

# Aspectos ultra-estruturais da fibra muscular cardíaca de ratas albinas durante o ciclo gravídico-puerperal

A.W. LIBERATORI FILHO, C.D. LOPES, M. J. SIMÕES, O.A. MORA, A.C.C. CARVALHO, A.C. LOPES

Disciplina de Clínica Médica; Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina e Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

**RESUMO – OBJETIVO.** No presente estudo avaliamos, por intermédio da microscopia eletrônica de transmissão, a morfologia dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de ratas albinas no decorrer do ciclo gravídico-puerperal.

**MÉTODOS.** Obtida a prenhez, 77 ratas foram divididas ao acaso em dois grupos denominados, respectivamente, de: gestação (G) e puerpério (P). Os animais pertencentes ao grupo gestação foram ainda subdivididos em quatro subgrupos, de acordo com a idade gestacional; 1º (G-A), 7º (G-B), 14º (G-C) e 21º (G-D) dias de prenhez. O grupo definido como puerpério foi também subdividido em três subgrupos; 7º (P-A), 14º (P-B) e 21º (P-C) dias de puerpério. Findo o período estabelecido para cada subgrupo, os animais foram sacrificados, sendo coletados fragmentos do terço médio do ventrículo esquerdo, os quais após processamento apropriado, permitiram observação adequada à microscopia eletrônica de transmissão.

**RESULTADOS.** Os resultados obtidos demonstraram

**hipertrofia gradativos dos cardiomiócitos no decorrer da prenhez (aumento das miofibrilas, que ao final da gestação apresentaram-se entremeadas de numerosas mitocôndrias). As paredes dos capilares sanguíneos, progressivamente, tornaram-se mais delgadas, com aumento das vesículas de pinocitose no interior das células endoteliais. Revelou ainda, acentuadas dobras do sarcolema em nível dos túbulos T (túneis capilares). No grupo puerpério, notamos gradativa regressão nessas alterações, com retorno às características pré-gestacionais. Os achados demonstram a ocorrência de hipertrofia no decorrer da gestação.**

**CONCLUSÃO.** Durante a prenhez há hipertrofia em cardiomiócito do ventrículo esquerdo com regressão durante o puerpério.

**UNITERMOS:** Coração. Gravidez. Hipertrofia ventricular esquerda. Adaptação fisiológica. Ultra-estrutura. Cardiomiócito.

## INTRODUÇÃO

No decorrer do ciclo gravídico-puerperal ocorrem profundas alterações hormonais, metabólicas, funcionais e anatômicas em todo o organismo materno, resultando em um desvio fisiológico adaptativo de duração determinada, cuja principal finalidade é preservar as demandas sistêmicas necessárias ao adequado crescimento e desenvolvimento do conceito. Durante o transcurso da gestação, especificamente no sistema circulatório, ocorrem marcantes alterações no volume sanguíneo e na resistência vascular sistêmica, nitidamente observadas nos primeiro e segundo trimestres da gestação. O conhecimento dos mecanismos que regem essas alterações hemodinâmicas adaptativas do sistema cardiovascular materno durante o ciclo gravídico-puerperal ainda é tema controverso na literatura, provavelmente por causa da pluralidade de resultados oriundos de diferentes técnicas de investigação.

No que se refere ao tamanho, forma e posição do coração no ciclo gravídico-puerperal, os autores, em geral, concordam que a área cardíaca aumenta du-

rante a gestação. Discutem, no entanto, se o fato deve-se à hipertrofia do músculo cardíaco ou somente ocorre em consequência das alterações de posição e forma do coração, causadas pelas modificações estáticas e dinâmicas da caixa torácica, determinadas pelo crescimento progressivo do útero gravídico.

As observações vêm de longa data. Em 1857, \*<sup>1</sup>Larcher formulou a hipótese da hipertrofia do ventrículo esquerdo durante a gestação normal. Esse ponto de vista permaneceu até que \*<sup>2</sup>Müller e \*<sup>3</sup>Drysel, respectivamente, em 1883 e 1891, concluíram que a hipertrofia ventricular na gravidez normal, quando presente, era proporcional ao peso corpóreo, descaracterizando assim um possível estado patológico.

Em 1921, Mackenzie<sup>1</sup> acreditava que as variações da área cardíaca, observadas durante a gestação fisiológica, poderiam resultar das modificações da posição e da forma do coração dentro da caixa torácica, decorrentes de modificações anatômicas próprias do período.

