

EVOLUÇÃO TEMPORAL DE MEDIDAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DA HIPERTROFIA CARDÍACA DESENCADEADA EM RATOS WISTAR PELA CONSTRIÇÃO DA AORTA ABDOMINAL

EDSON A. BREGAGNOLLO *, MARIA A. MARQUESAN RODRIGUES **, MARIO RUBENS G. MONTENEGRO***, PAULO R. CURI ****, PAULO JOSÉ FERREIRA TUCCI *****.

Em ratos machos jovens da raça Wistar com peso corporal inicial compreendido entre 130-240g, foi avaliada a evolução temporal de medidas estruturais e funcionais da hipertrofia cardíaca dependente de sobrecarga tensional. A hipertensão arterial foi provocada por constrição da aorta (Co Ao) a nível subdiafragmático, acima das artérias renais.

Foram analisados quatro grupos experimentais estudados uma, duas, quatro e seis semanas após a produção da Co Ao. Para cada grupo experimental foi constituído um grupo-controle, que incluía animais submetidos a operação simulada.

Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica foram significativamente mais elevados nos animais dos grupos experimentais. A hipertensão arterial, que se estabelece após Co Ao, manteve-se estável durante todo o período de observação.

Os animais dos grupos experimentais desenvolveram hipertrofia ventricular esquerda importante. O aumento de massa muscular do ventrículo esquerdo foi mais acentuado durante a primeira semana após a Co Ao, seguindo-se crescimento muscular mais discreto até a sexta semana. Resultados comparáveis foram observados quando se analisou o diâmetro das fibras musculares do ventrículo esquerdo.

Verificou-se, também, hipertrofia do ventrículo direito caracterizada pelo aumento significativo do diâmetro das fibras musculares desta câmara já na primeira semana após o estabelecimento da hipertensão arterial. O peso do ventrículo direito elevou-se significativamente a partir da quarta semana após a realização da Co Ao. A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo elevou-se significativamente a partir da quarta semana após a criação da Co Ao. Os valores da dP/dT máx. aumentaram significativamente na primeira semana após a constrição aórtica, seguindo-se redução progressiva de seus valores até o final da análise.

São comentadas possíveis contribuições do inotropismo cardíaco, da pressão arterial e do mecanismo de Frank-Starling para a elevação inicial da dP/dT máx. A redução progressiva dos valores da dP/dT máx., associada com elevação da PDF VE e manutenção dos níveis tensionais, foi considerada como indicativa de progressivo comprometimento da função contrátil do ventrículo esquerdo. O comprometimento da função ventricular esquerda relacionou-se inversamente com o grau de hipertrofia cardíaca.

A hipertrofia cardíaca é a resposta característica do músculo cardíaco às sobrecargas mantidas de trabalho e é considerada como eficiente mecanismo de compensação nas cardiopatias no sentido de pre-

servar o desempenho cardíaco adequado às demandas sistêmicas¹⁻³. O efeito dessa resposta do miocárdio sobre o desempenho mecânico do músculo cardíaco hipertrofiado é assunto controverso. Várias investi-

Os dados apresentados neste trabalho constituem parte de pesquisa agraciada com o Prêmio Miguel Couto de 1985, da Academia Nacional de Medicina.

* Professor-Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu.

** Professor-Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

*** Professor-Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

**** Professor-Adjunto do Departamento de Bioestatística do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola de Botucatu

***** Professor-Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu.

gações²⁻¹⁰ apontam que a hipertrofia miocárdica se associa com depressão da função contrátil do músculo cardíaco. Em outros estudos verifica-se que a contratilidade miocárdica se encontra preservada^{2,3,11} ou aprimorada¹²⁻¹⁶. Considera-se que esses resultados conflitantes dependem de vários fatores, entre os quais destacam-se: a severidade, a natureza, a duração e a rapidez com que se estabelece a sobrecarga cardíaca; a idade, a espécie, o sexo e as condições de saúde dos animais estudados. Desse modo, os dados derivados de um estudo não podem ser aplicados indiscriminadamente a todos os modelos de hipertrofia cardíaca.

Em trabalho anterior¹⁷, padronizamos o modelo de hipertensão arterial promovida pela constrição da aorta abdominal em ratos Wistar. Este estudo tem o objetivo de caracterizar a evolução temporal de medidas morfológicas e funcionais da hipertrofia cardíaca que se estabelece no modelo de hipertensão anteriormente padronizado.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados ratos jovens, machos, da raça Wistar, pesando entre 130 e 240 g. A hipertensão arterial foi provocada pelo método de Beznak¹⁸ com adaptações de Krieger¹⁹, conforme descrito anteriormente¹⁷, sendo a aorta constrição ao diâmetro de agulha hipodérmica com 0,8 mm de diâmetro externo.

Foram estudados quatro grupos experimentais e quatro grupos controles. Nos animais dos grupos experimentais, os efeitos da constrição aórtica foram avaliados uma, duas, quatro e seis semanas após o estabelecimento da sobrecarga cardíaca. Esses grupos foram identificados pelas siglas E1, E2, E4 e E6. Os grupos controles, identificados pelas siglas C1, C2, C4 e C6, incluíam animais submetidos a operação simulada, que foram estudados nos mesmos períodos estabelecidos para os grupos experimentais. Em cada grupo foram estudados dez animais.

Tendo em vista que os animais foram mantidos em observação por períodos diferentes de pós-operatório e que, ao estudá-los, havia interesse que tivessem pesos corpóreos comparáveis, a “bandagem” aórtica foi realizada em ratos de pesos distintos (130-240g), correspondendo os pesos menores aos animais que permaneceram em observação durante período mais prolongado. O artifício de submeter os ratos a estudo sendo os seus pesos corpóreos comparáveis assegura que esse fator não interferiu em nossos resultados.

Para avaliar as características do modelo experimental, foram estudados os seguintes atributos: peso corpóreo no final do experimento (R), pressão diastólica da aorta (PDA); pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE); pressão diastólica final do ventrículo (PDFVE); 1ª derivada temporal da pressão intraventricular esquerda (dP/dT máx.); relação entre o peso úmido dos ventrículos esquerdo

(VEu/R) e direito (VDu/R) e peso corpóreo; diâmetro celular mínimo das fibras musculares do ventrículo esquerdo (DCMVE) e do direito (DCMVD); teor de água da musculatura ventricular esquerda teor H2O-VE) e direita teor H2O-VD); peso úmido (Pu), teor de água (teor H2O-P) e histopatologia dos pulmões; peso úmido (Fu); teor de água (teor H2O F) e histopatologia do fígado.

Durante a realização dos procedimentos cirúrgicos necessários para a produção da constrição aórtica, operação simulada e cateterismo cardíaco, os ratos foram anestesiados com éter sulfúrico e mantidos em respiração espontânea com ar ambiente.

A PDA, PSVE, PDFVE e dP/dT máx. foram obtidos pela cateterização retrógrada da aorta e do ventrículo esquerdo a partir da artéria carótida direita. O sistema monométrico utilizado era composto de: cateter de polietileno PE-50 acoplado a transdutor Statham P23Db através de torneira de três vias. Esse sistema possui capacidade vibratória intrínseca de 124 cps e grau de amortecimento de 0,18. Os registros foram realizados em polígrafo VR-12 Eletronics for Medicine.

