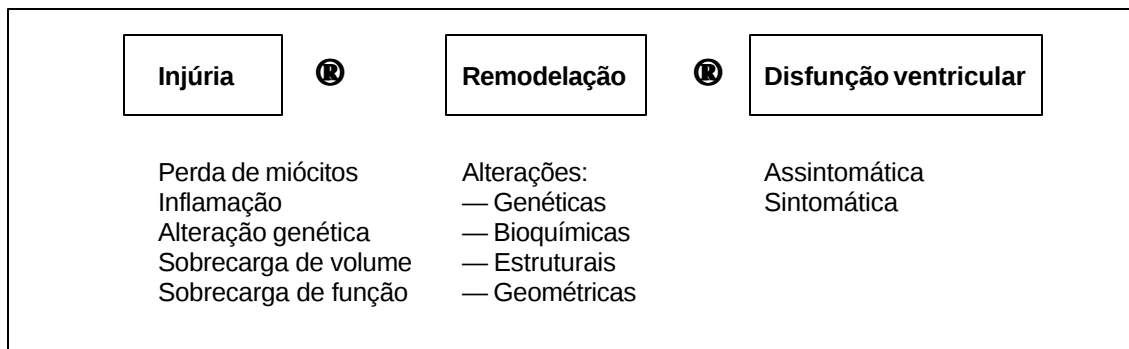


Figura 1. História natural da remodelação ventricular. (Adaptado de Francis.⁽⁷⁾)

Tabela 1. Alterações encontradas na remodelação cardíaca. (Adaptado de Cicogna e colaboradores.⁽⁵⁾)

Sistemas	Alterações
Miócitos	Hipertrofia Necrose Apoptose
Proteínas contráteis	↑ isoforma V3 e ↓ isoforma V1 da cadeia pesada da miosina ↑ forma fetal das cadeias leves da miosina
Trânsito de cálcio	Alterações dos canais de cálcio ↓ calmodulina ↓ SR-Ca ⁺⁺ -ATPase ↓ fosfolambam
Via beta-adrenérgica	↓ receptores β1 ↓ proteína Gs ↑ proteína Gi ↓ atividade da adenil ciclase
Energia	↓ ATP
Matriz extracelular	↑ metaloproteases Fibrose
Citoesqueleto	↑ tubulina ↑ e desorganização da desmina ↓ titina

Morte celular

A perda progressiva de miócitos está presente em vários modelos de remodelação cardíaca

e pode participar da deterioração da função ventricular⁽⁹⁾. Podemos identificar dois mecanismos de morte do miócito: a necrose e a apoptose, ou

morte celular programada, cujas características principais estão listadas na Tabela 2.

A participação dos dois diferentes mecanismos de morte celular na deterioração da função cardíaca vem sendo estudada em diversos modelos. No modelo de ratos espontaneamente hipertensos, foi verificado aumento considerável da apoptose durante a fase de transição de uma forma de remodelação compensada para a fase de insuficiência cardíaca franca⁽⁹⁾. Estudo recente de autópsias em humanos com infarto agudo identificou altos graus de apoptose no tecido não-comprometido na fase crônica do infarto. Em adição, a apoptose foi mais evidente quando foram encontradas evidências de dilatação e de disfunção ventricular, sugerindo participação da apoptose na deterioração tanto morfológica como funcional⁽¹⁰⁾. Por outro lado, no modelo de hamster com cardiomiopatia, a necrose foi o mecanismo predominante de perda de miócitos e progressiva disfunção ventricular, com pequena participação da apoptose⁽¹¹⁾.

Concluindo, embora a morte dos miócitos seja importante, a exata participação ou contribuição dos diferentes mecanismos de morte celular no processo de remodelação e disfunção ventricular ainda é controversa.

Alterações das proteínas contráteis

O processo de remodelação ventricular caracteriza-se por alterações da miosina, uma proteína contrátil composta de um par de cadeias pesadas (α e β) e dois pares de cadeias leves. Dependendo da composição das cadeias, podemos identificar três isoenzimas (V1, V2 e V3) no miocárdio de diferentes espécies. Essas isoenzimas possuem os mesmos pares de cadeias leves, variando apenas em relação à composição das cadeias pesadas ($\alpha\alpha$ nas V1, $\alpha\beta$ nas V2 e $\beta\beta$ nas V3). A capacidade ATPásica da miosina depende de sítios ativos localizados nas

cadeias pesadas, possuindo a fração α a maior capacidade ATPásica. Portanto, a composição das isoenzimas determina a capacidade contrátil do miócito. Durante a remodelação, além de haver predomínio da forma fetal das cadeias leves da miosina, usualmente ocorre aumento da isoforma V3, acompanhado de diminuição da isoforma V1. Esse fenômeno poderia justificar a depressão funcional que acompanha a remodelação⁽⁸⁾.