\*<sup>1</sup> LARCHER apud Modificações gerais do organismo materno. In: BRIQUET, R.A. - Obstetria Normal. 3. ed. São Paulo, Savier, 1987. p. 139-74; \*<sup>2</sup> MÜLLER apud Modificações gerais do organismo materno. In: BRIQUET, R.A. - Obstetria Normal. 3. ed. São Paulo, Savier, 1987. p. 139-74; \*<sup>3</sup> DRYSEL apud Modificações gerais do organismo materno. In: BRIQUET, R.A. - Obstetria Normal. 3. ed. São Paulo, Savier, 1987. p. 139-74.

Em 1941, Hamilton e Thomson<sup>2</sup> notaram que incrementos significativos na área cardíaca, durante o transcurso do período gestacional fisiológico, relacionava-se com significativas alterações dos diâmetros transversal e longitudinal do tórax. Assim, inversamente, a imagem cardíaca, quando inalterada, associava-se à pequenas variações nesses diâmetros.

Somente após o advento da ecocardiografia transtorácica que, por tratar-se de técnica semiológica inócua e não-invasiva, foi possível acompanhar as alterações funcionais e anatômicas do sistema cardiovascular materno no evoluir do ciclo gravídico-puerperal. Nesse sentido, e sob essa nova perspectiva, Rubler, Pradokumar, Pinto<sup>3</sup>; Katz, Karliner, Resnik<sup>4</sup>; Laird-meter *et al.*<sup>5</sup> avaliaram gestantes normais pela ecocardiografia unidimensional, demonstrando aumento da massa e da espessura da parede ventricular esquerda a partir da 12ª semana. Tais achados permitiram concluir que o processo de hipertrofia excêntrica, presente no período gestacional, seria um mecanismo compensador de dilatação ventricular induzida pela sobrecarga volumétrica, visando diminuir a tensão da parede miocárdica e preservar o desempenho contrátil do coração.

Lopes *et al.*<sup>6</sup>, avaliando os aspectos ultra-estruturais do miocárdio de ratas prenhas, demonstraram aumento progressivo na concentração mitocondrial; evidenciaram também redução de sua matriz e conseqüente aglutinação de suas cristas no decurso da prenhez. Concluíram que os achados constituem o substrato ultra-estrutural do aumento do metabolismo oxidativo aeróbio da fibra cardíaca no período.

Limacher<sup>7</sup>, ao considerar as alterações do sistema cardiovascular materno, demonstrou que a hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo desempenhava papel essencial no mecanismo fisiológico adaptativo frente à sobrecarga volumétrica induzida pela gravidez, ou seja, por definição, a dilatação da câmara cardíaca faz-se mantendo a espessura miocárdica. Assim, determinaria aumento da massa muscular cardíaca.

Em 1996, Liberatori Filho<sup>8</sup> demonstrou, baseado em seus achados morfológicos e morfométricos, a ocorrência de hipertrofia dos cardiomiócitos oriundos do ventrículo esquerdo de ratas albinas durante a prenhez.

No que diz respeito ao período puerperal, aceita-se que as alterações adaptativas desenvolvidas no decorrer da gestação progressivamente tendam a desaparecer, restabelecendo, assim, as condições funcionais e anatômicas pré-gestacionais<sup>9</sup>.

Ao analisarmos os inúmeros trabalhos existen-

tes na literatura, pudemos notar que há controvérsia em se considerar a existência de um processo dinâmico e reversível de remodelação ventricular, em conseqüência das alterações fisiológicas adaptativas do sistema cardiovascular materno no decorrer do período gestacional normal. Apesar de constatarmos que a grande maioria dos autores acredita na ocorrência de hipertrofia ventricular durante a gestação, embasados em achados radiológicos e ecocardiográficos, propusemos estudar, por meio da microscopia eletrônica de transmissão, os cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de ratas albinas durante o ciclo gravídico-puerperal.