Após a manometria, os animais eram sacrificados e o coração retirado, os vasos da base cortados rente a sua origem e os átrios extirpados. A musculatura ventricular foi dividida em parede livre do ventrículo direito e massa muscular do ventrículo esquerdo, que incluía o septo interventricular. O peso úmido das massas musculares era determinado e normalizado para o peso corporal. A seguir, a musculatura era colocada para dessecação durante 72 horas em estufa a 150°C. Esse procedimento possibilitou a determinação dos atributos: VEu/R; VDu/R; teor de H2O-VE e teor de H2O-VD.

Os valores do DCMVE e DCMVD foram obtidos utilizando-se o mesmo procedimento descrito anteriormente¹⁷. Em cada corte histológico do miocárdio, 20 contornos de fibras musculares eram copiados e o diâmetro celular calculado pela média aritmética dos valores obtidos.

Para determinar-se o peso úmido e o teor de água dos pulmões e do fígado esses órgãos eram retirados, pesados e colocados para secagem juntamente com os ventrículos. Complementando essa análise, fragmentos desses órgãos eram fixados em solução de formol a 10% e incluídos em parafina. Os cortes histológicos obtidos, corados pela hematoxilina-eosina, eram analisados em microscópio óptico.

Para a análise estatística dos atributos estudados efetuamos análise de variância para experimento fatorial²⁰, sendo dois os fatores analisados como causa de variação: tipo de procedimento cirúrgico e o tempo decorrido após a intervenção cirúrgica. Quando identificada a interação desses fatores, realizava-se desdobramento da análise de variância, seguida pelo cálculo das diferenças mínimas significativas entre as médias, pelo método de Tukey, de acordo com Snedecor & Cochran²⁰. Estabelecemos como nível de significância 5%.

RESULTADOS

Os valores das médias e dos desvios-padrão de todos os atributos estudados nos animais dos grupos controles e experimentais encontram-se relacionados nas tabelas I e II.

Verificou-se que, no final do experimento, não houve diferenças significativas entre os pesos dos

animais quando se confrontaram os grupos experimentais com seus respectivos controles. Também ficou claro que o teor de água do miocárdio não se alterou durante o período analisado. Isso nos assegura que as diferenças entre os animais desses grupos, no que diz respeito à massa miocárdica e ao diâmetro das fibras musculares, se devem ao acúmulo de massa orgânica.

TABELA I - Valores das médias \pm desvios-padrão das medidas verificadas nos diversos grupos controles e experimentais.

Grupo	R (g)	PDA mmHg	PSVE mmHg	PDFVE mmHg	dP/dT máx. mmHg/s	VEu/R Mg/g	DCMVE μ m	Teor H ₂ O - VE %
C ₁	241 \pm 16	82 \pm 9	123 \pm 11	4,7 \pm 3,4	11587 \pm 2073	2,12 \pm 0,24	13,90 \pm 1,33	77,9 \pm 1,2
C ₂	259 \pm 13	83 \pm 10	116 \pm 7	5,6 \pm 2,9	9908 \pm 804	2,16 \pm 0,12	12,52 \pm 1,35	77,0 \pm 1,9
C ₄	262 \pm 9	89 \pm 4	121 \pm 5	7,3 \pm 3,1	11110 \pm 2254	2,12 \pm 0,15	12,94 \pm 1,38	77,5 \pm 1,0
E ₁	270 \pm 14	83 \pm 8	124 \pm 5	5,2 \pm 3,1	11226 \pm 1669	2,10 \pm 0,15	13,51 \pm 1,45	76,8 \pm 0,9
E ₂	239 \pm 17	120 \pm 16*	187 \pm 20*	7,2 \pm 3,1	16000 \pm 2164*	2,76 \pm 0,36*	17,33 \pm 1,31*	77,7 \pm 0,8
E ₄	242 \pm 12	112 \pm 22*	181 \pm 17*	9,2 \pm 2,9	14679 \pm 2411*	3,08 \pm 0,29*	19,09 \pm 1,68*	77,3 \pm 0,6
E ₆	259 \pm 20	116 \pm 19*	205 \pm 34*	14,5 \pm 6,8*	13223 \pm 2811*	3,23 \pm 0,60*	21,12 \pm 2,01*	77,4 \pm 0,6
	274 \pm 24	119 \pm 25*	195 \pm 36*	12,5 \pm 6,4*	11395 \pm 3194*	3,38 \pm 0,68*	21,50 \pm 1,65*	77,4 \pm 1,8

R: pesos corporais; PDA: pressão diastólica da aorta; PSVE: pressão sistólica do ventrículo esquerdo PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; dP/dT máx.: primeira derivada máxima da pressão intraventricular esquerda; Veu/R: razão entre o peso úmido do ventrículo esquerdo e o peso corporal; DCMVE: diâmetro celular mínimo das fibras musculares do ventrículo esquerdo; teor H₂O - VE: teor da água da musculatura ventricular esquerda; C₁ - C₂ - C₄ - C₆ - E₁ - E₂ - E₄ - E₆: grupos controles (C) e experimentais (E) avaliados, respectivamente, uma, duas, quatro e seis semanas após operação simulada ou de contração aórtica. *Significativamente diferente em relação ao respectivo controle.

TABELA II - Valores das médias \pm desvios-padrão das medidas verificadas nos diversos grupos controles e experimentais.

Grupos	VDu/D (mg/g)	DCMVD (μ m)	Teor H ₂ O - VD (%)	Pu (m)	Teor H ₂ O - P (%)	Fu (g)	Teor H ₂ O - F %
C1	0,75 \pm 0,03	11,23 \pm 1,10	77,3 \pm 1,6	1149 \pm 286	80,1 \pm 1,2	8,86 \pm 1,3	71,8 \pm 1,7
C2	0,74 \pm 0,08	12,16 \pm 0,81	77,8 \pm 1,3	1588 \pm 278	79,8 \pm 1,2	9,04 \pm 0,9	71,2 \pm 0,9
C4	0,74 \pm 0,06	12,22 \pm 1,34	78,4 \pm 1,1	1617 \pm 177	80,5 \pm 1,1	9,47 \pm 1,1	71,2 \pm 1,3
C6	0,70 \pm 0,06	12,45 \pm 1,16	77,2 \pm 1,4	1520 \pm 179	79,7 \pm 0,7	10,56 \pm 1,2	71,8 \pm 1,6
E1	0,82 \pm 0,11	13,40 \pm 1,83*	77,9 \pm 1,4	1484 \pm 289	80,4 \pm 0,9	8,50 \pm 1,2	71,8 \pm 1,6
E2	0,82 \pm 0,09	13,98 \pm 1,69*	78,4 \pm 1,7	1603 \pm 219	80,7 \pm 1,0	9,27 \pm 1,2	71,2 \pm 1,0
E4	0,89 \pm 0,16*	17,19 \pm 2,72*	78,6 \pm 0,7	1706 \pm 607	80,6 \pm 2,0	9,48 \pm 1,3	71,2 \pm 0,9
E6	0,95 \pm 0,17*	16,80 \pm 1,40*	78,4 \pm 1,5	1965 \pm 527*	80,8 \pm 1,7*	9,49 \pm 1,7	70,9 \pm 2,7

