

Espécies Ativas de Oxigênio como Mediadoras da Hipertrofia e Insuficiência Cardíaca.

Adriane Belló-Klein*
Maristela Padilha Souza-Rabbo**
Jaqueline Barp**
Susana Llesuy***

Laboratório de Fisiologia Cardiovascular, Depto Fisiologia, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

* Professora Adjunta do Departamento de Fisiologia do ICBS - UFRGS e Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia do ICBS – UFRGS.

** Aluna de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia do ICBS – UFRGS.

*** Professora Associada da Cátedra de Química Geral e Inorgânica da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Buenos Aires.

Endereço para Correspondência:

Dr. Adriane Belló Klein
Departamento de Fisiologia – ICBS – UFRGS
Rua Sarmento leite, 500 – Porto Alegre – RS – 90050-170
Fone: (51)33163621
E-mail: belklein@ufrgs.br

Introdução

Apesar dos avanços terapêuticos, a insuficiência cardíaca (IC) continua a ser importante causa de morbidade e mortalidade. Assim sendo, nos últimos vinte anos, uma extensa série de estudos experimentais e clínicos tem buscado estabelecer o mecanismo da progressão para a IC. A elucidação de novas vias fisiopatológicas poderá trazer grande contribuição terapêutica e melhora do prognóstico destes pacientes. Na adaptação do miocárdio à perda de massa muscular ou sobrecarga de pressão, este sofre um processo conhecido como remodelamento cardíaco, quando mudanças na estrutura e função do coração ocorrem, envolvendo significativas alterações na expressão gênica e função proteica tanto da matriz extracelular quanto dos cardiomiócitos. Recentemente, evidências substanciais têm apontado o estresse oxidativo como uma das vias importantes no remodelamento cardíaco e no processo de transição da hipertrofia cardíaca compensada para a IC (1, 2, 3). Um aumento na produção de radicais livres e/ou uma redução nos níveis de antioxidantes pode resultar em lesão celular (1). Esta condição foi primeiro descrita por Helmut Sies (1991) e definida como estresse oxidativo, que se caracteriza por distúrbio no balanço entre pró e antioxidantes em favor dos primeiros. Os pró-oxidantes são formados, principalmente, na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, onde o oxigênio consumido sofre processo de redução monovalente, dando origem a intermediários extremamente reativos, as espécies ativas de oxigênio (EAO), como o oxigênio singlet (O_2^1), o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxil ($\cdot OH$) (4, 5). As defesas antioxidantes foram desenvolvidas durante o processo evolutivo para interagir com estas espécies tóxicas. Os sistemas de proteção endógena são chamados de reserva antioxidante. Estas incluem principalmente, as enzimas catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR) e glutatona S-transferase (GST) (5, 6). Os principais antioxidantes não-enzimáticos são: tocoferóis, carotenóides, flavonóides, ácido ascórbico, glutatona reduzida (GSH) e ácido úrico (7, 8). Quando ocorre desequilíbrio entre pró e antioxidantes, aumenta a tendência de instalação do dano oxidativo. Este pode ser mais

facilmente detectado através da quantificação do dano ao DNA, a lipídios e proteínas de membrana. A interação das EAO com lipídios é denominada de lipoperoxidação (LPO) (9, 10). A lipoperoxidação causa, dentre outros efeitos, mudanças nas características de fluidez e semi-permeabilidade das membranas. Nas proteínas se produz uma oxidação dos grupos sulfidril, gerando proteínas oxidadas. A oxidação de proteínas induz à fragmentação, ligações cruzadas entre lipídios e proteínas e perda da estrutura quaternária, alterando deste modo sua função (11). É sabido que a atividade de muitos complexos enzimáticos é alterada pela ação de radicais livres; no miocárdio, estes podem inibir o trocador de Na^+/Ca^{+2} , assim como as atividades da Na^+, K^+ -ATPase e da Ca^{+2} -ATPase (12, 13). Ácidos nucleicos também podem ser modificados por oxidação pela ação de radicais livres, produzindo bases oxidadas, quebra de fita simples do DNA e mutações cromossômicas (14).

O papel do estresse oxidativo em várias condições patológicas, como sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume, cardiomiopatia induzida por adriamicina, lesão por isquemia-reperfusão e por hipóxia-reoxigenação, tem sido foco de muitas revisões (1-3, 15, 16). Diferentes estímulos fisiológicos ou patológicos são capazes de ativar respostas adaptativas do miocárdio e a diminuição da capacidade destes ajustes é apontada como fator contribuinte para a patogênese da insuficiência cardíaca (16, 17).