## MATERIAL E MÉTODO

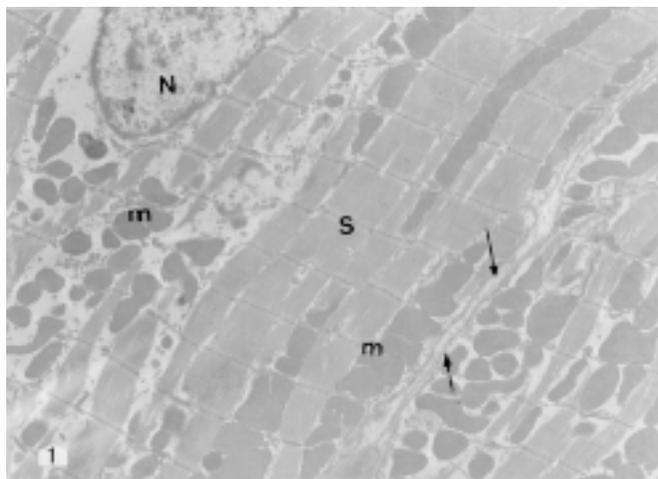
Foram utilizadas ratas (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia), adultas, com idade variando entre 90 a 120 dias, virgens, pesando entre 240 e 280 gramas, provenientes da linhagem OUTB EPM-1 (Wistar) Br Epm (2c), procedentes do CEDEME - Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais em Medicina e Biologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Os animais foram condicionados em gaiolas e mantidos sob condições ideais, tendo alimentação e água *ad libitum*. Findo o período de adaptação, os animais foram acasalados na proporção de duas fêmeas para cada macho. A determinação da prenhez foi obtida por meio da pesquisa de espermatozoides na vagina<sup>10</sup>. O teste, quando positivo, foi considerado como o primeiro dia de prenhez.

Obtido o acasalamento, 77 animais foram divididos ao acaso em dois grupos: gestação (G) e puerpério (P). Os animais pertencentes ao grupo gestação foram ainda subdivididos em quatro subgrupos, de acordo com a idade gestacional: 1º (G-A), 7º (G-B), 14º (G-C) e 21º (G-D) dias de prenhez. O grupo definido como puerpério foi também subdividido em três subgrupos: 7º (P-A), 14º (P-B) e 21º (P-C) dias do período puerperal.

Salientamos que as ratas do grupo gestação, excluindo-se as pertencentes ao primeiro dia de prenhez, quando sacrificadas, apresentavam sítios de implantações e fetos de acordo com a idade gestacional em que o animal se encontrava. Essa observação foi utilizada como critério determinante da inclusão da mesma no experimento.

Deve ser mencionado, ainda, que as ratas pertencentes ao grupo puerpério permaneceram acondicionadas em gaiolas individuais acompanhadas de suas respectivas crias até o momento do sacrifício, condição fundamental para a manutenção do estado puerperal.



**Fig. 1** - Eletromicrografia mostrando partes de dois cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de rata no 1º (G-A) dia de prenhez. Notar dois cardiomiócitos separados pelo sarcolema (setas). Observar ainda parte do núcleo (N) e miocôndrias (M) entremecendo os sarcômeros (S) (Aumento: 7.000 X).

No período estabelecido para cada subgrupo, os animais foram anestesiados por inalação de éter etílico, assim foi possível executarmos a toracotomia, e procedermos a retirada do coração em bloco. O material coletado foi prontamente acondicionado sobre uma placa de parafina, permitindo, assim, com auxílio de uma lâmina de bisturi nº 20, a obtenção de fragmentos do terço médio do ventrículo esquerdo, os quais foram destinados a processamento adequado, segundo a metodologia descrita em literatura<sup>11,12</sup>, visando posterior observação à microscopia eletrônica de transmissão. A análise das eletromicrografias foi realizada em microscópio eletrônico da marca Carl Zeiss, modelo EM 900.

O protocolo de pesquisa desta tese foi submetido à apreciação da Comissão de Ética Médica do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, tendo sido aprovado sem ressalva.

## RESULTADOS

### Grupo Gestação

No 1º dia de prenhez (G-A), as fibras cardíacas, de maneira geral, apresentavam pequeno diâmetro e mostravam na porção periférica, plasmalema bem regular com miofibrilas em seu interior, separadas por inúmeras mitocôndrias. As mitocôndrias eram, em geral, ovóides, bem regulares, contendo cristas em seu interior. Entre as mitocôndrias notamos gotículas lipídicas e corpos eletrodensos. Já, entre os cardiomiócitos, havia amplos espaços onde se

visibilizavam fibrilas colágenas e capilares sanguíneos do tipo contínuo, contendo algumas vesículas de pinocitose no interior das células endoteliais (Fig. 1).