VDu/R: razão entre o peso úmido do ventrículo direito e o peso corporal; DCMVD: diâmetro celular mínimo das fibras musculares do ventrículo direito; teor H₂O - VD: teor de água da musculatura ventricular direita Pu: peso úmido dos pulmões; teor H₂O - P: teor de água dos pulmões; Fu: peso úmido do fígado; teor H₂O - F: teor da água do fígado; C1 - C2 - C4 - C6 - E1 - E2 - E4 - E6: grupos controles (C) e experimentais (E) estudados respectivamente uma, duas, quatro e seis semanas após realização de operação simulada ou de contração aórtica. *Significativamente diferente em relação ao respectivo controle.

A análise estatística evidencia que a PDA e a PSVE são significativamente maiores nos animais de todos os grupos experimentais e não variaram ao longo do tempo.

A PDFVE apresentou comportamento distinto nos grupos controle; a PDFVE permaneceu estável nos grupos-controle; a PDFVE permaneceu estável durante todo o experimento. Nos animais dos grupos experimentais, valores significativamente mais elevados foram observados 4 e 6 semanas após a “bandagem” aórtica.

Em relação à dP/dT máx., as análises permitiram verificar que os valores desse atributo permaneceram estáveis nos animais dos grupos-controle. Nos animais dos grupos experimentais observamos aumento significativo da dP/dT máx. na primeira semana, seguido de queda progressiva, até a sexta semana de observação. Houve também correlação

negativa entre a dP/dT máx. com peso do ventrículo esquerdo ($r = -0,56$; fig. 1A) e com DCMVE ($r = -0,49$, fig. 1-B). Não houve correlação significativa entre dP/dT máx. e a PDFVE ($r = -0,30$; fig. 1-C).

Ficou também evidenciado que os valores da relação VEu/R e do DCMVE se mantêm estáveis nos animais dos grupos controles. Diversamente, nos animais dos grupos experimentais, ficou patente a elevação significativa da relação VEu/R já na primeira semana após a contração aórtica e que esse processo se acentua com a manutenção da sobrecarga tensional. Em relação ao DCMVE, verificou-se que aumentos expressivos ocorreram durante as duas primeiras semanas. Entre a segunda e a quarta semana, verificou-se menor crescimento desse atributo e posteriormente os valores do DCMVE não se modificaram. Esse comportamento da relação VEu/R e do DCMVE verificado nos animais dos grupos experimentais caracteriza o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca.

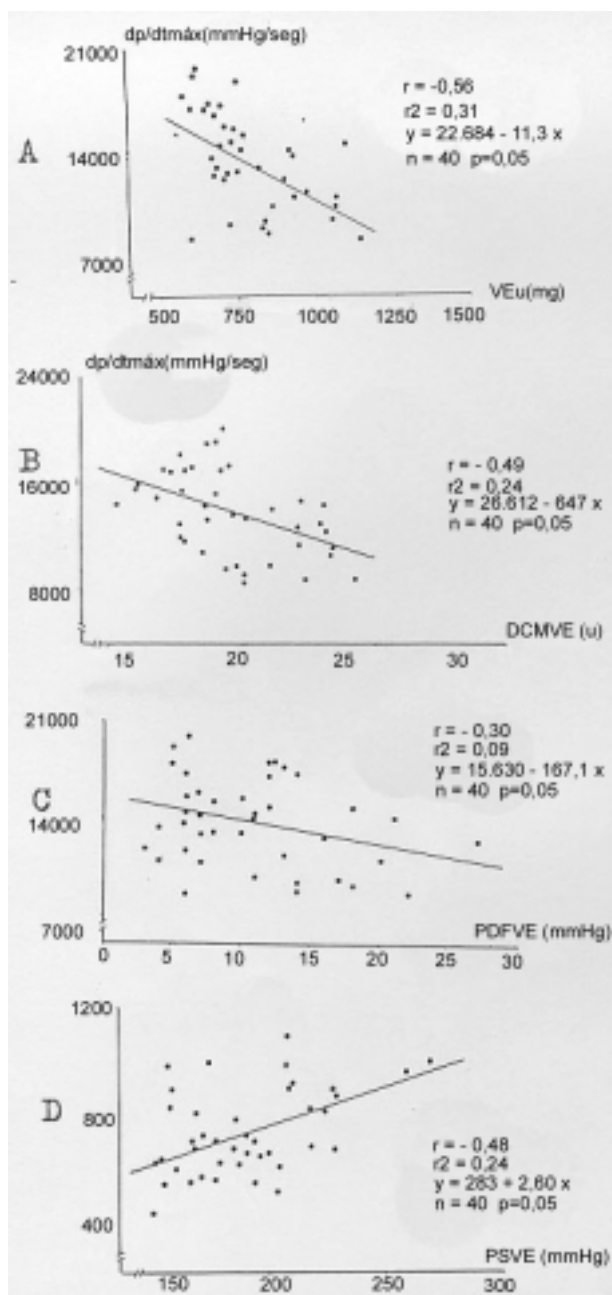


Fig. 1 - Em A, correlação entre os valores do peso úmido do ventrículo esquerdo (VEu) e os da primeira derivada máxima da pressão intraventricular esquerda (dp/dT máx.) verificada nos grupos experimentais. Em B, correlação entre os valores do diâmetro celular mínimo das fibras musculares do ventrículo esquerdo (DCMVE) e os da primeira derivada máxima da pressão intraventricular esquerda (dp/dT máx.) verificada nos grupos experimentais. Em C, correlação entre os valores da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e os da primeira derivada máxima da pressão intraventricular esquerda (dp/dT máx.) verificada nos grupos experimentais. Em D, correlação entre os valores da pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e os do peso úmido do ventrículo esquerdo (VEu) verificada nos animais dos grupos experimentais.

Houve correlação entre a PSVE com a massa ($r = -0,48$; fig. 1-D) e com o diâmetro das fibras musculares do ventrículo esquerdo ($r = 0,33$; fig. 2-A).