Na IC, ocorrem distintas alterações metabólicas, levando a conseqüentes mudanças nos processos de oxi-redução das células, alterando o balanço oxidativo do organismo. Em recente revisão, Singal e colaboradores descrevem a evidente participação das EAO no processo de insuficiência cardíaca congestiva. Os autores sugerem que novas estratégias de tratamento com antioxidantes devam ser propostas (3). Keith et al., estudando os índices de LPO e níveis de antioxidantes (GPx e vitamina C) em pacientes com diferentes graus de insuficiência cardíaca congestiva, encontraram um progressivo aumento de danos induzidos por radicais livres e diminuição das reservas antioxidantes diretamente proporcionais ao grau de insuficiência (18).

Em função das dificuldades que envolvem os estudos "in vivo" em humanos, os modelos animais têm sido utilizados para investigar

o mecanismo da patogênese de doenças cardiovasculares. Os aspectos positivos desta utilização residem no fato de que estes modelos são capazes de mimetizar a doença humana, permitindo o estudo crônico da mesma, assim como a avaliação de parâmetros invasivos relevantes como bioquímicos e hemodinâmicos.

Esta revisão apresenta alguns modelos comumente utilizados para produzir hipertrofia ventricular, hipertensão e insuficiência cardíaca e sua relação com o estresse oxidativo.

Cardiomiopatia induzida por adriamicina

A adriamicina (doxorubicina) é um potente agente quimioterápico usado no tratamento de tumores de diversos tecidos como fígado, tireóide e mama (19). Entretanto, o uso desta droga tem sido restrito em função de seus efeitos cardiotoxicos. Dentro de minutos após a sua administração, a droga é removida do plasma e encontrada no núcleo da célula, onde se coloca entre os pares de bases dos ácidos nucleicos e exerce um efeito antimetabólico (20). A administração crônica desta droga está associada com o desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares levando à cardiomiopatia e insuficiência cardíaca com grandes índices de mortalidade (21, 22). Alguns estudos demonstram lesões oxidativas, provavelmente associadas à formação de radicais livres induzida pela adriamicina (ADR), concomitante com a redução da capacidade antioxidante (23). A estrutura química da adriamicina é muito propensa à geração de radicais livres, podendo também se ligar ao ferro e formar complexos com o DNA, induzindo quebra da dupla fita (24). O tratamento de ratos com ADR (dose cumulativa de 13mg/Kg por duas semanas) resultou em aumento da pressão diastólica final do VE que foi associado com redução da atividade da GPx. Também foi demonstrada menor responsividade do sistema barorreflexo nestes animais, a qual foi correlacionada com aumento na LPO cardíaca. A vantagem de utilização deste modelo é em função de ser um método não invasivo, econômico e eficiente no desenvolvimento da toxicidade cardíaca (25).

Em humanos, nós avaliamos prospectivamente pacientes oncológicos em quimioterapia com ADR, sendo que não foram observadas alterações nos antioxidantes não enzimáticos, porém mostrou-se um aumento na atividade da enzima antioxidante SOD nos eritrócitos destes pacientes em relação aos seus controles. Esta adaptação enzimática foi associada à disfunção ventricular esquerda observada nestes pacientes (26).

Hipertensão Pulmonar

A maioria das informações disponíveis na literatura diz respeito a técnicas que avaliam somente as disfunções do ventrículo esquerdo. Este dado torna-se extremamente relevante quando observamos que, aproximadamente 30% dos casos de IC, estão relacionados à falência do ventrículo direito (VD) e que a causa predominante de óbitos pós-transplante cardíaco é em função da insuficiência do VD (27). Deste modo, protocolos experimentais que mimetizem a insuficiência ventricular direita são extremamente relevantes. O alcalóide vegetal monocrotalina (MCT) tem sido utilizado como modelo pragmático de desenvolvimento de hipertensão pulmonar, de hipertrofia e insuficiência cardíaca direita (28). Uma vez na circulação, a dihidromonocrotalina (metabólito hepático ativo da MCT) causa proliferação de artérias pulmonares de pequeno calibre (hipertrofia medial), impedência ao fluxo sanguíneo com consequente hipertensão pulmonar. Este quadro leva ao desenvolvimento de hipertrofia compensatória do ventrículo direito e progressivo desenvolvimento de IC. Este modelo é eficaz em reproduzir parâmetros funcionais e bioquímicos similares aos de humanos tais como, aumento nos níveis do peptídeo natriurético atrial, aumento nas concentrações de endotelina e hiperatividade do sistema renina-angiotensina, sendo deste modo um modelo útil para definir estratégias terapêuticas em humanos (29). Utilizando este modelo, Farahmand e colaboradores observaram modificações no grau de hipertrofia do VD e atividade de enzimas antioxidantes em diferentes tempos de tratamento, sugerindo a participação do estresse oxidativo na patogênese da disfunção ventricular direita (30).

