

Papel Relativo da Remodelação Geométrica do Ventrículo Esquerdo, Morfológica e Funcional do Miocárdio na Transição da Hipertrofia Compensada para a Falência Cardíaca em Ratos com Estenose Aórtica Supravalvar

Relative Role of Left Ventricular Geometric Remodeling and of Morphological and Functional Myocardial Remodeling in the Transition from Compensated Hypertrophy to Heart Failure in Rats with Supravalvar Aortic Stenosis.

Edson Antonio Bregagnollo*, Marco Aurélio Mestrinel§, Katashi Okoshi*, Fábio Cardoso Carvalho*, Isamara Fernanda Bregagnollo#, Carlos Roberto Padovani+, Antonio Carlos Cicogna*

*Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, §Pós-Graduando: Fisiopatologia em Clínica Médica- UNESP, +Instituto de Biociências-UNESP; # Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) – Botucatu, Marília - SP

Resumo

Objetivo: Avaliar a contribuição relativa da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo (VE) e das alterações morfológicas e funcionais do miocárdio, em ratos com estenose aórtica supravalvar (EAS), na fase de transição da hipertrofia compensada para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Métodos: Vinte e uma semanas após a indução da EAS os ratos foram classificados como controles (GC, n=13), não portadores (GE, n=11) ou portadores de insuficiência cardíaca congestiva (GE-IC, n=12). Todos os grupos foram avaliados com estudo ecocardiográfico, hemodinâmico e morfológico do miocárdio.

Resultados: Vinte e uma semanas após EAS: índice de massa (GE-IC>GE>GC, p<0.05); pressão sistólica: (GE-IC = GE>GC, p<0.05); pressão diastólica: (GE-IC>GE>GC, p<0.05); estresse meridional sistólico e diastólico: (GE-IC>GE>GC, p<0.05); área de secção dos miócitos: (GE-IC>GE>GC, p<0.05) e conteúdo de hidroxiprolina: (GE-IC>GE>GC, p<0.05) do VE. No grupo GE-IC o remodelamento geométrico do VE foi caracterizado por aumento significativo das dimensões e espessura relativa da parede normal (remodelamento excêntrico) enquanto que o grupo GE apresentou remodelamento concêntrico. Os índices de desempenho do VE do grupo GE-IC foram significativamente menores que do grupo GE.

Conclusão: Os grupos GE-IC e GE diferiram primariamente no processo de remodelação geométrica do VE e estrutural do miocárdio que estabeleceu um estado cronicamente compensado no grupo GE e precipitou a ICC no grupo GE-IC na vigência de graus equivalentes de comprometimento da contratilidade. Neste modelo experimental a fase de transição da hipertrofia compensada para a ICC está mais estreitamente relacionada com o remodelamento geométrico adverso do VE e estrutural do miocárdio do que com o grau de comprometimento da contratilidade.

Palavras-chave: remodelação ventricular, disfunção miocárdica, sobrecarga pressórica, insuficiência cardíaca congestiva.

Summary

Objective: To evaluate the relative contribution of left ventricular (LV) geometric remodeling and of morphological and functional myocardial changes in rats with induced supravalvar aortic stenosis (SAS), in the transition from compensated hypertrophy to congestive heart failure (CHF).

Methods: Twenty one weeks after induction of SAS, the rats were classified as controls (CG, n=13), without congestive heart failure (SG, n=11), or with congestive heart failure (SG-HF, n=12). All groups were evaluated with echocardiographic, hemodynamic and morphological study of the myocardium.

Results: Twenty one weeks after SAS: mass index (SG-HF>SG>CG, p<0.05); systolic pressure (SG-HF= SG>CG, p<0.05); diastolic pressure (SG-HF>SG>CG, p<0.05); systolic and diastolic meridional stress (SG-HF>SG>CG, p<0.05); LV myocyte cross-sectional area (SG-HF>SG>CG, p<0.05) and hydroxyproline content (SG-HF>SG>CG, p<0.05). In the SG-HF group, LV geometric remodeling was characterized by a significant increase in dimensions and relative thickness of the normal wall (excentric remodeling), whereas the SG group presented a concentric remodeling. Indexes of LV performance in the SG-HF group were significantly lower than those of the SG group.

Conclusion: The SG-HF and SG groups differed primarily in the LV geometric remodeling and structural myocardial remodeling process, which established a chronically compensated state in the SG group and triggered CHF in the SG-HF group in the presence of equivalent degrees of impaired contractility.

Key words: ventricular remodeling, myocardial dysfunction, pressure overload hypertrophy, congestive heart failure.

Correspondência: Edson Antonio Bregagnollo •

Rua Capitão Andrade 567 - 18601-545 – Botucatu, SP

E-mail: bregagnollogh@ig.com.br

Artigo recebido em 14/01/06; revisado recebido em 8/05/06; Aceito em 14/07/06

Artigo Original

Introdução

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é um síndrome decorrente de várias causas incluindo doença isquêmica coronariana, processos inflamatórios, doenças valvares e hipertensão arterial^{1,2}. Em resposta a uma destas agressões desencadeia-se um processo denominado remodelação ventricular. A remodelação pode ser definida como as alterações no tamanho, geometria, forma, composição e função do coração após a agressão¹⁻⁴. Nas sobrecargas pressóricas este mecanismo inicialmente preserva a função global do coração porém, no decorrer do tempo, as alterações resultantes do remodelamento crônico acarretam disfunção progressiva do ventrículo esquerdo (VE) que culmina com ICC ou morte súbita¹⁻³.