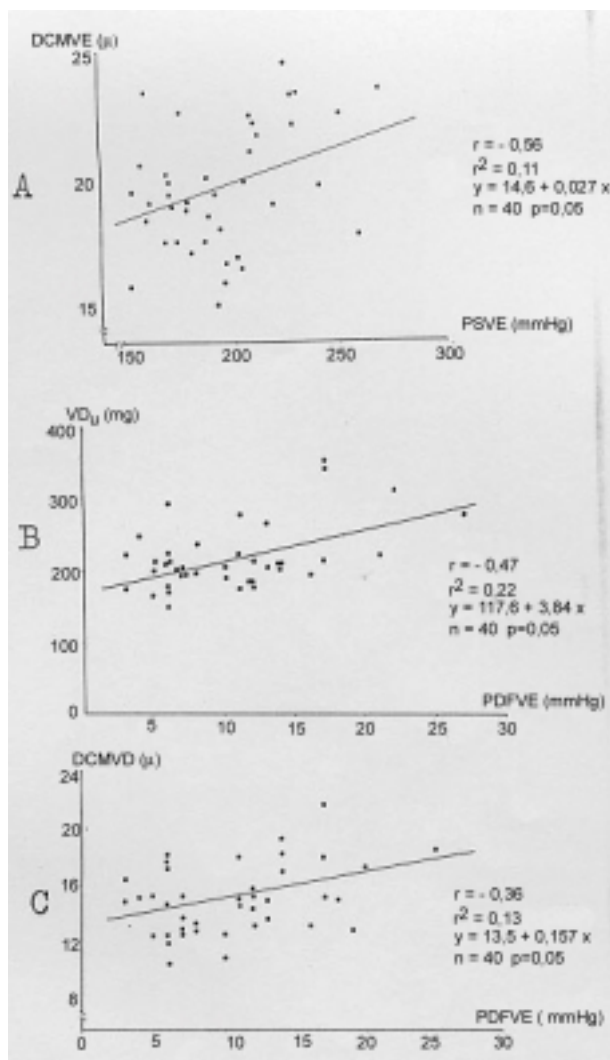


Fig. 2 - Em A, correlação entre os valores da pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e os do diâmetro celular mínimo das fibras musculares do ventrículo esquerdo (DCMVE) verificada nos animais dos grupos experimentais. Em B, correlação entre os valores de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e as do peso úmido do ventrículo direito (VD_u) verificada nos animais dos grupos experimentais. Em C, correlação entre os valores da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e os do diâmetro celular mínimo das fibras musculares do ventrículo direito (DCMVD) verificada nos grupos experimentais.

Nossos resultados também apontam para a existência de hipertrofia miocárdica quando se consideram os dados relacionados com a câmara ventricular direita. Os valores da relação VD_u/R são significativamente maiores nos animais dos grupos experimentais apenas a partir da quarta semana após a produção da constrição aórtica. Entretanto, as análises relacionadas com o DCMVD identificaram cres-

cimento significativo da miofibrila desde a primeira semana após a “bandagem” aórtica, configurando hipertrofia do ventrículo direito que se acentua com o passar do tempo. Houve correlação significativa entre a PDFVE com a massa ($r = 0,47$ fig. 2-B) e com DCMVD ($r = 0,36$, fig. 2-C).

As análises estruturais do fígado e dos pulmões foram caracterizadas com a finalidade de identificar dados indicativos de insuficiência cardíaca. Na análise estatística, não foi evidenciada nenhuma diferença entre os animais dos grupos-controle e experimentais, quando se consideram os dados relacionados com o fígado. A histopatologia desse órgão também não identificou diferenças entre os grupos-controle e experimentais.

No que se refere aos dados relacionados com os pulmões, verificou-se que o Pu e o teor H₂O P são iguais nos animais dos grupos controles e experimentais até a quarta semana de observação. Nos animais do grupo E6, além de aumento significativo do Pu e do teor de H₂O P, o estudo dos cortes histológicos demonstrou presença de hemossiderina nos septos alveolares e macrófagos, compatível com padrão histológico de estase pulmonar.

DISCUSSÃO

O grau de hipertrofia cardíaca que se estabelece no modelo estudado foi avaliado pelos atributos relacionados com a massa ventricular e com o tamanho das fibras musculares. Em relação à massa miocárdica ficou evidenciado que os animais submetidos à constrição aórtica apresentam hipertrofia cardíaca significativa. Comparando o acréscimo de massa cardíaca verificado nos diversos tempos experimentais estudados com aqueles descritos em outros trabalhos, que incluem diversos modelos de hipertrofia cardíaca secundária à sobrecarga tensional em ratos, poderíamos considerar como acentuado o grau de hipertrofia alcançado em nosso estudo ^{4,9,15,21-37}.

Em nossos animais, é aparente que o ganho de massa cardíaca é mais acentuado durante a primeira semana após a constrição aórtica. Nas semanas subseqüentes, embora continue a existir aumento da massa ventricular esquerda, a incorporação de tecido miocárdico parece atenuar-se progressivamente.

Este padrão de evolução de ganho de massa miocárdica é comumente descrito em modelos que promovem sobrecarga tensional abrupta para desencadear hipertrofia cardíaca ^{4,21-24,26,27,30-32,34,35,37-40}.

As informações da literatura sobre a evolução do DCMVE em modelos semelhantes ao estudado são mais escassas. Considerando-se a analogia do significado do DCMVE e da relação VEu/R, as modificações semelhantes apresentadas por esses indicadores de hipertrofia cardíaca permitem supor que o padrão de comportamento do DCMVE, por nós encontrado, expressa a evolução desse atributo no modelo estudado.

As análises por nós efetuadas, que correlacionaram a PSVE com o peso de massa ventricular esquerda e com o DCMVE, embora significativas, não indicaram associação estreita entre as medidas (fig. 1D e 2A). Essa verificação está de acordo com os conceitos vigentes na literatura ⁴¹⁻⁴³. Embora os níveis tensionais sejam considerados como o principal fator determinante do grau de hipertrofia cardíaca que se desenvolve, existem evidências apoiando proposições que outros fatores precisam ser considerados durante o desenvolvimento do processo hipertrófico e que, potencialmente, são capazes de interferir no grau de hipertrofia cardíaca que se estabelece.

Dois fatores neurohumorais são mais comumente considerados como intervenientes na evolução da hipertrofia cardíaca dependente da constrição aórtica: o sistema nervoso autônomo e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. O envolvimento do sistema nervoso autônomo na resposta hipertrófica do miocárdio não se fundamenta apenas nas discrepâncias entre os níveis de pressão e o grau de crescimento miocárdico. Existem vários relatos que implicam a participação da norepinefrina e da epinefrina no processo de hipertrofia cardíaca ⁴¹⁻⁵². A análise da bibliografia conduz à conclusão de que a participação das catecolaminas no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca se deve à atividade beta-adrenérgica. Há referências ^{48,50,51} de que a concentração plasmática da epinefrina permanece elevada e seus níveis apresentam estreita correlação com o grau de hipertrofia cardíaca que se desenvolve em cães submetidos à constrição aórtica.

Womble e col. em 1980 ⁵³ verificaram que a denervação adrenal resulta em regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo mesmo sendo mantida a sobre carga tensional promovida por “bandagem” aórtica. Larson e col. ⁵⁴, estudando a hipertrofia miocárdica desencadeada por sobrecarga tensional e volumétrica, em cães, verificaram correlação positiva entre o grau de crescimento dos ventrículos esquerdo e direito e os níveis plasmáticos da epinefrina. Esses dados apontam para provável participação da epinefrina na modulação da hipertrofia cardíaca. Ostman-Smith ⁵², recentemente, revisou o envolvimento dos nervos simpáticos cardíacos na indução de hipertrofia do miocárdio. Concluiu que há indicações sugestivas de que o aumento da atividade simpática induz ao crescimento das células miocárdicas. Supôs que essa ação é mediada pela atividade beta-adrenérgica da norepinefrina. Acresça-se que existem demonstrações de que a atividade do sistema nervoso simpático se encontra exacerbada em modelos experimentais de hipertensão arterial desencadeada pela constrição aórtica em ratos ⁴⁴.