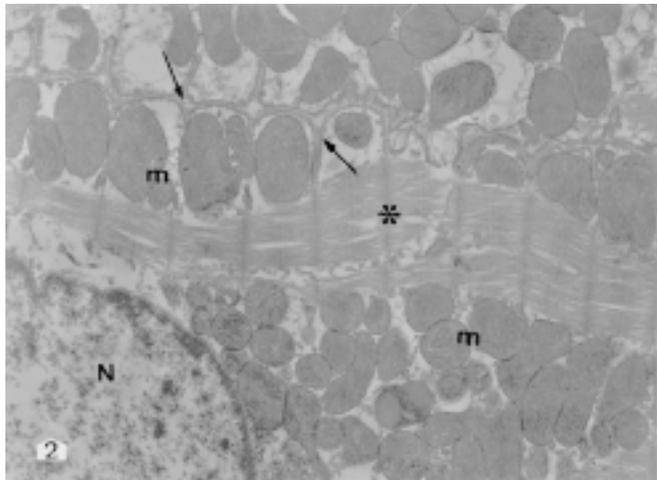
No 7º dia de prenhez (G-B), notamos que as fibras cardíacas do ventrículo esquerdo achavam-se mais desenvolvidas do que no início da prenhez (1º dia). Apresentavam núcleo volumoso, de forma elíptica, rico em eucromatina e com nucléolo evidente. O citoplasma era rico em miofibrilas que se encontravam separadas de grande concentração de mitocôndrias. Em algumas fibras cardíacas, havia na periferia logo abaixo do plasmalema, mitocôndrias, nesses locais denotaram-se reentrâncias da membrana celular em direção às miofibrilas em nível das linhas Z. Registramos ainda diminuição dos espaços intercelulares onde se localizavam fibrilas colágenas e inúmeros capilares sanguíneos do tipo contínuo.

No 14º dia de prenhez (G-C), observamos cardiomiócitos com núcleo rico em eucromatina, nucléolo conspícuo e poros nucleares bem evidentes. No citoplasma, verificamos grande concentração de miofibrilas, separadas de inúmeras mitocôndrias, repletas de cristas. Na porção periférica da fibra cardíaca, notamos ainda a presença de inúmeras mitocôndrias e invaginações da membrana plasmática que ocorriam regularmente em nível da linha Z dos sarcômeros, denominadas túneis capilares. Entre os cardiomiócitos foram visíveis capilares sanguíneos do tipo contínuo, com parede adelgada, contendo inúmeras vesículas de pinocitose e fibrilas colágenas.

No 21º dia de prenhez (G-D), os cardiomiócitos eram bastante parecidos com os observados no grupo anterior (G-C), ou seja, apresentavam-se volumosos, com núcleo rico em eucromatina, poros nucleares bem evidentes e com inúmeras mitocôndrias entre as miofibrilas. Na porção periférica da maioria das fibras cardíacas, havia inúmeras mitocôndrias e invaginações da membrana plasmática que ocorriam em nível da linha Z dos sarcômeros. As paredes dos capilares sanguíneos apresentavam-se nitidamente adelgadas, contendo inúmeras vesículas de pinocitose (Fig. 2).

### Grupo Puerpério

No 7º dia de puerpério (P-A), os cardiomiócitos mostravam-se volumosos, com núcleos ricos em eucromatina, nucléolos e poros nucleares bem evidentes. Na porção periférica de algumas fibras cardíacas, nota-se ainda invaginações do sarcolema em conformidade com as linhas Z dos sarcômeros. Entre as miofibrilas, notamos inúmeras mitocôndrias ricas em cristas, algumas com espaços eletro-



**Fig. 2** - Eletromicrografia mostrando partes de dois cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de rata no 21º dia de prenhez. Observar parte do núcleo rico em eucromatina (N) e inúmeros miofilamentos (\*) separadas de grande concentração de mitocôndrias (M). Notar ainda invaginações do sarcolema em nível das linhas Z dos sarcômeros (setas) (Aumento: 14.400X).