Fibrose

Os miócitos representam apenas 30% do número total de células miocárdicas, sendo as outras células as musculares lisas dos vasos, as endoteliais e os fibroblastos, entre outras. Circundando e interligando todas essas estruturas está uma complexa e organizada rede de colágeno. As fibras de colágeno encontradas no interstício são predominantemente dos tipos I e III (95% do colágeno total), as quais formam a rede fibrilar em volta dos miócitos e das estruturas vizinhas. As principais funções dessa rede seriam: regular a apoptose, resistir às deformações patológicas, manter o alinhamento das estruturas e regular a distensibilidade cardíaca e a transmissão de força durante o encurtamento da fibra cardíaca. Portanto, o tecido colágeno é um importante modulador tanto da função cardíaca diastólica como da função sistólica^(12,13).

Já está bem documentado que há acúmulo de colágeno (fibrose) em diversas situações patológicas, como, por exemplo, no infarto agudo do miocárdio, na cardiopatia hipertensiva e na cardiopatia dilatada. Nessas condições, a fibrose está associada à deterioração da função ventricular^(12,14). Em adição, em estudo que utilizou pacientes com doença cardíaca hipertensiva, a administração de inibidor de enzima conversora da angiotensina reduziu a quantidade de colágeno miocárdico. Esse efeito foi acompanhado

Tabela 2. Mecanismos de morte celular.

Necrose	Apoptose
Núcleo não degradado	Degradação do núcleo
Aumento do volume celular	Perda do contato com as células vizinhas
Perda da integridade da membrana	Fagocitose dos produtos celulares finais
Processo inflamatório	Pouca inflamação
Perda precoce da estrutura e função	Perda tardia da estrutura e função

de melhora significativa da função diastólica, independentemente da redução da hipertrofia cardíaca⁽¹⁵⁾.

Alterações das metaloproteases

Usualmente, as fibras colágenas são firmemente justapostas, com fortes ligações químicas e resistentes à degradação causada pela maioria das proteases. Algumas enzimas, entretanto, possuem atividade colagenolítica, entre as quais se destacam as metaloproteases. Essas enzimas encontram-se em formas inativas (proenzima latente), podendo ser ativadas por uma série de estímulos, como mecânicos, isquêmicos, angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, fator de necrose tumoral e interleucina 1, entre outros⁽¹⁶⁾.

A quebra da rede de colágeno interfibrilar pode ter inúmeras conseqüências, tanto na arquitetura como na função ventricular. Vários estudos experimentais identificaram clara relação entre a atividade das metaloproteases e o desenvolvimento de disfunção ventricular⁽¹⁷⁾. Assim, em modelo de insuficiência cardíaca causada por taquicardia foi mostrado aumento tempo-dependente da atividade das metaloproteases, o qual foi acompanhado de dilatação ventricular progressiva. Essas alterações precederam a disfunção cardíaca. Em ratos espontaneamente hipertensos, ou submetidos a sobrecarga volumétrica, ou com infarto agudo do miocárdio, o aumento da atividade das metaloproteases também foi acompanhado por dilatação ventricular progressiva^(17, 18). Da mesma forma, a inibição farmacológica das metaloproteases, em animais com infarto ou hipertensão arterial, atenuou o processo de remodelação, com conseqüente preservação funcional⁽¹⁷⁾. Portanto, os dados disponíveis sugerem participação importante das metaloproteases na remodelação e na disfunção ventricular secundária a diversos estímulos.

Alterações da via beta-adrenérgica e do transporte de cálcio

A interação das catecolaminas com seu receptor, seguida da conversão do estímulo extracelular em resposta intracelular, é chamada de via beta-adrenérgica⁽¹⁹⁾. O estímulo extracelular age sobre o receptor (β_1 e β_2), que, mediado por uma proteína reguladora (proteína G), interage com o efetor, ativando ou inibindo a produção de 3'5'monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) e de quinases. Esse segundo mensa-

geiro leva a modificações enzimáticas e iônicas, principalmente no trânsito de cálcio. A atividade da adenil ciclase é modulada por duas proteínas G: a G_s , com capacidade de estimular a ativação da adenil ciclase, e a G_i , capaz de inibir essa ativação. A ativação da proteína G_s e do complexo AMPC/quinase promove aumento do cálcio citosólico, resultando em efeito inotrópico positivo.

O trânsito de cálcio pelo retículo sarcoplasmático é um processo ativo, complexo, que envolve a participação de outros componentes, além da via beta-adrenérgica. Por exemplo, a ativação da calmodulina quinase e a fosforilação da fosfolambam estimulam enzimas (SR- Ca^{++} -ATPase) responsáveis pela maior captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, promovendo melhora do relaxamento^(19, 20). Da mesma forma, canais intracelulares de cálcio regulam a quantidade de cálcio ofertado às proteínas contráteis durante o processo de contração.