Existem, também, indicações de que o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode modular a resposta miocárdica secundária à hipertensão arterial. Experimentalmente, verifica-se que drogas hipotensoras que reduzem a renina plasmática são capazes de atenuar o crescimento miocárdico ^{25,29,55}. Em suporte

a essa proposta, há relatos⁵⁶⁻⁵⁸ que verificaram aumento da síntese protéica em tecido miocárdico submetido a ação da angiotensina II. Considera-se ainda a possibilidade de o sistema renina-angiotensina-aldosterona interferir na evolução da hipertrofia cardíaca independentemente dos níveis tensionais por sua ação sobre centros nervosos superiores, sobre terminações nervosas simpáticas e sobre a medula supra-renal^{42,59,60}.

Informações sobre o comportamento do ventrículo direito não estão presentes em todos os trabalhos que analisam este modelo experimental. Em alguns^{23,31,37,39}, as referências são de inexistência de crescimento dessa câmara. Em outros^{24,32,38,61,62}, os padrões descritos para o peso da massa ventricular direita superpõem-se aos verificados neste estudo.

As interpretações para justificar esse achado são várias. Gluck e col.⁶³, Malik e Col.²⁴ e Beznak⁶¹ consideram a hipertrofia do ventrículo direito como dependente do aumento da PDFVE, com conseqüente hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, esses autores não dispunham de comprovação para fundamentar a proposta. As correlações efetuadas entre a PDFVE com a massa e com o DCMVD indicaram a existência de algum grau de associação entre essas variáveis (fig. 2B e 2C).

Zellis e col.^{64,65}, estudando corações de cães submetidos à “bandagem” da artéria pulmonar, verificaram aumento da síntese protéica e de RNA no ventrículo esquerdo. Consideraram que a resposta à sobrecarga de trabalho, no coração, se faz de maneira global e o ventrículo contralateral é submetido a modificações bioquímicas semelhantes às da câmara sobrecarregada. Mason⁶⁶ sugere que o processo de hipertrofia encontrado em câmaras não sobrecarregadas se deve à presença de bandas musculares interconectáveis entre os dois ventrículos.

Além dessas proposições, a participação de fatores neuroumorais no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, também permitem entender que câmaras não sobrecarregadas possam ser envolvidas no processo de hipertrofia cardíaca.

Entre as variáveis analisadas, a PDFVE e a dP/dT máx. são aquelas que possibilitam algumas inferências sobre as características funcionais. Os dados relacionados com os pulmões e com o fígado também auxiliam na compreensão de aspectos da função cardíaca.

As modificações da PDFVE, em situações com paráveis à por nós estudada, são de análise complexa e envolvem diversos fatores.

Tradicionalmente, as elevações da PDFVE, que se estabelecem cronicamente com a evolução das cardiopatias, eram consideradas como indicativas de que estaria ocorrendo dilatação ventricular envolvendo o mecanismo de Frank Starling. Atualmente, há tendência para considerar que as dilatações ventriculares crônicas não incluem os ajustes subcelulares próprios do mecanismo de Frank Starling⁸⁷⁻⁶⁹ mas decorrem de crescimento da fibra com

alongamento do eixo maior^{32,62,70}. Experimentalmente^{15,23,71}, também demonstrou-se que modelos de hipertrofia cardíaca secundária à hipertensão arterial^{15,23,71} não se acompanham de estiramento do sarcômero.

Nos últimos anos, vêm ganhando destaque as modificações da distensibilidade ventricular como causa das alterações da PDFVE. Nas hipertrofias cardíacas secundárias às sobrecargas tensionais, há concordância de que a maior espessura da parede miocárdica reduz a distensibilidade da câmara ventricular^{28,40,72,75}. Existem, também, propostas de que as propriedades intrínsecas do miocárdio se alteram com o processo de hipertrofia desencadeada por sobrecarga tensional^{4,10,40,74,75}.

Não há condições para determinar o mecanismo responsável pela elevação dos valores da PDFVE em nosso experimento, no entanto, a verificação da PDFVE elevada permite entender os sinais sugestivos de estase pulmonar observados na sexta semana após a “bandagem” aórtica.

Levando-se em conta as características do modelo estudado, os fatores que poderiam participar da elevação dos valores da dP/dT máx. seriam: o mecanismo de Frank-Starling, o aumento da pós-carga e as modificações do inotropismo cardíaco.

As informações da literatura apontam que, nesse modelo, não se verifica estiramento do sarcômero^{23,71,76} e, portanto, se nos valermos dessas verificações, concluímos pela inexistência da participação do mecanismo de Frank-Starling nas elevações iniciais dos valores da dP/dT máx.

As relações entre a pós-carga e os valores da dP/dT máx. são controversas. Para a maioria dos autores⁷⁷⁻⁸¹, as variações da pressão arterial acarretam modificações no mesmo sentido da dP/dT máx., sem representar flutuações do inotropismo cardíaco. Isso, por si só, poderia justificar o aumento inicial nos valores desta medida. Para outros^{82,83}, a derivada da pressão ventricular é insensível às oscilações da pressão arterial. Nessas condições, a elevação da dP/dT máx. estaria indicando aprimoramento da capacidade contrátil do miocárdio hipertrofiado. Embora existam referências de que a contratilidade miocárdica possa estar aprimorada nas fases iniciais em modelos experimentais de sobrecarga tensional^{12,16}, as circunstâncias atuais não permitem definir o significado da elevação inicial observada para a dP/dT máx.

A queda progressiva dos valores da dP/dT máx. verificada nos animais dos grupos experimentais após a primeira semana afigura-nos como indicação consistente de depressão da função contrátil. De um lado, não houve modificações da pressão arterial, de outro, a correlação negativa entre a PDFVE e a dP/dT máx. (fig. 1C) exclui que as reduções dessa última se devam à participação do mecanismo de Frank-Starling. Esse padrão de evolução, caracterizado por comprometimento da função contrátil do

miocárdio em modelos de hipertrofia cardíaca, é freqüentemente relatado^{2,9,84-87}.

Numerosas investigações relacionam a depressão da função contrátil do músculo cardíaco hipertrofia do com as características estruturais e com aspectos funcionais da miosina e do retículo sarcoplasmático. Entre as alterações estruturais, destacam-se: o arranjo das fibras musculares da musculatura ventricular e a geometria da câmara ventricular hipertrofia da^{71,85}; o aumento do diâmetro transversal das fibras musculares, com conseqüente redução da densidade capilar e comprometimento das trocas metabólicas^{1-3,88,89}; alterações no esqueleto colágeno do miocárdio^{2,4,9,26,88}; modificações na quantidade relativa entre mitocôndrias e miofibrilas, com aumento desproporcional das últimas^{1,2,15,86}.