Nosso Laboratório vem pesquisando estratégias capazes de modular o estresse oxidativo neste modelo experimental de hipertensão pulmonar. Ratos, tratados com MCT, submetidos a 4 semanas de treinamento físico em esteira ergométrica, apresentaram aumento na atividade das enzimas antioxidantes SOD e GST com concomitante diminuição de LPO sistêmica (31). Da mesma forma, a administração de suco de uva preta e vinho tinto a animais sob

tratamento com MCT produziu uma redução da hipertrofia do VD, assim como aliviou a hipertensão pulmonar. Esta melhora nos parâmetros morfométricos e hemodinâmicos foi associada com aumento dos níveis de antioxidantes no miocárdio (32).

Infarto do miocárdio

A isquemia do miocárdio resulta em uma série de eventos metabólicos como a redução do pH intracelular, a oxidação de proteínas, e a degradação do ATP à xantina e hipoxantina (25, 33). Existem muitas teorias que tentam explicar o processo de lesão por isquemia e reperfusão, mas todas elas possuem um ponto em comum: um aumento na produção de peróxido de hidrogênio e ânion superóxido, gerando radical hidroxil, que é o principal agente responsável pelo dano celular (34). Sob este aspecto, a SOD foi sugerida como uma defesa benéfica potencial. Uma redução na área de infarto foi observada quando da administração de SOD e CAT em cães com 90 min. de oclusão de coronárias e 24h de reperfusão (35). A restauração do fluxo após esta oclusão causa uma diminuição da função cardíaca, associada a um aumento nos níveis de EAO, com consequente consumo de antioxidantes. Este fenômeno é conhecido como paradoxo do oxigênio e é também acompanhado por um aumento nos produtos da oxidação de lipídios (36). O mecanismo preciso para a produção de EAO na IC devido ao infarto do miocárdio (IM) não é conhecido, mas muitos estudos sugerem o envolvimento da biossíntese de prostaglandinas, angiotensina II, oxidação de catecolaminas, metabolismo do óxido nítrico e citocinas.

Em nosso laboratório, utilizando o modelo experimental de IM, no estágio hipertrófico (uma semana após o IM), o pico de pressão sistólica (PSVE) e a pressão diastólica final (PDFVE) do ventrículo esquerdo foram mantidos próximos dos valores controle e este fato foi associado com uma diminuição do estresse oxidativo (37). Com o prolongamento da duração do pós-infarto ocorre uma piora da função hemodinâmica com aumento PDFVE e diminuição do índice de contratilidade, volume de ejeção e pressão sanguínea arterial (38). Neste estágio, os antioxidantes do miocárdio diminuem, enquanto o estresse oxidativo aumenta (39). O tratamento com vitamina E se mostrou efetivo na modulação da disfunção hemodinâmica e na prevenção da IC (38). A vitamina E também se mostrou efetiva na prevenção da disfunção cardíaca no modelo de contratura do miocárdio (40).

Concomitante com estes resultados, Khaper et al., induzindo ratos a IM e submetendo-os a tratamento com drogas vasodilatadoras (captopril e prazosin), encontraram, após 16 semanas, um aumento da atividade da SOD, GPx e CAT assim como uma modulação da LPO, nestes animais quando comparados aos seus controles (41).

Baseado nestes dados fica evidente o envolvimento dos radicais livres como contribuintes para o desenvolvimento da IC devida ao infarto do miocárdio (3,38,39).