Os fatores responsáveis pela falência do VE incluem: o remodelamento geométrico adverso da cavidade^{2,5,6}, as alterações da composição do miocárdio^{2-4,7}, o comprometimento progressivo da contratilidade⁽⁸⁻¹⁰⁾ ou a combinação destes fatores^{2-4,11}. Vários estudos^{2,5,6} apontam que remodelamento adverso da cavidade é o principal fator contribuinte para falência do coração como bomba. Esta noção é suportada pela observação de que na remodelação pós-infarto com disfunção global do VE, a função contrátil dos cardiomiócitos remanescentes é normal ou discretamente comprometida^{10,12-14}. Outro aspecto relevante nas sobrecargas pressóricas, é o acúmulo anormal de colágeno no interstício e ao redor das arteríolas coronárias. O colágeno é o principal componente da matriz extracelular e seu acúmulo, pela sua altíssima resistência, altera dramaticamente as características físicas do miocárdio e a função ventricular⁷, sendo apontado como fator participante para o desenvolvimento de ICC^{1,2,4,7}. Em relação à contratilidade miocárdica, modelos experimentais de sobrecarga pressórica, estudos que avaliaram animais com e sem ICC evidenciaram resultados discrepantes^{2,5,11,15-19}. Brooks e cols.¹⁹ relataram que a função contrátil dos músculos papilares de ratos espontaneamente hipertensos eram significativamente diferentes nos animais com e sem ICC enquanto que Conrad e cols.⁸, Bing e cols.¹⁷ e Bing e Wigner¹⁸ mostraram que a tensão miocárdica ativa não diferia significativamente nos animais com e sem ICC.

Mais recentemente, o modelo de estenose aórtica supralvar (EAS) tem sido utilizado para promover remodelamento gradual do VE. Neste modelo os mecanismos responsáveis pela falência do coração são complexos e não completamente esclarecidos. O objetivo deste estudo foi analisar a contribuição relativa das modificações da geometria da cavidade do VE, das alterações morfológicas e da contratilidade miocárdica, na fase de transição da hipertrofia compensada para ICC, em ratos com hipertrofia ventricular esquerda induzida por sobrecarga pressórica desencadeada por estenose aórtica supralvar (EAS).

Métodos

Animais e cirurgia de estenose aórtica supralvar - Todo experimento e os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética de Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu. Ratos machos Wistar pesando entre 70 a 80g foram anestesiados com pentobarbital sódico (50

mg/kg- IP) e submetidos à EAS (GEn=55). Para tanto, após esternotomia mediana a aorta ascendente era isolada e um clipe metálico de aço inoxidável, com 0,6 mm de diâmetro interno era colocado na aorta ascendente conforme descrito em estudos anteriores^{16,20-22}. Ratos pareados foram submetidos à cirurgia simulada (GC;n=23). Seis semanas após 10 ratos submetidos à cirurgia simulada grupo (GC₆) e 10 com EAS grupo (GE₆) foram randomizados para avaliações ecocardiográfica, hemodinâmica e morfológica concomitantes. Os restantes acompanhados por mais 15 semanas sendo neste período as mortes registradas. Vinte e uma semanas após EAS os ratos sobreviventes, eram avaliados clinicamente e submetidos a estudo ecocardiográfico, hemodinâmico, morfológico e mecânico dos músculos papilares isolados do VE. O período de 21 semanas foi escolhido porque neste modelo compreende a fase de transição da hipertrofia compensada para falência cardíaca²³.

As alterações geométricas e função global do coração foram avaliadas com ecocardiograma e estudo hemodinâmico. As alterações morfológicas do miocárdio determinando-se o grau de HVE e quantificação do conteúdo acúmulo de colágeno no miocárdio. A contratilidade estudada em preparações de músculos papilares que possibilitam avaliar o estado contrátil independentemente das condições de carga, geometria da cavidade e distúrbios neuro-hormonais²⁰.

Estudo ecocardiográfico - Após anestesia com mistura de Ketamina (50 mg/kg + xylasina 1mg/kg-IM) e tricotomia torácica os animais eram posicionados em decúbito lateral esquerdo. Utilizando-se ecocardiógrafo (Sonos 2000, Hewlett-Packard Medical Systems) equipado com transdutor de 7,5 MHz; eram obtidas imagens bidimensionais do VE, eixo menor, a nível dos músculos papilares e realizados registros (velocidade de transporte do papel =100 mm/s) em modo M imediatamente abaixo da ponta dos folhetos da valva mitral^{21,24}. Os traçados foram calibrados manualmente, pelo mesmo observador e de acordo com metodologia preconizada pela *American Society of Echocardiography*²⁵. As variáveis analisadas foram: frequência cardíaca (FC); diâmetros sistólico (DSVE) e diastólico (DDVE) do VE; espessuras sistólica (ESPP) e diastólica (EDPP) da parede posterior do VE, espessura relativa da parede (EDPP/DDVE); índice de encurtamento do VE ($\Delta D\%$) e a relação entre velocidade máxima do fluxo transmitral precoce e tardio (relação E/A). Para obtenção dos valores de cada variável foi considerada a média aritmética de pelo menos 5 ciclos cardíacos consecutivos.

Estudo hemodinâmico - Vinte quatro horas após a obtenção dos ecocardiogramas os animais eram submetidos a estudo hemodinâmico. Após anestesia, os mesmos eram posicionados em decúbito dorsal e realizada incisão na linha mediana do abdome até o apêndice xifóide, o que possibilitava ver o coração através do diafragma. Sob visão direta, uma agulha hipodérmica (25x9) conectada a transdutor de pressão Stathan P23ID (0-300 mmHg), era introduzida na cavidade do VE através do ápex. A seguir eram registradas a pressão e a primeira derivada temporal da pressão do VE. Como nível de referência zero foi adotado o plano horizontal da linha média do tórax. Os valores das variáveis hemodinâmicas foram obtidos considerando-se a média aritmética de 10 ciclos cardíacos consecutivos sendo 100 mm/s a velocidade

de transporte do papel. A associação entre os dados ecocardiográficos e hemodinâmicos possibilitou o cálculo do estresse meridional sistólico (σ_{ms}) e diastólico (σ_{md}) de acordo com metodologia já validada na literatura²⁶.

Resumidamente, as pressões, as dimensões internas e as espessuras (sistólica e diastólica finais) da parede posterior do VE foram medidas nos traçados ecocardiográficos (modo M) e o σ_{ms} e σ_{md} estimados pela fórmula: $\sigma_m = 0,334 \times PVE \times [DIVE/(1 + EPP/DIVE)]^{26}$ onde PVE, DIVE e EPP correspondem, respectivamente, aos valores da pressão ventricular, dimensões internas e espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da sístole e da diástole para o cálculo dos valores do σ_{ms} e σ_{md} .