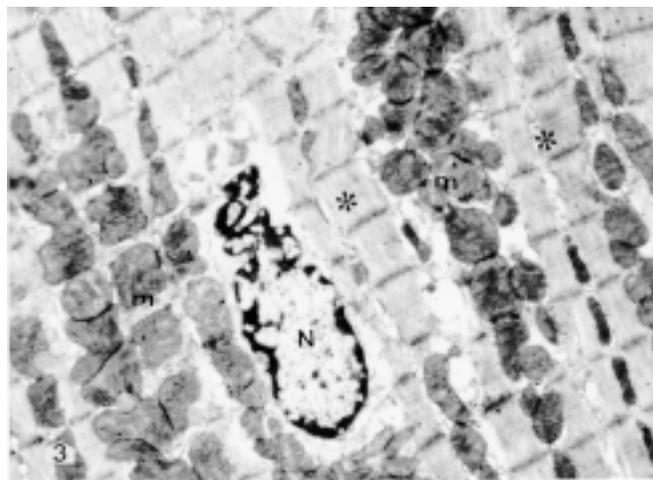
translúcidas em seu interior. Observamos ainda que os espaços intercelulares mostravam-se discretamente aumentados, quando comparados ao grupo anterior.

No 14º dia de puerpério (P-B), observamos que as fibras cardíacas do ventrículo esquerdo revelaram-se menos volumosas, com tendência ao aspecto fusiforme, mostrando núcleos centrais e ricos em eucromatina. Notamos, ainda, inúmeras mitocôndrias de permeio às miofibrilas. Na porção periférica havia nítida retificação do sarcolema. Neste grupo, os vasos sanguíneos mostravam-se circundados de inúmeras fibrilas colágenas.

No 21º dia de puerpério (P-C), observamos que os cardiomiócitos presentes no ventrículo esquerdo possuíam forma fusiforme, eram irregulares, com núcleos elípticos, centrais e mais heterocromáticos. As fibras cardíacas possuíam pequeno diâmetro, apresentavam espaços intercelulares aumentados, onde se observavam fibrilas de colágeno. A membrana plasmática mostrava-se mais retilínea que nos grupos anteriores (P-A e P-B). Os miofilamentos, apesar de separados uns dos outros por mitocôndrias eram, em geral, ovóides e ricos em cristas; apresentavam-se nitidamente mais organizados, conferindo um aspecto condensado aos cardiomiócitos. As paredes dos vasos sanguíneos mostravam-se delgadas, tornando o aspecto eletrodenso (Fig. 3).

### DISCUSSÃO

As alterações fisiológicas adaptativas que surgem



**Fig. 3** - Eletromicrografia mostrando parte de cardiomiócito do ventrículo esquerdo de rata no 21º dia de puerpério. Observar núcleo heterocromático (N) e mitocôndrias (M) entre os miofilamento (\*) (Aumento: 9.800 X).

no organismo materno durante o ciclo gravídico-puerperal possuem características peculiares, cuja finalidade principal é propiciar o bem-estar materno-fetal. O sistema cardiovascular materno, principalmente nos primeiros e segundos trimestres da gestação, apresenta ajustes fisiológicos em consequência da sobrecarga hemodinâmica determinada pelo aumento da volemia sanguínea, pela queda da resistência vascular sistêmica e pelas importantes alterações hormonais próprias do período<sup>13</sup>.

A análise da literatura, a partir do trabalho inicial de <sup>14</sup>Larcher, demonstra haver controvérsias no que diz respeito à possível ocorrência de hipertrofia do coração durante a puerperalidade. Vários autores admitiram a ocorrência de tal processo, porém seus estudos fundamentaram-se exclusivamente em análise de imagens cardíacas (radiografia de tórax e ecocardiografia) durante o período gestacional<sup>14,3-5</sup>.

Em 1996, Liberatori Filho<sup>8</sup> demonstrou de forma convincente, por meio de estudos morfológicos e morfométricos, a ocorrência de hipertrofia dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de ratas albinas durante a prenhez. Tais resultados chamam a atenção para uma característica peculiar do coração. Durante o período fetal, e até três a quatro meses após o nascimento, a hipertrofia do miocárdio faz-se às custas da hiperplasia dos cardiomiócitos. Findo esse período, o aumento da massa muscular do ventrículo que se verifica da infância à idade adulta é resultado, então, da hipertrofia celular<sup>15</sup>. O fenômeno seria responsável pelos nossos resultados.