Entre as modificações funcionais do miocárdio hipertrofiado, a capacidade ATPásica da miosina^{2,11,85,89} e a captação do íon cálcio pelo sistema retículo sarcoplasmático⁹⁰⁻⁹² são as mais estudadas.

As análises efetuadas, que correlacionaram os valores da dp/dt máx. com o peso do ventrículo esquerdo e com o DCMVE (fig. 1A e 1B), também suportam a idéia de que a depressão da função contrátil guarda relação inversa com o grau de hipertrofia cardíaca que se estabelece após a produção da constrição aórtica.

SUMMARY

The behavior of structural and functional parameters of the myocardium in the cardiac hypertrophy elicited by abdominal aortic constriction of Wistar rats was evaluated one, two, four and six weeks after surgical aortic bandaging. The results verified in experimental groups (n = 10) were compared with the data observed in respective control groups (n = 10).

One week after aortic constriction, cardiac hypertrophy can be characterized by structural parameters: myocardial mass and myocardial fibers diameters. During this period, the values of both variables elevated in the left ventricle; in the right ventricle only the fibers diameters rose. As judged by the evolution of these parameters, there is an accentuation of the hypertrophic process in the period of six weeks.

The analysis of the left ventricular contractile function index (max dp/dt) allows to suggest that: 1) contractile function can be enhanced during the first week; 2) following this period, there are progressive impairment of the left ventricular systolic function; 3) in the sixth week, indicative signals (pulmonary water content and pulmonary histological sections) of heart failure were observed; 4) cardiac hypertrophy can promote reduction of left ventricular distensibility.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Sr. Irineu Dias pela colaboração técnica prestada.

REFERÊNCIAS

- Rabinowitz, M.; Zak, R. - Biochemical and cellular changes in cardiac hypertrophy. *Ann. Rev. Med.* 23: 245, 1972.
- Wikman-Coffelt, J.; Parmley, W.; Mason, D. T. - The cardiac hypertrophy process. Analyses of factors determining pathological Vs. physiological development. *Circ. Res.* 45: 697, 1979.
- Grossman, W. - Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am. J. Med.* 69: 576, 1980.
- Bing, O. H. L.; Matsushita, S.; Fanburg, B. L.; Levine, H. J. - Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy. *Circ. Res.* 28: 234, 1971.
- Skelton, C. L.; Sonnenblick, E. H. - Heterogeneity of contractile function in cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 35 (suppl.II) 83,1974.
- Sasayama, S.; Ross, J. Jr.; Franklin, D.; Bloor, C. M.; Bishop S.; Dillely R. B. - Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ. Res.* 38: 172, 1976.
- Hamrell, B. B.; Alpert, N. R. - The mechanical characteristics of hypertrophied rabbit cardiac muscle in the absence of congestive heart failure. The contractile and series elastic elements. *Circ. Res.* 40: 20, 1977.
- Carey, R. A.; Bove, A. A.; Coulson, R. L.; Spann, J. F. - Recovery of myosina ATPase after relief of pressure-over-load hypertrophy and failure. *Am. J. Physiol.* 234: H711, 1978.
- Pfeffer, M. A.; Pfeffer, J.; Fishbein, M. C.; Fletcher, P. J.; Spadaro, J.; Kloner, R. A.; Braunwald, E. - Myocardial infarct size ventricular function in rats. *Circ. Res.* 44: 503, 1979.
- Jacob, R.; Brenner, B.; Ebrecht, G.; Holubarsch, Ch.; Medugorac, I. - Elastic and contractile properties of the myocardium in experimental cardiac hypertrophy of the rat. Methodological and pathophysiological considerations. *Basic. Res. Cardiol.* 253, 1980.
- Scheuer, J.; Bhan, A. K. - Cardiac contractile proteins -Adenosine triphosphatase activity and physiological function. *Circ. Res.* 45: 1, 1979.
- Kerr, A.; Winterberger, A. R.; Giambattista, M. - Tension developed by papillary muscle from hypertrophied rat hearts. *Circ. Res.* 103: 105, 1961.
- Pool, P. E.; Piggott, W. J.; Seagren, S. C.; Skelton, C. L. - Augmented right ventricular function in systemic hypertension induced hypertrophy. *Cardiovasc. Res.* 10: 124, 1976.
- Sasayama, S.; Franklin, D.; Ross, J. - Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle. *Am. J. Physiol.* 232, H418, 1977.
- Wendt-Gallitelli, M. F.; Ebrecht, G.; Jacob, R. - Morphological alterations and their functional interpretation in the hypertrophied myocardium of Goldblatt hypertensive rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 11: 275, 1979.
- Kissling, G. - Oxygen consumption and substrate uptake of the hypertrophied rat heart in situ. *Basic. Res. Cardiol.* 75:185, 1980.
- Bregagnollo, E. A.; Cicogna, A. C.; Spadaro, J.; Saiki, P. S.; Tucci, P. J. F. - Padronização de um modelo experimental de hipertensão arterial capaz de produzir hipertrofia cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 91, 1981.
- Beznak, M. - The effect of the pituitary and growth hormone on the blood pressure and on the ability of the heart to hypertrophy. *J. Physiol. (London)*, 116, 74, 1952.
- Krieger, E. M. - Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension- *Am. J. Physiol.* 218: 486, 1970.
- Snedecor, G. W.; Cochran, W. G. - *Statistical Methods*, 7. Ed. Ames, Iowa State University Press, 1980.
- Fanburg, B. L.; Posner, B. I. - Ribonucleic acid synthesis in experimental cardiac hypertrophy in rats. I. Characteristion and kinetics of labeling. *Circ. Res.* 23: 123, 1968.
- Nair, K. G.; Cutilltta, A. F.; Zak, R.; Khoide, T.; Rabinowitz, M. - Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 23: 451, 1968.
- Gamble, W. J.; Phornphutkul, C.; Kumar, A. E.; Sanders, G. L.; Manasek, F. J.; Monroe, R. G. - Ventricular performance, coronary flow, and MVO₂ in aortic coarctation hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 224: 877, 1973.
- Malik, A. B.; Shapiro, J. M.; Yanics, J.; Rojas, A.; Geha, A. S. - A simplified method for producing rapid ventricular hypertrophy in rats. *Cardiovasc. Res.* 8: 801, 1974.