Estudo estrutural do miocárdio - Após avaliação hemodinâmica os animais eram sacrificados, o coração rapidamente retirado e os músculos papilares isolados para avaliação mecânica. Os átrios eram extirpados e os ventrículos separados em massa muscular do VE que incluía o septo e parede livre do ventrículo direito sendo os pesos destas estruturas normalizados para o peso corporal dos respectivos animais. As áreas de secção transversa dos miócitos do VE foram medidas utilizando-se programa informatizado de acordo com metodologia já padronizada e descrita em estudo anterior^{21,22}. O conteúdo de colágeno miocárdico estimado pela dosagem da concentração de hidroxiprolina da musculatura do VE de acordo com a técnica de Switzer²⁷ já padronizada em nosso laboratório^{21,22}. Os teores de água dos pulmões e do fígado calculados a partir dos pesos úmidos e secos de fragmentos destes órgãos colocados para dessecação em estufa a 100°C durante 72hs. Neste momento foram identificados os animais sem (GE, n = 11) e com ICC (GE-IC, n = 12). Os critérios utilizados para diagnóstico de ICC foram: taquidispnéia, ascite, derrame pleural e/ou pericárdico, trombo no átrio esquerdo, hipertrofia ventricular direita, aumentando do teor de água nos pulmões e no fígado^{5,8,15}.

Estudo mecânico dos músculos papilares - Após estudo hemodinâmico era realizada toracotomia, os corações rapidamente removidos e colocados em solução Krebs-Henseleit oxigenada à temperatura de 28°C. Os músculos papilares do VE eram dissecados, montados entre dois cliques de aço e colocados verticalmente em câmara de contração contendo solução Krebs-Henseleit (28°C) gaseificada com mistura de oxigênio (95%) e gás carbônico (5%). A composição desta solução era: 118,5 mM NaCl, 4,69 mM KCl, 2,52 mM CaCl₂, 1,16 mM MgSO₄, 1,18 mM KH₂PO₄, 5,50 mM glicose e 25,88 mM NaHCO₃, o que mantinha pH entre 7,40 e 7,45 e PaO₂ entre 450 a 550 mmHg. O clipe inferior conectado a um transdutor de força, Kyowa 120T – 20B por meio de um fio de aço que passava através de selo de mercúrio colocado no fundo da câmara de contração. O clipe superior era conectado a uma alavanca mecânica de magnésio (razão entre os braços 4:1) para ajustar o comprimento muscular. As preparações eram estimuladas 12 vezes por minuto com pulsos de onda quadrada (5ms) com auxílio de eletrodos de platina, em voltagem 10% superior ao limiar para promover resposta mecânica máxima. Os músculos foram mantidos em contrações isotônicas durante 60 min, a seguir colocados em contração isométrica e estirados progressivamente até atingir valor máximo da curva de contração tensão/comprimento

Variáveis	GC ₆ (n=10)	GE ₆ (n=10)
P (g)	382 ± 10	391 ± 11
VE/P (mg/g)	2,38 ± 0,10	3,25 ± 0,24*
VD/P (mg/g)	0,53 ± 0,06	0,55 ± 0,10
ASVE(μm ²)	287 ± 13	389 ± 27*
HPVE (mg/g)	3,58 ± 0,53	3,97 ± 0,60
PSVE(mmHg)	105 ± 8	195 ± 14*
PDFVE (mmHg)	4 ± 1	8 ± 2*
+dP/dt (mmHg/s)	6.326 ± 208	6.476 ± 261
-dP/dt (mmHg/s)	2.985 ± 222	3.107 ± 355
DSVE (mm)	4,80 ± 0,08	4,10 ± 0,10
DDVE (mm)	8,20 ± 0,20	7,83 ± 0,20
ESPP (mm)	2,91 ± 0,10	3,81 ± 0,11*
EDPP (mm)	1,60 ± 0,12	2,32 ± 0,12*
EDPP/DDVE	0,39 ± 0,02	0,60 ± 0,03*
E/A	1,64 ± 0,27	2,05 ± 1,05
σ_{ms} (Kdyn/cm ²)	40,1 ± 3,6	36,8 ± 3,40
σ_{md} (Kdyn/cm ²)	7,10 ± 0,50	7,8 ± 0,40
ΔD (%)	49 ± 5	59 ± 5*
TAP (%)	81 ± 0,90	80 ± 1,1
TAF (%)	68 ± 0,90	67 ± 0,90

P: peso corporal; VE e VD: ventrículos esquerdo e direito; ASVE: área de secção transversa dos miócitos; HPVE: conteúdo de hidroxiprolina da musculatura do VE; PSVE e PDFVE: pressões sistólica e diastólica final do VE; +dP/dt e -dP/dt: primeira derivada temporal positiva e negativa da pressão do VE; DSVE e DDVE: diâmetros sistólico e diastólico finais do VE; ESPP e EDPP: espessuras sistólica e diastólica da parede posterior do VE; 2xEDPP/DDVE: espessura relativa da parede do VE; E/A: relação entre os picos de velocidade precoce e tardia do fluxo diastólico transmitral; σ_{ms} e σ_{md} : estresse meridional sistólico e diastólico do VE; ΔD (%): porcentagem de encurtamento do VE; TAP e TAF: teores de água dos pulmões e do fígado. g: gramas; mg: miligramas; μm²: micras quadradas; mm: milímetros; mmHg: milímetros de mercúrio; Kdyn/cm²: Kilodinas /centímetros quadrados; %: porcentagem; *P < 0,05.

Tabela 1 - Médias ± desvio padrão das variáveis, morfológicas, ecocardiográficas e hemodinâmicas obtidas nos grupos controle (GC₆) e com estenose (GE₆) seis semanas após indução da aórtica supra-avalvar

(L_{máx}), retornando-se à contração isotônica por mais 5 min. Após este período, eram novamente colocados em contração isométrica e o L_{máx} cuidadosamente determinado. Após 15 min, estando as preparações estáveis, as contrações isométricas eram registradas. Os seguintes parâmetros foram determinados: pico de tensão desenvolvida (TD, g/mm²); tensão de repouso (TR, g/mm²), tempo para atingir o pico de tensão (TPT, ms), tempo para tensão desenvolvida decrescer 50% (TR50, ms); taxas máximas de aumento (+dT/dt, g/mm²/s) e redução (-dT/dt, g/m²/s) da TD. Terminado os registros o comprimento muscular em L_{máx} era medido e o músculo pesado. A área de seção transversa (AS, mm²) calculada assumindo geometria cilíndrica e densidade específica 1,0²⁰. Todas as variáveis do estudo mecânico dos músculos papilares

Artigo Original

foram normalizadas para AS.