O coração materno frente à sobrecarga mecânica decorrente do aumento da volemia induzida pela gestação, adapta-se à mesma pelo processo de hipertrofia muscular, permitindo a normalização da tensão parietal. Esta é explicada pela Lei de Laplace ( $T = \pi.R / 2.H$ , onde:  $T \rightarrow$  representa a tensão da parede,  $\pi \rightarrow$  constante,  $R \rightarrow$  o raio da câmara e  $H \rightarrow$  a espessura da parede)<sup>16</sup>.

No presente trabalho, a rata foi o animal escolhido por ser habitualmente utilizada neste tipo de experimento e por permitir que os resultados obtidos possam ser melhor comparados aos da literatura.

O estudo subcelular dos cardiomiócitos, realizado pela microscopia eletrônica de transmissão, demonstrou que durante a gestação as células cardíacas sofrem alterações progressivas atingindo o máximo entre os 14º (G-C) e 21º (G-D) dias de prenhez (Fig. 2), retornando ao normal no final do puerpério (Fig. 3). As características normais encontradas no início da gestação (Fig. 1), tais como cardiomiócitos pequenos, fusiformes, irregulares e com amplos espaços intercelulares cedem lugar a cardiomiócitos volumosos com núcleo rico em eucromatina, capilares sangüíneos com paredes adelgaçadas contendo incontáveis vesículas de pinocitose e diminuição importante do espaço intercelular (Fig. 2). Ainda, nos 14º (G-C) e 21º (G-D) dias de prenhez, foi detectado no citoplasma dos cardiomiócitos um aumento da concentração de miofibrilas, separadas de inúmeras mitocôndrias que, por sua vez, mostram-se repletas de cristas (Fig. 2). Resultados semelhantes foram obtidos por Lopes *et al.*<sup>6</sup>, que relacionaram esse achado ao incremento do metabolismo oxidativo aeróbico, tão necessário frente à sobrecarga cardíaca.

Visibilizamos na porção periférica dos cardiomiócitos, a partir do 14º dia de prenhez, inúmeras mitocôndrias e invaginações do sarcolema, sendo que estas últimas ocorrem regularmente em nível das linhas Z dos sarcômeros (Fig. 2). As invaginações do sarcolema, denominadas túneis capilares, foram evidenciadas por Ratajska *et al.*<sup>17</sup> em modelos experimentais de sobrecarga volumétrica, sendo consideradas pelos autores como achado característico de hipertrofia cardíaca excêntrica.

Acreditamos que essas estruturas correspondam, na realidade, às invaginações do sarcolema, túbulos transversos (T) que ocorrem normalmente na fibra cardíaca dos mamíferos em nível das linhas Z, e que em nosso experimento, em razão do aparecimento das mitocôndrias logo abaixo da membrana citoplasmática, provocariam esse tipo de arranjo<sup>18</sup>. Deve ser salientado que os túbulos T foram achados associados ao retículo sarcoplasmático, porém não tão organizados como na fibra muscular estriada esquelética.

É de se notar ainda que, com o decorrer da prenhez, as paredes dos capilares sangüíneos mostraram-se progressivamente adelgaçadas, contendo no interior das células endoteliais inúmeras vesículas de pinocitose que associadas ao aumento gradativo da eucromatina nuclear sugeriram incremento do metabolismo oxidativo dos cardiomiócitos nesse período (Fig. 2).

No decorrer do puerpério, ocorreu diminuição progressiva no diâmetro dos cardiomiócitos, evidenciada indiretamente pelo aumento gradativo dos espaços intercelulares com os cardiomiócitos, voltando a apresentar suas características usuais; sendo que o aspecto mais compacto observado nessas células denotou diminuição do volume celular (Fig. 3). Isso mostra que as alterações cardíacas encontradas durante a gestação são reversíveis em todos os seus aspectos. Salientamos que os denominados túneis capilares mostraram-se mais evidentes, provavelmente em decorrência da diminuição do volume celular, demonstrando tratar-se na verdade de túbulos T.