25. Sen, S.; Tarazi, R. C.; Khairallah, P. A.; Bumpus, F. M. - Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 35: 775, 1974.
26. Cutilletta, A. F.; Dowell, R. T.; Rudnik, M.; Arcilla, R. A.; Zak, R. - Regression of myocardial hypertrophy. I. Experimental model, changes in heart weight, nucleic acids and collagen. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7: 767, 1975.
27. Jouannot, P.; Hatt, P. Y. - Rat myocardial mechanics during pressure-induced hypertrophy and reversal. *Am. J. Physiol.* 229: 355, 1975.
28. Averill, D. B.; Ferrario, C. M.; Tarazi, R. C.; Sen, S.; Bajbus, R. - Cardiac performance in rats with renal hyper tension. *Circ. Res.* 38: 280, 1976.
29. Sen, S.; Tarazi, R. C.; Bumpus, M. - Biochemical changes associated with development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.* 10: 254, 1976.
30. Cutilletta, A. F.; Rudnik, M.; Arcilla, R. A.; Straube, R. - Effect of prophylactic digitalization on the development of myocardial hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 233: H600, 1977.
31. Lund, D. D.; Twietmeyer, T. A.; Schmid, P. G.; Tomanek, R. J. - Independent changes in cardiac muscle fibers and connective tissue in rats with spontaneous hypertension, aortic constriction and hypoxia. *Cardiovasc. Res.* 13: 39, 1979.
32. Anversa, P.; Olivetti, G.; Melissari, M.; Loud, A. V. - Stereological measurement of cellular and subcellular hypertrophy and hyperplasia in the papillary muscle of adult rat. *Mol. Cell. Cardiol.* 12: 781, 1980.
33. Borchard, F. - Differences between transmitter depletion in human heart hypertrophy and experimental cardiac hypertrophy in Goldblatt rats. *Basic. Res. Cardiol.* 75: 118, 1980.
34. Cutilletta, A. F. - Regression of myocardial hypertrophy II. RNA synthesis and RNA polymerase activity. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12: 827, 1980.
35. Mercadier, J. J.; Lornpré, A. M.; Wisniewsky, C.; Samuel, J. L.; Bercovici, J.; Swynghedauw, B.; Schwartz, K. - Myosin isoenzymic changes in several models of rat cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 49: 525, 1981.
36. Saragoça, M. A.; Rarazi, R. C. - Left ventricular hypertrophy in rats with renovascular hypertension. Alterations in cardiac function and adrenergic responses. *Hypertension*, 3 (suppl II): II. 17, 1981.
37. Hasser, E. M.; Dowell, R. T.; Haithcoat, J. L. - Hemodynamic responses to methoxamine in exercise-conditioned and aorta-constricted rats. *J. Appl. Physiol.* 52: 967, 1982.
38. Beznak, M. - The effect of different degrees of subdiaphragmatic aortic constriction on heart weight and blood pressure of normal and hypophysectomized rats. *Can. J. Biochem. Physiol.* 33: 985, 1955.
39. Lund, D. D.; Tomanek, R. J. - Myocardial morphology in spontaneously hypertensive and aortic-constricted rats. *Am. J. Anat.* 152: 141, 1978.
40. Kammereit, A.; Jacob, R. - Alterations in rat myocardial mechanics under Goldblatt hypertension and experimental aortic stenosis. *Basic. Res. Cardiol.* 74: 389, 1979.
41. Frohlich, E. D.; Tarazi, R. C. - Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am. J. Cardiol.* 44: 959, 1979.
42. Tarazi, R. C.; Sen, S.; Saragoça, M.; Khairallah, P. A. - The multifactorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur. Heart J.* 3 (suppl. A): 103, 1982.
43. Frohlich, E. D. - Hemodynamics and other determinants in development of left ventricular hypertrophy. *Fed. Proc.* 42: 2709, 1983.
44. Fisher, J. E.; Horst, W. D.; Kopin, I. J. - Norepinephrine metabolism in hypertrophied hearts. *Nature (Lond)*, 207: 951, 1965.
45. Henning, M. - Noradrenaline turnover in renal hypertensive rats. *J. harm. Pharmacol.* 21: 61, 1969.
46. Calderera, C. M.; Cesti, A.; Rossoni, C.; Visioli, O. - Polyamines and noradrenaline following myocardial hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 3: 121, 1971.
47. Laks, M. M.; Morady, F.; Swan, H. J. C. - Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest*, 64: 75, 1973.
48. Womble, J. R.; Haddox, M. K.; Russel, D. H. - Epinephrine elevation in plasma. parallels canine cardiac hypertrophy. *Life Sci.* 23: 1951, 1978.
49. Yamort, Y.; Tarazi, R. C.; Ooshima, A. - Effect of β - receptor blocking agents on cardiovascular structural changes in, spontaneous and noradrenaline-induced hypertension in rats. *Clin. Sci.* 59: 457s, 1980.
50. Larson, D. F.; Womble, J. R.; Copeland, J. G.; Russel, D. H. - Epinephrine regulates compensatory right and left ventricular hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 13: 48, 1981.
51. Larson, D. F.; Womble, J. R.; Copeland, J. G.; Huxtable, R. J.; Russel, D. H. - Plasma epinephrine levels predict right ventricular hypertrophy. *Fed. Proc.*, 40: 2892, 1981.
52. Ostman-Smith, I. - Cardiac sympathetic nerves as a final common pathway in the induction of adaptive cardiac hypertrophy. *Clin. Sci.* 61: 265, 1981.
53. Womble, J. R.; Larson, D. F.; Copeland, J. G.; Brown, B. R.; Haddox, M. K.; Russel, D. H. - Adrenal medulla denervation prevents stress-induced epinephrine plasma elevation and cardiac hypertrophy. *Life Sci.* 27: 2417, 1980.
54. Larson, D. F.; Womble, J. R.; Copeland, J. G.; Russel, D. H. - Concurrent left and right ventricular hypertrophy in dog models or right ventricular overload. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 84: 543, 1982.
55. Sen, S.; Tarazi, R. C.; Bumpus, F. M. - Cardiac hypertrophy and hypertensive therapy. *Cardiovasc. Res.* 11: 427, 1977.
56. Robertson, A. L., Jr.; Khairallah, P. A. - Angiotensin 11: Rapid localization in nuclei of smooth and cardiac muscle. *Science*, 172: 1138, 1971.
57. Khairallah, P. A.; Robertson, A. L.; Davila, D. - Effect of angiotensin II on DNA, RNA and protein synthesis. In: Genest, J., Koiw, E.; ed. - Hypertension. New York, Springer-Verlag, 1972. p. 212-20. Apud. Tarazi, R. C.; Sen, S.; Saragoça, M.; Khairallah, P. A. - The multifactorial role of hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur. Heart J.* 3 (suppl A): 103, 1982.
58. Khairallah, P. A.; Sen, S.; Tarazi, R. C. - Angiotensin protein biosynthesis and cardiovascular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 37: 148, 1976.
59. Peach, M. J.; Clim, W. H.; Watts, D. T. - Release of adrenal catecholamines by angiotensin II. *Circ. Res.* 19: 571, 1966.
60. Khairallah, P. A.; Davila, D. - Angiotensin, norepinephrine and the vascular neuroeffector system. In: Symposium on Physiological and Pharmacological and Vascular Neuroeffector Sys. tem, Interlaken, 1969. Proceedings... Basel, Karger, 1971. p. 291. Apud Tarazi, R. C.; Sen, S.; Saragoça, M.; Khairallah, P. A. - The multifactorial role of catecholamine in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur. Heart J.* 3 (suppl. A): 103, 1982.
61. Beznak, M. - The behaviour of the heart and the blood pressure of albino rats under different conditions. *J. Physiol. (Lond.)*, 124: 44, 1954.
62. Anversa, P.; Olivetti, G.; Melissari, M.; Loud, A. V. - Morphometric study of myocardial hypertrophy induced by abdominal aortic stenosis. *Lab. Invest.* 40: 341, 1979.
63. Gluck, L.; Talner, N. S.; Stern, H.; Gardner, T. H. - Experimental cardiac hypertrophy Concentrations of RNA in the ventricle. *Science*, 144: 1244, 1964.
64. Zelis, R.; Wikman-Coffelt, J.; Kamiyama, C. L. P.; Amsterdam, E. A.; Mason, D. T. - Left ventricular RNA and protein synthesis following right ventricular stress. *Circulation*, 45/56 (suppl. II): II65, 1972.
65. Zelis, R.; Wikman-Coffelt, J.; Kamiyama, T. - Acute right ventricular stress as a stimulus of left ventricular RNA and protein synthesis. In: Dhalla, N. S. - Recent Advances In Studies on Cardiac Structure and Metabolism. Myocardial Metabolism. Baltimore University Park Press, 1973. v. 3. p. 625.
66. Mason, D. T. - Regulation of cardiac performance in clinical heart disease. Interactions between contractile state, mechanical abnormalities and ventricular compensatory mechanism. In: Mason, D. T. - Congestive Heart Disease Mechanisms, Evaluation and treatment. New York, Dun Donnelley Publishing, 1976. Cap. 9, p. 111.
67. Laks, M. M.; Morady, F.; Swan, H. J. C. - Canine right and left ventricle cell and sarcomere lengths banding the pulmonary artery. *Circ. Res.* 24: 705, 1970.