Análise estatística - Todos os dados são expressos em média $\pm$ desvio – padrão ($X \pm sd$). As comparações estatísticas entre as variáveis dos grupos GC_6 e GE_6 foram realizadas pelo teste “t” de Student para variáveis independentes. A comparação estatística entre as variáveis dos grupos GC, GE e GE-IC foram realizadas por análise de variância para modelo com uma fonte de variação, complementado, quando necessário, com teste de Tukey para todos possíveis pares de médias. Adotou-se como 5% ($p < 0,05$) o nível de significância estatística.

Resultados

A taxa de mortalidade observada neste experimento (48,9%) é semelhante às relatadas em outros estudos^{23,28} e em nosso laboratório²¹. No período compreendido entre 6 e 21 semanas dos 45 animais com EAS 22 morreram (44,4%). Dos 23 sobreviventes, até o final do experimento, 12 (52,2%) apresentaram sinais de ICC, sendo observado taquidispnéia ($n=12$); trombo no átrio esquerdo ($n=9$), derrame pleural ($n=8$); ascite ($n=6$) e derrame pericárdico ($n=5$). No grupo GC não houve mortes nem ICC.

Os valores das variáveis analisadas 6 semanas após EAS encontram-se relacionados na tabela 1. Os valores da PSVE, PDFVE, VE/P, ASVE, ESPP, EDPP, EDPP/DDVE e $\Delta D\%$ do grupo GE_6 foram significativamente maiores enquanto que os valores das variáveis σms , σmd , $+dP/dt$, $-dP/dt$, DSVE, DDVE, relação E/A, VD/P, HPVE, TAP e TAF foram equivalentes aos do grupo GC_6 ($p > 0,05$). Nenhum animal dos grupos GC_6 e GE_6 apresentava sinais de ICC.

Nas tabelas 2 a 4 estão relacionados os valores das variáveis morfológicas ecocardiográficas, hemodinâmicas e do estudo mecânicos dos músculos papilares obtidas no final do experimento. Os animais com EAS apresentaram aumentos significantes dos valores de VE/P, A/P, ASVE e HPVE sendo $GE-IC > GE > GC$ ($p < 0,05$) enquanto que os valores de VD/P, TAP e TAF do GE-IC foram significativamente maiores que dos grupos GC e GE que se equivaleram (tab. 2). Os valores da FC, DSVE, DDVE, relação E/A, σms e σmd dos grupos GE e GE-IC foram $GE-IC > GE > GC$ ($p < 0,05$), os valores da ESPP e

EDPP ($GE = GE-IC > GC$; $p < 0,05$). Os valores da EDPP/DDVE e $\Delta D\%$ ($GC = GE > GE-IC$; $p < 0,05$). Nos grupos GE e GE-IC houve aumentos significantes e equivalentes da PSVE ($GE = GE-IC > GC$; $p < 0,05$), elevação da PDFVE ($GE-IC > GE > GC$; $p < 0,05$) e redução significativa da $+dP/dt$ e $-dP/dt$ ($GC > GE > GE-IC$; $p < 0,05$) (tab. 3). As análises que avaliaram o comportamento mecânico dos músculos papilares durante contrações isométricas evidenciaram, surpreendentemente, o mesmo grau de disfunção contrátil do miocárdio. Os valores da TD, $+dT/dt$, $-dT/dt$ foram ($GC > GE = GE-IC$; $p < 0,05$) e os valores da TR, TPT e TR_{50} ($GE = GE-IC > GC$; $p < 0,05$) (tab. 4).

Discussão

Neste estudo avaliamos a contribuição relativa das alterações da geometria ventricular, da morfologia e do estado contrátil do miocárdio na fase de transição do remodelamento compensado para a ICC em ratos com EAS. As avaliações realizadas 6 semanas após EAS evidenciaram que os animais do grupo GE_6 apresentavam hipertrofia ventricular esquerda (HVE) concêntrica, índices desempenho do VE, índices de contratilidade e relaxamento miocárdico, σms e σmd e HPVE do VE equivalentes aos observados no grupo GC_6 (tab. 1). Em estudos anteriores mostramos que, neste modelo experimental, seis semanas após a indução de EAS a função ventricular esquerda é hiperdinâmica e a contratilidade miocárdica normal^{22,24}. Neste período a melhora do desempenho do VE pode ser atribuída à remodelação concêntrica do VE visto que, nas avaliações constatamos correlação significativa (0,74, $p < 0,05$) entre a $\Delta D\%$ e a espessura relativa da parede ventricular esquerda²⁴. O presente estudo, confirma os resultados anteriores evidenciando que seis semanas após a indução da EAS o aumento da espessura da parede do VE normaliza completamente o estresse parietal sistólico e diastólico. Ficou também evidenciado que os valores da HPVE, relação E/A, $+dP/dt$, $-dP/dt$, VD/P, TAP e TAF se equivaleram nos grupos GC_6 e GE_6 ($p < 0,05$) e que os valores: VE/P, ASVE, EDPP, EDPP/DDV, PSVE, PDFVE do grupo GE_6 foram significativamente maiores que do grupo GC_6 ($p < 0,05$). Em conjunto estes resultados permitem concluir que a HVE

Variáveis	GC (n = 13)	GE (n = 11)	GE-IC (n = 12)
P (g)	460 $\pm$ 57	463 $\pm$ 32	483 $\pm$ 80
VE/P (mg/g)	1,8 $\pm$ 0,1	2,8 $\pm$ 0,3*	3,7 $\pm$ 0,2*+
VD/P (mg/g)	0,50 $\pm$ 0,01	0,55 $\pm$ 0,01	1,11 $\pm$ 0,1*+
A/P (mg/g)	0,02 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,01*+	0,08 $\pm$ 0,01*+
ASVE (μm^2)	338 $\pm$ 25	451 $\pm$ 32*	508 $\pm$ 36*+
HPVE ($\mu g/mg$)	3,65 $\pm$ 0,67	6,64 $\pm$ 0,63*	9,21 $\pm$ 1,38*+
TAP (%)	77 $\pm$ 1	79 $\pm$ 2*	84 $\pm$ 3*+
TAF (%)	65 $\pm$ 4	66 $\pm$ 2	71 $\pm$ 6*+