A sobrecarga hemodinâmica decorrente do aumento da volemia<sup>19</sup>, o sistema renina-angiotensina aldosterona<sup>20</sup>, a angiotensina II<sup>21</sup>, as prostaglandinas<sup>22</sup>, a fístula arteriovenosa<sup>23</sup>, os fatores de crescimento placentário<sup>21</sup>, a tiroxina<sup>24</sup> e o hormônio de crescimento<sup>25</sup> atuam sobre os receptores celulares dos cardiomiócitos, determinando uma complexa resposta constituída de várias etapas e mecanismos de transduções mecânicas. Essa resposta promove a ativação das vias de sinalização intracelulares específicas, com formação de mensageiros, tais como AMPc, 3Pi e DAG que agem sobre o núcleo e resultam na expressão de genes fetais que codificam a síntese de proteínas contráteis e moduladoras, responsáveis pela hipertrofia dos sarcômeros. Por tratar-se de processo fisiológico, a unidade funcional do coração mantém seu fenótipo com características normais, com função atepéasica aumentada, ao contrário do que ocorre quando a sobrecarga é pressórica, conforme descrito por Parker e Schneider<sup>26</sup>. Não fosse assim, estaríamos diante de um processo de remodelação ventricular irreversível. A regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo durante o puerpério ocorre a despeito da volemia sangüínea manter-se aumentada, assim como os demais fatores já salientados. Tal fato encontra explicação na senescência placentária, tão bem estudada por Barcoft, Herkel, Hill<sup>27</sup> em coelhas. Realmente, esse órgão deixando de funcionar como uma fístula de alto débito, determina importante redução na sobrecarga hemodinâmica, permitindo-nos inferir ser a fístula placentária um elemento importante no complexo hipertrofia do

coração na gravidez. Essas observações abrem as portas para futuras pesquisas na área.

O processo de regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo, de acordo com o salientado, provavelmente inicia-se já no fim do período gestacional<sup>8</sup>, cujo substrato subcelular somente pode ser denotado no puerpério.

Portanto, o coração durante a prenhez apresenta alterações adaptativas decorrentes de modificações hemodinâmicas próprias desse período. Contudo, por se tratar de processo fisiológico, não ocorrem mudanças permanentes na arquitetura ventricular, que poderiam deixar seqüelas e até mesmo representar um mecanismo de progressão para insuficiência cardíaca.

### CONCLUSÃO

Considerando-se as condições metodológicas deste trabalho, concluímos que os achados subcelulares mostraram haver hipertrofia dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo durante a prenhez, bem como sua regressão no período puerperal.

### SUMMARY

#### Ultrastructural aspects of cardiac muscle fibers of albino rats during pregnancy and puerperal cycle

**PURPOSE.** *In the present study we evaluated the morphology of left ventricular cardiomyocytes of albino rats during pregnancy and puerperium by means of transmission electron microscopy.*

**METHODS.** *Once pregnancy was confirmed, 77 rats were randomly divided in two groups, respectively, gestation (G) and puerperium (P). The animals of the gestation group were divided into four subgroups, according to gestational age: 1<sup>st</sup> (G-A), 7<sup>th</sup> (G-B), 14<sup>th</sup> (G-C) and 21<sup>st</sup> (G-D) days of pregnancy. The group defined as puerperium was divided into three subgroups: 7<sup>th</sup> (P-A), 14<sup>th</sup> (P-B) and 21<sup>st</sup> (P-C) days of puerperium. In the end of each established period, the animals were sacrificed and fragments of the medium third of the left ventricle were resected and routinely prepared for electron microscopy analysis.*

**RESULTS.** *The results obtained with transmission electron microscopy analysis revealed a gradative increase of the cardiomyocytes during pregnancy (increase of myofibrils, which are permeated by numerous mitochondria at the end of gestation). The blood capillary wall showed progressive thinning, with an increase of pynocytotic vesicles in endothelial cells, and intense sarcolemal folding at T-tubule level (capillary tunnels). In the puer-*

*perium group, there is a progressive regression in these alterations returning to pre-gestational level at the end of the puerperium cycle. These findings indicate the occurrence of hypertrophy of cardiomyocytes during pregnancy.*

**CONCLUSION.** *The findings indicate the occurrence of hypertrophy of cardiomyocytes during pregnancy.* [Rev Ass Med Brasil 1999; 45(3):199-205.]