68. Ross, J., Jr.; Sonnenblick, E. H.; Taylor, R. R.; Spotnitz, H. M.; Covell, J. W. - Diastolic geometry and sarcomere lengths in the chronically dilated canine left ventricle. *Circ. Res.* 23: 49, 1971.
69. Braunwald, E.; Ross, J., Jr.; Sonnenblick, E. H. - *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart.* 2 ed. Boston, Little Brown, 1976. p. 92.
70. Korecky, B.; Rakusau, K. - Normal and hipertrophic growth of the rat heart: changes in cell dimension and number. *Am. J. Physiol.* 234: H123, 1978.
71. Hun-Lin, L.; Katele, K. V.; Grimm, A. F. - Functional morphology of the pressure-and the volume-hypertrophied rat heart. *Circ. Res.* 41: 830, 1977.
72. Grossman, W.; McLaurin, L. P.; Moos, S. P.; Stefadouros, M.; Young, D. T. - Wall thickness and diastolic properties of the left ventricle. *Circulation*, 49: 129, 1974.
73. Peterson, K. L. Tsuji, J.; Johnson, A.; Didonna, J.; Lewinter, M. - Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 58: 77, 1978.
74. Holubarsch, Ch. - Contracture type and fibrosis type of de creased myocardial distensibility. Different changes in elastic of myocardium in hipoxia and hypertrophy. *Basic. Res. Cardiol.* 75: 244, 1980.
75. Mirsky, I.; Pasipoularides, A. - Elastic properties of normal and hypertrophied cardiac muscle. *Fed. Proc.* 39: 156, 1980.
76. Grimm, A. P.; Kubota, R.; Whiterhorn, W. V. - Properties of myocardium in cardiomegaly. *Circ. Res.* 12: 118, 1963.
77. Sonnenblick, E. H.; Parmley, W. W.; Urschell, C. W.; Brut saert, D. L. - Ventricular functions: evaluation of myocardial contractility in health and diseases. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 12: 449, 1970.
78. Ross, J., Jr.; Sobel, B. E. - Regulation of cardiac contraction. *Ann. Rev. Physiol.* 34: 47, 1972.
79. Escudero, E.; Moreyra, A.; Iveli, C.; Lardan, H.; Cingolan, H. E. - Contractilidad miocárdica: análisis experimental de diversos índices propuestos. *Acta. Physiol. Lat. Am.* 23: 259, 1973.
80. Tucci, P. J. F.; Spadaro, J.; Cicogna, A. C. - Estudos em contratilidade miocárdica. - I. Importância das variações da atividade do sistema nervoso autônomo no comportamento da dP/dT do ventrículo esquerdo, quando a pressão arterial é elevada. *Arq. Bras. Cardiol.* 27: 637, 1974.
81. Spadaro, J. Cicogna, A. C.; Tucci, P. J. F. - Estudos em contratilidade miocárdica. II. Influência da elevação da pressão arterial sobre a dP/dT máx., em cães com atividade autonômica inibida pela reserpina e atropina. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 175, 1975.
82. Barnes, G. E.; Bishop, V. S.; Horwitz, L. D.; Kaspar, R. L. - The maximum derivatives of left ventricular pressure and a transverse internal diameter as a indices of the inotropic state of the left ventricle in concious dogs. *J. Physiol. (Lon don)*, 235: 571, 1973.
83. Elzinga, G.; Noble, M. I. H.; Stubbs, J. - The effect of an increase in aortic pressure upon the inotropic state of cat and dog left ventricles. *J. Physiol. (London)*, 273: 597, 1977.
84. Meerson, F. Z. - Insufficiency of hypertrophied heart. *Basic. Res. Cardiol.* 71: 343, 1976.
85. Meerson, F. Z.; Breger, A. M. - The common mechanism of the heart's adaptation and deadaptation: hypertrophy and atrophy of the heart muscle. *Basic. Res. Cardiol.* 72: 228, 1977.
86. Breisch, E. A. Bove, A. A.; Phillips, S. J. - Myocardial morphometrics in pressure overload left ventricular hyper trophy and regression. *Cardiovasc. Res.* 14: 161, 1980.
87. Wikman-Coffelt, J.; Laks, M. M.; Riemenschneider, T. H.; Mason, D. T. - Mechanism of physiologic versus pathologic ventricular process: Enhanced or depressed myosin ATPase activity and contractility governed by type, degree and duration of inciting stress *Basic. Res. Cardiol.* 75: 149, 1980.
88. Pearlman, E. S.; Weber, K. T.; Janicki, J. S. - Quantitative histology of the hypertrophied human heart. *Fed. Proc.* 40: 2042, 1981.
89. Breisch, E. A.; Houser, S. R.; Carey, R. T.; Spann, J. F.; Bove, A. A. - Myocardial blood flow and capillary density in chronic pressure overload of the feline left ventricle. *Cardiovasc. Res.* 14: 469, 1980.
90. Limas, C. J.; Cohn, J. N. - Defective calcium transport by cardiac sarcoplasmatic reticulum, in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 40 (suppl. I): 62, 1977.
91. Limas, C. J.; Spier, S. S.; Kahlon, J. - Enhanced calcium transport by sarcoplasmic reticulum in mild cardiac hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12: 1103, 1980.
92. Malhotra, A.; Penpargkul, S.; Schaible, T.; Scheuer, J. -Contractile proteins and sarcoplasmic reticulum. in physiologic cardiac hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 241: H263, 1981.