Em condições patológicas, em que ocorrem remodelação e disfunção cardíacas, já foram identificadas diversas alterações, tanto na via beta-adrenérgica como no trânsito de cálcio: diminuição da concentração de receptores β_1 , diminuição dos níveis de proteína G_s , diminuição da atividade da adenil ciclase, alterações dos canais intracelulares de cálcio, aumento dos níveis de proteína G_i , diminuição dos níveis de calmodulina quinase, e fosforilação da fosfolambam e da SR- Ca^{++} -ATPase. Portanto, a via beta-adrenérgica e o trânsito de cálcio provavelmente desempenham papel crítico na deterioração da função cardíaca no coração remodelado⁽⁸⁾.

Citoesqueleto

O citoesqueleto é formado por diversas proteínas, que contribuem para a manutenção da geometria, da integridade estrutural e da resistência mecânica dos miócitos cardíacos. Além disso, esse componente desempenha importante papel na transmissão de sinais da membrana celular ao núcleo. Dependendo da estrutura e da função, essas proteínas podem ser divididas em quatro grupos⁽²¹⁾ (Tab. 3).

A tubulina pode ser encontrada na célula cardíaca como microtúbulos perinucleares, região em que as proteínas contráteis são mais raras. A contribuição da tubulina nas características funcionais do coração foi analisada em diversos estudos experimentais. Em gatos cujo coração direito foi submetido a sobrecarga pressórica,

Tabela 3. Principais proteínas do citoesqueleto.

Grupo	Proteínas
Esqueleto sarcomérico	Titina, proteína C, alfa-actina, miomesina
Esqueleto "verdadeiro"	Tubulina, desmina, actina
Proteínas associadas à membrana	Distrofina, espectrina, talina, vinculina
Proteínas do disco intercalado	Desmina, caderinas, cateninas, conexinas

houve aumento da quantidade total de tubulina, acompanhado de disfunção contrátil. A redução dos microtúbulos com colchicina reverteu a disfunção ventricular⁽²¹⁾. Os mesmos resultados foram encontrados em corações esquerdos de cães⁽²²⁾. Essas observações foram interpretadas como se a disfunção contrátil fosse consequência do acúmulo da proteína do citoesqueleto, o que comprometeria a movimentação normal do sarcômero.

Outra proteína é a desmina, que se localiza entre os microtúbulos e os filamentos de actina. Em camundongos transgênicos desprovidos dessa proteína, a desmina mostrou-se essencial para a manutenção da integridade morfológica e funcional da célula cardíaca⁽²¹⁾. Em modelos experimentais de disfunção cardíaca, alguns trabalhos encontraram associação entre o aparecimento de disfunção cardíaca e alterações nas concentrações de desmina. Já em humanos com falência cardíaca, houve aumento da concentração e desorganização dos filamentos de desmina⁽²¹⁾.

As proteínas associadas às membranas (Tab. 3) são responsáveis pela fixação dos sarcômeros e pela estabilização do sistema T, representando, além das integrinas, um componente de conexão entre a matriz extracelular e o conteúdo intracelular. Em corações humanos com disfunção ventricular, foram observados aumentos de diversas proteínas associadas à membrana celular⁽²¹⁾.

O filamento de titina assegura elasticidade ao sarcômero, garantindo, também, a capacidade do sarcômero de restaurar seu comprimento original, após distensão. Como a presença da titina é considerada um pré-requisito para a gênese do sarcômero, a diminuição de seus níveis poderia se acompanhar de diminuição do aparato contrátil. Todas essas alterações foram encontradas em corações humanos com disfunção ventricular⁽²¹⁾.

Portanto, especula-se que as anormalidades do citoesqueleto desempenham papel de destaque na deterioração da função cardíaca no coração remodelado.

Déficit energético

Outro fator responsável pela alteração da função cardíaca é o déficit energético, que resulta do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Já foram identificadas diversas alterações na remodelação, que se manifestam com a diminuição da produção de ATP: alterações funcionais mitocondriais, decréscimo da razão entre a área de superfície dos capilares e o volume das células miocárdicas, aumento da distância para a difusão de oxigênio entre os capilares e as mitocôndrias, redução do tônus dos vasos, diminuição da reserva coronariana e aumento do consumo de oxigênio. Em consequência, todas as proteínas miocárdicas com capacidade ATPásica, como as da cadeia pesada da miosina e as responsáveis pela captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, podem apresentar déficits em suas funções, com deterioração tanto da função cardíaca sistólica como da diastólica⁽⁹⁾.