GC: Grupo de Controle; GE: Grupo Estenose; GE-IC: Grupo Estenose + Insuficiência Cardíaca; P: peso corporal; VE/P, VD/P, A/P: pesos dos ventrículos esquerdo e direito e dos átrios corrigidos para o P; ASVE: área de secção transversa dos miócitos; HPVE: conteúdo de hidroxiprolina do ventrículo esquerdo; TAP e TAF: teor de água dos pulmões e do fígado respectivamente; * $p < 0,05$ vs GC; + $p < 0,05$ vs GE.

Tabela 2 - Médias $\pm$ desvio padrão das variáveis morfológicas obtidas no final do experimento

Variável	GC (n=13)	GE (n=11)	GE-IC (n=12)
Fc (bpm)	282 ± 12	228 ± 20	338 ± 10*+
DSVE (mm)	4,90 ± 0,20	6,81 ± 0,32*	9,42 ± 0,41*+
DDVE (mm)	8,42 ± 0,22	8,9 ± 0,38	14,31 ± 0,42*+
ESPP (mm)	3,01 ± 0,11	3,92 ± 0,21*	3,90 ± 0,24*
EDPP (mm)	1,72 ± 0,11	2,74 ± 0,23*	2,65 ± 0,31*
EDPP/DDVE	0,40 ± 0,02	0,58 ± 0,03*	0,44 ± 0,02+
E/A	1,72 ± 0,33	6,71 ± 2,10*	11,85 ± 1,10*+
ΔD (%)	47 ± 4	44 ± 3	31 ± 4+
σms (Kdyn/cm ²)	36,6 ± 3,10	78,6 ± 4,8*	104,6 ± 7,8*+
σmd (Kyn/cm ²)	6,9 ± 0,4	20,1 ± 1,1*	43,2 ± 3,2*+
PSVE (mmHg)	108 ± 5	199 ± 13*	191 ± 12*+
PDFVE (mmHg)	4 ± 1	10 ± 3*	21 ± 3*+
+dP/dt (mmHg/s)	7846 ± 300	5236 ± 253*	3127 ± 238*+

Fc: frequência cardíaca; DSVE e DDVE: diâmetros sistólico e diastólico finais do VE; ESPP e EDPP: espessuras sistólica e diastólica da parede posterior do VE; EDPP/DDVE: espessura relativa da parede posterior do VE; E/A: relação entre os picos de velocidade precoce (E) e tardio (A) do fluxo transmitral; ΔD%: encurtamento do VE; σms e σmd: estresse meridional sistólico e diastólico na parede do VE; PSVE e PDFVE: pressões sistólica e diastólica final do VE; +dP/dt e -dP/dt: derivadas positiva e negativa da pressão ventricular esquerda. * p<0,05 vs GC; +p<0,05 vs GE.

Tabela 3 - Valores das medidas ecocardiográficas e hemodinâmicas nos grupos controle (GC), estenose aórtica (GE) e estenose aórtica + insuficiência cardíaca congestiva (GE-IC)

Variáveis	GC (n=13)	GE (n=11)	GE-IC (n=12)
TD (g/mm ²)	6,4 ± 0,90	4,95 ± 1,07*	4,48 ± 0,83*
TR (g/mm ²)	0,77 ± 0,35	1,27 ± 0,20*	1,36 ± 0,33*
TPT(ms)	162 ± 15	185 ± 19*	194 ± 25*
TR50 (ms)	165 ± 18	182 ± 33*	184 ± 25*
+ dT/dt (g/mm ² /s)	62 ± 11	42 ± 11*	37 ± 8*
- dT/dt (g/mm ² /s)	45 ± 6	20 ± 7*	21 ± 4*
AS (mm ²)	1,22 ± 0,19	1,28 ± 0,36*	1,36 ± 0,21*

TD e TR: tensão desenvolvida e de repouso; TPT: tempo para atingir o pico de tensão; TR50: tempo para TD decrescer 50% de seu valor máximo; + dT/dt e -dT/dt: taxa de aumento e redução da TD; AS: área de seção transversa dos músculos papilares. * p< 0,05 vs GC.

Tabela 4 - Médias ± desvio padrão das variáveis dos músculos papilares nos grupos controle (GC), estenose aórtica (GE) e estenose aórtica + insuficiência cardíaca congestiva (GE-IC)

concêntrica normalizou o estresse parietal possibilitando função ventricular hiperdinâmica mesmo na vigência de sobrecarga pressórica importante.

No final do experimento, em contraste a hipertrofia concêntrica observada no grupo GE, os ratos do grupo GE-IC apresentaram remodelamento geométrico excêntrico do VE caracterizado por aumento do DSVE, DDVE e redução ESPP/DDVE. Nos animais com EAS, o σms e σmd e ΔD% foram, significantemente maiores (GE-IC>GE>GC;p<0,05) e menores (GC>GE>GE-IC;p<0,05) que os do grupo GC, respectivamente. As alterações morfológicas do miocárdio foram mais acentuadas que nos animais com ICC sendo os valores de VE/P; A/P; VD/P; HPVE e ASVE do grupo GE-IC significantemente maiores quando comparados com o grupo GE. No entanto, as avaliações mecânicas realizadas nas

preparações de músculo isolado evidenciaram o mesmo grau de comprometimento da função contrátil do miocárdio nos grupos GE e GE-IC. Assim, pode-se concluir que os grupos GE e GE-IC diferiram primariamente no processo de remodelação geométrica do VE e morfológica do miocárdio que levaram a um estado cronicamente compensado no grupo GE e a ICC no grupo GE-IC.