**KEY WORDS:** Heart. Pregnancy. Left ventricle hypertrophy. Physiological adaptation. Cardiomyocytes.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mackenzie, Sir J. - *Heart disease and pregnancy*. London, Oxford, 1921.
2. Hamilton, B.E. & Thomson, K.J. - *The heart in pregnancy*. Boston, Little Brown, 1941.
3. Rubler, S.; Pradoh Kumar, M.D.; Pinto, E.R. - Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Clin. Obstet. Gynec.*, 1977; 40: 534-9.
4. Katz, R.; Karlner, J.S.; Resnik, R. - Effects of natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation*, 1978; 58: 434-41.
5. Laird-Meeter, K.; Van De Ley, G.; Bom, T.H.; Wladimiroff, J.W.; Roelandt, J. - Cardiac adjustments during pregnancy: an echocardiographic study. *Clin. Cardiol.*, 1979; 2: 328-32.
6. Lopes, A.C.; Sasso, W.S.; Pacheco, I.P.; Mora, O.A.; Simões, M.J. - Aspectos ultra-estruturais das mitocôndrias da fibra muscular cardíaca de ratas albinas durante a prenhez. *Cienc. Cult.*, 1983; 35: 69-74.
7. Limacher, M.C. - Echocardiography in Pregnancy. *Echocardiographic*, 1986; 3: 19-32.
8. Liberatori Filho A.W. - *Aspectos Morfológicos e Morfométricos do Miocárdio da Rata Albina Durante a Prenhez*. São Paulo, 1996. (Tese de Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina)
9. Robson, S.C.; Hunter, S.; Moore, M.; Dunlop, W. - Hemodynamic changes during the puerperium: a doppler and M-mode echocardiographic study. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1987; 94: 1.028-39.
10. Hamilton, J.B. & Wolfe, J.M. - The effect of male hormone substance upon birth and prenatal development in the rat. *Anat. Rec.*, 1938; 70 : 433-40.
11. Luft, J.H. - Improvements in epoxy embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1961; 9: 409-14.
12. Harven, E. - Methods in electron microscopic cytology. *Methods Cancer Res.*, 1967; 1: 37-8.
13. Liberatori Filho, A.W.; Lopes, M.D.; Lopes, A.C. - Alterações funcionais do sistema circulatório na gravidez. *Rev. Bras. Clin. Terap.*, 1998; 24 : 123-7.
14. Jensen, F.G. & Norgaard, E. - Studies on the functional cardiac diseases and essential cardiac hypertrophy in normal pregnant women. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1927; 6: 67-76.
15. Anversa, P.; Ricci, R.; Olivetti, G. - Quantitative structural analysis of the myocardium during physiological growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1986; 7: 1.140-9.
16. Omens, J.H. & Covell, J.W. - Transmural distribution of myocardial tissue growth induced by volume overload in the dog. *Circulation*, 1991; 84: 1.235-45.

17. Ratajska, A.; Feijka, E.; Maksymowicz, M.; Gawlik, Z. - Tunnel capillaries in hypertrophied myocardium of rats with aorto-caval fistula. *Basic Res. Cardiol.*, 1993; 88: 120-9.
18. Stevens, A. & Lowe, J.S. - Contractile Cells. In: \_\_\_\_ *Histology*. 2. ed. London, Gower Medical Publishing, 1997. p. 65-76.
19. Rovinsky, J.J. & Jaffin, H. - Cardiovascular hemodynamic in pregnancy: blood and plasma volumes in multiple pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965; 93: 1-8.
20. Hanssens, M.; Keirse, M.J.; Spitz, B. - Angiotensin II levels in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991; 98: 155-9.
21. Frohlich, E.D. - Overview of hemodynamic and non-hemodynamic factors associated with left ventricular hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1989; 21: 3-10.
22. Fitzgerald, D.J.; Eentmann, S.S.; Mulloy, K.; Fitzgerald, G.A. - Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestations of pregnancy induced hypertension. *Circulation*, 1987; 75: 956-9.
23. Metcalfe, J. & Ueland, K. - Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1974; 16: 363-74.
24. Carter, W.J.; Van Der Weijden, C.; Benjamin, W.S.; Faas, F.H. - Effect of thyroid hormone on protein turnover in cultured cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1985; 17 : 897-905.
25. Fazio, S.; Cittadini, A.; Sabatini, D.; Merola, B.; Colao, A.M.; Biondi, B.; Lombardi, G.; Saccá, L. - Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur. Heart J.*, 1993; 14 : 26-33.
26. Parker, T.G. & Schneider, M.D. - Peptide growth factors can provoke "fetal" contractile protein gene expression in rat cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.*, 1990; 85: 507-14.
27. Barcoft, J.; Herkel, W.; Hill, S. - Rate of blood flow and gaseous metabolism of the during pregnancy. *J. Pshysiol.*, 1933; 77: 194-201.