Hipertrofia e alterações geométricas

Como já discutido anteriormente, um dos principais mecanismos pelos quais o miócito se adapta a um determinado estímulo é o processo de hipertrofia. Usualmente, o padrão existente nas fases avançadas de disfunção ventricular é o do tipo excêntrico, embora a relevância desse achado permaneça indeterminada.

No modelo de ratos submetidos a constrição da aorta, aproximadamente 50% dos animais desenvolveram dilatação ventricular esquerda, acompanhada de sinais de insuficiência cardíaca, como edema pulmonar, enquanto o outro grupo permaneceu com um padrão concêntrico de hipertrofia, sem sinais de edema⁽²³⁾.

O estudo da função contrátil não demonstrou quaisquer diferenças entre os grupos. Os autores concluíram que, apesar de a capacidade intrínseca do músculo na geração de força (função miocárdica) ser igual entre os grupos, os ratos com insuficiência cardíaca apresentavam função da câmara ventricular deprimida, provavelmente por aumento da pós-carga. Desse modo, o próprio processo de remodelação, pelas mudanças geométricas ocorridas, poderia comprometer a função global do coração⁽²³⁾.

CONCLUSÃO

A remodelação cardíaca envolve uma série de alterações morfológicas em resposta a determinado estímulo ou injúria. Inicialmente, esse processo pode ser adaptativo, mas, a longo prazo, uma das consequências da remodelação seria o aparecimento de progressiva disfunção ventricular. Os mecanismos responsáveis pela deterioração funcional não estão completamente esclarecidos, mas podem incluir alterações genéticas, estruturais, bioquímicas e energéticas.

REMODELING AND ITS IMPACT ON PROGRESSIVE VENTRICULAR DYSFUNCTION

LEONARDO ANTÔNIO MAMEDE ZORNOFF, ANTÔNIO CARLOS CICOGNA,
SERGIO ALBERTO RUPP DE PAIVA, JOEL SPADARO

Alterations in ventricular geometry, size, mass, and structure in response to myocardial injury or alterations in loading conditions are called ventricular remodeling. Despite being adaptive, the remodeling process usually results in progressive ventricular dysfunction and clinical presentation of heart failure or sudden death. The mechanisms involved in the process of ventricular dysfunction progression are not completely understood, but probably involve: hypertrophy, necrosis, apoptosis, activation of matrix metalloproteases, interstitial fibrosis, energetic deficit, and alterations on contractile proteins, beta-adrenergic pathway and calcium homeostasis.

Key words: remodeling, cardiac function, hypertrophy, heart failure.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;3:371-8)

RSCESP (72594)-1222

REFERÊNCIAS

1. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985;57: 84-95.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
4. Zornoff LAM, Spadaro J. Remodelação ventricular após infarto agudo do miocárdio: conceitos, fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:453-60.
5. Cicogna AC, Okoshi MP, Okoshi K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000;1:8-16.
6. Gaudron P, Kugler I, Hu K, Bauer W, Eilles C,

- Ertl G. Time course of cardiac structural, functional and electrical changes in asymptomatic patients after myocardial infarction: their inter-relation and prognostic impact. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:33-40.
7. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110:37S-46S.
 8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-62.
 9. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart* 2002;87:480-7.
 10. Baldi A, Abbate A, Bussani R, Patti G, Melfi R, Angelini A, et al. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:165-74.
 11. Ryoke T, Gu Y, Ikeda Y, Martone ME, Oh SS, Jeon E-S, et al. Apoptosis and oncosis in the early progression of left ventricular dysfunction in the cardiomyopathic hamster. *Bas Res Cardiol* 2002;97:65-75.
 12. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38(suppl 3):588-91.
 13. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001;38:1227-32.
 14. Weber KT, Sun Y, Guntaka RV. Rebuilding and remodeling following myocardial infarction: the good, the bad, and the ugly of tissue repair. *Dial Cardiovasc Med* 1999;4:3-19.
 15. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-93.
 16. Cleutjens JPM. The role of matrix metalloproteinases in heart disease. *Cardiovasc Res* 1996;816-21.
 17. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:520-30.
 18. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, Onozawa Y, Yoneda T, Sasayama S. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1384-91.
 19. Barros RA, Okoshi MP, Cicogna AC. Via beta-adrenérgica em corações normais e hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:641-8.
 20. Hasenfus G, Meyer M, Schillinger W, Preus M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. *Basic Res Cardiol* 1997;92:87-93.
 21. Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in the heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:273-8.
 22. Tagawa H, Koide M, Sato H, Zile MR, Carabello BA, Cooper IV G. Cytoskeletal role in the transition from compensated to decompensated hypertrophy during adult canine left ventricular pressure overloading. *Circ Res* 1998;82:751-61.
 23. Norton GR, Woodiwitss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy: the relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:664-71.