Estudo anterior realizado em nosso laboratório evidenciou que ratos sem ICC apresentam sobrecarga pressórica persistente e estável no período compreendido entre 6 e 21 semanas após a indução da EAS^{21,24}. Os resultados deste estudo corroboram os achados anteriores e evidenciam que o mesmo comportamento é extensivo em animais com ICC. A elevada taxa de animais com ICC é semelhante à encontrada anteriormente em nosso laboratório^{21,22} e concordante com

Artigo Original

vários estudos^{5,8,19,28,29}.

Embora a remodelação cardíaca seja um importante mecanismo de compensação nas sobrecargas pressóricas crônicas, habitualmente, no decorrer do tempo, associa-se com ICC e morte¹⁻³. A remodelação cardíaca envolve uma série de alterações estruturais, bioquímicas, moleculares e geométricas do VE tais como: re-expressão de genes fetais que codificam isoformas da miosina; enzimas que regulam o ciclo intracelular do cálcio; desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio miocárdico; induzir à necrose e/ou apoptose dos miócitos e ao acúmulo anormal de colágeno que ocorrem em consequência da estimulação mecânica e/ou direta da ativação diversos fatores neuro-hormonais entre os quais se destacam a angiotensina II, a endotelina, a norepinefrina e a aldosterona^{1-4,6,7,30,31}. Em conjunto estes mecanismos comprometem progressivamente a função global do coração culminando com ICC ou morte súbita^{1-6,30-33}.

Nas sobrecargas pressóricas crônicas os mecanismos precipitantes de ICC incluem as alterações geométricas da cavidade do VE^{5,6,32}, as alterações morfológicas do miocárdio^{1-4,7,33}, o comprometimento da função contrátil do miocárdio^{1,2,8,10,11} ou combinação destes fatores^{2-4,11,33}.

As alterações geométricas tornando a cavidade do VE dilatada e mais esférica, acarretam uma série de desvantagens funcionais entre as quais podemos destacar: aumento do estresse parietal, desajuste da pós-carga, aumento do consumo de oxigênio, hipoperfusão subendocárdica, sobrecarga hemodinâmica sustentada e manutenção da ativação dos estímulos mecânico e neuro-hormonais participantes do processo de remodelação cardíaca^{2-6,33-36}. Com a dilatação ventricular esquerda graus variáveis de regurgitação mitral acontecem adicionando sobrecarga volumétrica ao VE que predispõe a dilatação ventricular adicional^{2,6,33} completando-se um ciclo vicioso.

Neste estudo estes aspectos foram evidenciados. Considerando-se que os valores do DSVE, DDVE, E/A, σ_{ms} , σ_{md} , PDFVE, HPVE, ASVE foram (GE-IC > GE > GC; $p < 0,05$), os valores do $\Delta D\%$ e EDPP/DDVE (GC > GE > GE-IC; $p < 0,05$) e a PSVE (GE=GE-IC > GC; $p < 0,05$) pode-se admitir que o esgotamento da reserva de pré-carga e o desajuste da pós-carga contribuíram de modo efetivo para o desenvolvimento da ICC. Os resultados ecocardiográficos e hemodinâmicos mostraram claramente que estes mecanismos estavam presentes nos animais com EAS sendo significativamente mais acentuados no grupo GE-IC. Assim podemos portanto admitir que este é o mecanismo mais provável que precipitou a instalação da ICC nos animais do grupo GE-IC (tab. 2).

O remodelamento morfológico do miocárdio foi significativamente mais acentuado no grupo GE-IC que no grupo GE (tab. 1). A figura 1 ilustra os aumentos percentuais das variáveis morfológicas dos grupos GE e GE-IC quando comparados ao grupo GC. Corações hipertrofiados e

insuficientes frequentemente exibem aumento significativo da fibrose intersticial e hipertrofia dos miócitos que enrijecem o VE e perturbam, de forma negativa, inicialmente a função diastólica e mais tardiamente a função sistólica^{1,2,7,33}. Vários estudos suportam a idéia de que o remodelamento morfológico do miocárdio, mais acentuado no GE-IC, deve também ter contribuído para o aparecimento de ICC^{2-5,7,32}, adicionalmente às alterações geométricas adversas da cavidade do VE. Neste estudo ficou evidenciado que conteúdo de HPVE, VE/P, ASVE, VD/P e A/P do grupo GE-IC foram significativamente maiores que do grupo GE ($p < 0,05$) mostrando que o grau de remodelação morfológica do miocárdio no grupo GE-IC foi mais agressivo que o do grupo GE (tab. 2). O aumento mais acentuado destas variáveis morfológicas, que ocorre em resposta às sobrecargas mecânicas, exerce efeitos adversos para adaptação do coração às sobrecargas pressóricas, visto que aumentam a rigidez muscular e comprometem a função diastólica e sistólica do VE colaborando para o desenvolvimento de ICC^{1,3,7,33}.

Os estímulos para a remodelação cardíaca incluem fatores mecânicos e bioquímicos que atuam sobre receptores, canais iônicos e integrinas presentes no sarcolema^{1-4,10,33,35,37} resultando em aumento da síntese proteica, re-expressão de genes fetais, necrose e/ou apoptose dos cardiomiócitos, desproporção entre os compartimentos muscular e intersticial do miocárdio, proliferação de fibroblastos e acúmulo colágeno.

Em contraste às diferenças observadas nos índices de desempenho global o coração, morfologia do miocárdio e geometria da cavidade do VE, o grau de comprometimento contratilidade e relaxamento do miocárdio, observado nas preparações de músculos papilares isolados se equivaleram aos grupos GE e GE-IC (tab. 4). Estas preparações refletem, com

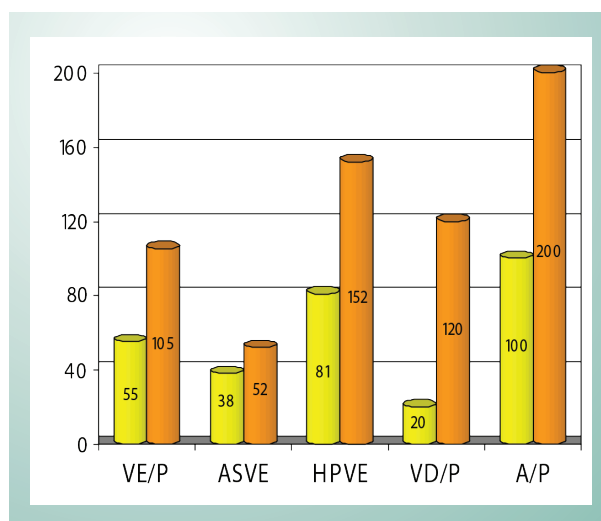


Fig. 1 - Variações percentuais dos parâmetros morfológicos dos grupos estenose (GE) e estenose com insuficiência cardíaca (GE-IC) em relação ao grupo controle (GC).

fidelidade, as propriedades contráteis intrínsecas do miocárdio sem a interferência das alterações geométricas da cavidade do VE, condições de carga, desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio ou flutuações da atividade dos sistemas neuro-hormonais. Além disso, possibilitam normalizar os valores das variáveis mecânicas para a área de secção transversa dos músculos de modo que, músculos de diferentes tamanhos possam ser adequadamente comparados, o que dificilmente pode ser feito em preparações de coração isolado ou *in situ*²⁰. Nossos resultados são concordantes com os relatados por Norton e cols.⁵ e discordantes de outros estudos em ratos com e sem ICC nos quais, a disfunção contrátil do miocárdio foi significativamente mais acentuada nos ratos com ICC^{8,12,19,38}. Norton e cols.⁵ concluíram que a transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca, em ratos submetidos a bandagens da aorta abdominal, era decorrente da remodelação geométrica adversa do VE. Conrad e cols.⁸ mostraram que a tensão desenvolvida e a velocidade de encurtamento de músculos papilares de ratos espontaneamente hipertensos com ICC estavam deprimidos, quando comparadas com as obtidas em ratos sem ICC. Conclusões semelhantes foram relatadas com músculos papilares obtidos de ratos Dahl com ICC³⁸. Morri e cols.¹² sugeriram que a transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos Dahl era devida ao comprometimento da contratilidade miocárdica e da remodelação geométrica anormal do VE. Estes estudos utilizaram como índice de contratilidade miocárdica as relações pressão/volume do VE no fim da sístole. Este índice de contratilidade, tal como a $+dP/dt$, reflete inerentemente, as características do comportamento mecânico da câmara ventricular e não especificamente a contratilidade miocárdica intrínseca^{39,40}. Estudo anterior realizado em nosso laboratório evidenciou que as relações pressão/diâmetro do VE, tal como as pressão/volume são significativamente diferentes durante elevações súbitas e sustentadas da pressão arterial⁴⁰. As preparações de músculos papilares isolados, utilizadas em neste estudo, possibilitam controle eficiente dos fatores determinantes da contratilidade, normalização dos índices para músculos de diferentes dimensões, não sofrem interferências das alterações neuro-hormonais e das características geométricas da cavidade do VE^{20,39-41}. Assim a presença de padrões distintos de remodelação geométrica e condições de carga evidenciadas nos grupos GE e GE-IC torna complexa a caracterização do real grau de comprometimento

da contratilidade miocárdica quando se utiliza estes índices em preparações de coração intacto ou *in situ*. Neste estudo observamos que o grau de comprometimento da função contrátil do miocárdio dos grupos GE e GE-IC foram equivalentes enquanto que os índices de desempenho do VE do grupo GE-IC foram significativamente piores quando comparados ao grupo GE. Encontro semelhante foi relatado por Aurigemma e cols.⁴¹. Deve-se salientar no entanto que diferenças nos modelos experimentais usados para avaliar a fase de transição para ICC nas sobrecargas pressóricas podem, pelo menos em parte, justificar as discrepâncias relatadas. Por exemplo, a disfunção a miocárdica em ratos espontaneamente hipertensos pode ser devida a efeitos combinados da hipertensão e idade^{8,15,17,19}. Na bandagem da aorta abdominal a hipertensão arterial instala-se imediatamente após o procedimento cirúrgico^{5,42-44} enquanto que no modelo de EAS admite-se que a instalação da sobrecarga pressórica é gradativa^{23,28,29} sendo leve no momento do procedimento cirúrgico acentuando-se progressivamente com o crescimento dos animais. Em nosso estudo os ratos são jovens, distintamente daqueles que avaliaram ratos espontaneamente hipertensos. No modelo usado por Norton e cols.⁵ e neste experimento, as taxas de morte foram elevadas e semelhantes, indicando estado de sobrecarga pressórica mais agressiva em animais jovens. Os valores significativamente mais elevados das variáveis VE/P, ASVE, HPVE, VD/P e A/P evidenciam que o processo de remodelação cardíaca está mais ativo sendo também mais adverso nos animais que desenvolveram ICC. Em resumo nossos resultados indicam que na fase de transição hipertrofia compensada para ICC, no modelo experimental de EAS, as alterações da geometria da cavidade, morfológicas do miocárdio e as condições de carga do VE, são mais importantes que o grau de comprometimento da contratilidade miocárdica para a instalação da ICC.

Agradecimentos

Para Gustavo Henrique Bregagnollo pela editoração gráfica e digitação do texto.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001; 110 (Suppl 7A): 375-465.
2. Mann DL. Mechanism and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation*. 1999; 100: 999-1008.
3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-82.

Artigo Original

4. Swynghedauw B. Molecular mechanism of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999; 79: 215-62.
5. Norton GR, Woodiwiss 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.
6. Jacob R, Gülich R. The functional significance of ventricular geometry for transition from hypertrophy to cardiac failure. Does a critical degree of structural dilatation exist? *Basic Res Cardiol.* 1998; 93: 423-9.
7. Janicki JS, Matsubara BB. Myocardial collagen and left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch W, Le Winter M eds. *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1994, p.125-45.
8. Conrad CH, Brooks WW, Robinson KG, Bing OHL. Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure. *Am J Physiol.* 1991; 260: H136-45.
9. Walker CA, Crawford FA Jr., Spinale FG. Myocyte contractile dysfunction with hypertrophy and failure: relevance to cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119: 388-400.
10. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractile centrally involved in heart failure? *Circ Res.* 2003; 92: 350-8.
11. Cohn JN, Francis GS. Cardiac failure: a revised paradigm. *J Cardiol Fail.* 1995; 1: 261-6.
12. Morii I, Kihara Y, Inoko M, Sasayama S. Myocardial contractile efficiency and oxygen cost of contractility are preserved during transition from compensated hypertrophy to failure in rats with salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* 1998; 31: 949-60.
13. Anand IS, Liu D, Chugh SS, Prahaj A, Gupta S, John R, et al. Isolated myocyte contractile function in normal post-infarct remodeled rat heart with systolic dysfunction. *Circulation.* 1997; 96: 3974-84.
14. Gupta S, Prahaj A, Anand IS. Myocyte contractile function is intact in the post-infarct remodeled rat heart despite molecular alterations. *Cardiovasc Res.* 2000; 48: 77-88.
15. Bing OHL, Brooks WW, Robinson KG, Slawsky MT, Hayes JA, Litwin SE, et al. The spontaneously hypertensive rats as a model of transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 383-96.
16. Cicogna AC, Robinson KG, Conrad CH, Singh K, Squire R, Okoshi MP, et al. Direct effects of colchicines on myocardial function. Studies in hypertrophied and failing spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1999; 33: 60-5.
17. Bing OHL, Wiegner AW, Brooks WW, Fishblin MC, Pfeffer JM. Papillary muscle structure-function relations in the aging spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1988; 10: 37-58.
18. Bing OHL, Wiegner AW. Myocardial mechanics in the spontaneously hypertensive rat: changes with age. In: Alpert NR, ed. *Perspectives in cardiovascular research. myocardial hypertrophy and failure.* New York: Raven Press; 1983. p. 281-91.
19. Brooks WW, Bing OHL, Robinson KG, Slawsky MT, Chaletsky DM, Conrad CH. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on myocardial fibrosis and function in hypertrophied and failing myocardium from the spontaneously hypertensive rat. *Circulation.* 1997; 96: 4002-10.
20. Bregagnollo EA, Okoshi K, Bregagnollo IF, Okoshi MP, Padovani C, Cicogna AC. Efeitos da inibição prolongada da enzima de conversão da angiotensina sobre as características morfológicas e funcionais da hipertrofia ventricular esquerda em ratos com sobrecarga pressórica persistente. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (3): 225-32.
21. Ribeiro HB, Okoshi K, Bregagnollo EA, Cicogna AC, Rodrigues MA, Padovani CR. Estudo evolutivo da morfologia e função cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81: 562-8.
22. Feldman AM, Weinberg EO, Ray PE, Lorell BH. Selective changes in cardiac gene expression during compensated hypertrophy and the transition to cardiac decompensation in rats with aortic banding. *Circ Res.* 1993; 73: 184-92.
23. Okoshi MP, Cicogna AC. Avaliação do comportamento mecânico do coração por meio de músculos papilares isolados: análise crítica do método. *Arq Bras Cardiol.* 1994; 62: 357-60.
24. Okoshi K, Ribeiro HB, Okoshi MP, Matsubara BB, Gonçalves G, Barros R. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J.* 2004; 45: 647-56.
25. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman AE. The Committee on M-mode Standardization of the American Society Echocardiography. Recommendations regarding in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978; 58: 1072-83.
26. Douglas PS, Reicke N, Plappert T, Muhammad A, Sutton MGJ. Comparison of echocardiographic for assessment of left ventricular shortening and wall stress. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9: 945-51.
27. Switzer BR. Determination of hydroxyproline in tissue. *J Nutr Biochem.* 1991; 2: 2229-31.
28. Weinberg EO, Schoen FJ, Dorinda BA, George D, Kagaya Y, Douglas PS, Litwin SE. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation.* 1994; 90: 1410-22.
29. Litwin SE, Katz SE, Weinberg EO, Lorell HB, Aurigemma GP, Douglas PS, et al. Serial echocardiographic-doppler assessment of left geometry and function in rats with pressure-overload hypertrophied: chronic angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the transition to heart failure. *Circulation.* 1995; 91: 2642-54.
30. Packer M. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous haemodynamic and neurohormonal mechanisms. *J Intern Med.* 1996; 239: 327-33.
31. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 15-25.
32. Florea VG, Merey VY, Samko AN, Orlova IA, Coats AJ, Belenkov YN. Left ventricular remodeling: common process in patients with different primary myocardial disorders. *Int J Cardiol.* 1999; 68: 281-7.
33. Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction: can the process be prevented? *Int J Cardiol.* 2000; 72: 143-50.
34. Fleetwood G, Boutinet S, Meier M, Woody M. Involvement of the renin-angiotensin-systems in ischemic damage and reperfusion arrhythmias in the isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991; 17: 351-6.
35. Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 838-49.
36. Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, Aceto JF. Renin-Angiotensin system involvement in pressure overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol.* 1990; 259: H324-32.
37. Kingsbury M, Mahnke A, Turner M, Sheridan D. Recovery of coronary function and morphology during regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2002; 55: 83-96.

38. Inoko M, Kihara Y, Morii I, Fujiwara H, Sasayama S. Transition from compensatory hypertrophy to dilated failing lefts ventricles in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol*. 1994; 267: H2471-82.
39. Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K. Physiological determinants of left ventricular pressure-volume relationship. In: Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K, eds. *Cardiac contraction and pressure-volume relationship*. New York: Oxford University Press, 1988. p. 114-9.
40. Bregagnollo EA, Okoshi K, Matsubara BB, Tucci PJF. A elastância sistólica final do ventrículo esquerdo determinada durante elevações transitórias e sustentadas da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 75: 19-25.
41. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 195-202.
42. Bregagnollo EA, Rodrigues MAM, Montenegro MR, Tucci PJF. Evolução temporal de parâmetros estruturais e funcionais da hipertrofia cardíaca desencadeada em ratos Wistar pela constrição da aorta abdominal. *Arq Bras Cardiol*. 1986; 46: 9-17.
43. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1998; 39: 60-76.
44. Boluyt MO, Bing OHL, Lakatta EG. The aging spontaneously hypertensive rats as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J*. 1995; 16: 19-30.



Mandacaru - CE
Luiza Guglielmi

Editor da Seção de fotografias Artísticas: Carlos Vicente Serrano Jr.
Correspondência - InCor • Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP
E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br