Sobrecarga de pressão

A hipertensão é um importante fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (42). Estudos experimentais apontam o sistema renina-angiotensina (SRA) como um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento da hipertrofia por sobrecarga de pressão. Este fato é demonstrado através do bloqueio do SRA por inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), que produz uma regressão da hipertrofia do VE em pacientes e em modelos animais. No entanto, se observa que a ativação do SRA é essencial para o desenvolvimento da hipertrofia, sendo que foi demonstrado que antagonistas do receptor AT1 não previnem a hipertrofia e a sobrecarga de pressão sistólica é mantida (43).

Na hipertensão e na IC, observa-se disfunção endotelial que irá alterar os fatores dependentes do endotélio, promovendo um aumento na resistência periférica total. A angiotensina II estimula a produção do radical superóxido, que tem grande importância na regulação do tônus vascular, pois pode se combinar com o óxido nítrico (NO), sendo considerado um fator constritor derivado do endotélio. O radical superóxido pode reagir diretamente com o NO, inativando-o e formando nitratos com atividade biológica reduzida, ou ainda reage com o NO formando peroxinitrito que é um subproduto tóxico fortemente oxidante, além de inativar diretamente a guanilato ciclase no endotélio (44).

A contribuição dos radicais livres na hipertensão está relacionada com a produção do radical superóxido, conforme citado acima, e sua influência na ativação da ECA. Usando antioxidantes como a N-acetilcisteína (NAC) ("scavenger" de radicais livres) ocorreu uma diminuição da atividade da ECA. O mecanismo proposto para explicar este fato identifica o superóxido como um segundo mensageiro intracelular. Este último é proveniente da resposta celular aos estímulos de fatores de promoção de crescimento como, por exemplo, o fator de crescimento de fibroblastos (IGF) e endotelinas (45).

Randhawa et al., usando a técnica de desenvolvimento de sobrecarga progressiva de pressão através da constrição da aorta em porcos, demonstraram o aparecimento de hipertrofia cardíaca 10 dias após este procedimento, sendo que os sinais de IC apareceram somente 20 dias após a mesma. Seus achados demonstram também que a LPO foi significativamente menor no estágio de hipertrofia seguida por um aumento do dano oxidativo quando da instalação do quadro de IC. Estes resultados sugerem que o déficit da capacidade antioxidante do miocárdio, assim como seu estado redox, participa da patogênese da IC (2).

Mudanças na atividade das enzimas antioxidantes e no estresse oxidativo têm sido também relatadas em outros estudos, na hipertrofia por sobrecarga crônica de pressão. Nestes casos, a LPO sofre uma diminuição e aumenta a atividade enzimática antioxidante na hipertrofia, porém a LPO aumenta no estágio de IC, sugerindo um déficit nos antioxidantes do miocárdio no desenvolvimento da IC (2,3).

O modelo de hipertensão renovascular, descrito por Goldblatt e colaboradores, em 1934, produz progressiva hipertrofia ventricular esquerda, e, em cerca de 12 semanas, leva à IC (46). O fundamento deste modelo envolve a restrição do suprimento de sangue para o rim esquerdo, por clampeamento da artéria renal esquerda ou aorta abdominal (47). Em ratos com hipertensão renovascular, demonstramos, em nosso laboratório, que o estresse oxidativo tecidual varia em função dos hormônios sexuais. Em fêmeas, sob níveis estrogênicos fisiológicos, não se observou aumento de dano oxidativo, porém quando efetuada a retirada estrogênica, o nível de dano oxidativo aumentou de forma muito significativa, sendo que as fêmeas castradas tornadas hipertensas tiveram ainda maior dano oxidativo (48).

Conclusão

Uma vez que a insuficiência cardíaca constitui um problema maior em saúde pública, representando um alto ônus sócio-econômico pelos cuidados de longo termo, o entendimento de suas causas e progressão da doença, assim como potenciais intervenções terapêuticas são extremamente relevantes. As alterações mais comuns encontradas na hipertrofia e na progressão para a IC em humanos têm sido reproduzidas com sucesso em modelos animais. Esses modelos permitem o estudo das vias que levam à falência ventricular. Estas são complexas e envolvem mais do que um mecanismo, no entanto, há um volume substancial de evidências apontando para a participação do estresse oxidativo neste processo (Figura 1). Durante o estágio de hipertrofia compensada, ocorre aumento da reserva antioxidante com redução do dano oxidativo. No entanto, uma vez instalada a IC, observa-se uma depleção dos antioxidantes e um aumento na produção de radicais livres, induzindo estresse oxidativo. O entendimento das bases moleculares dessas alterações permitirá o desenvolvimento de novas terapias para a modulação da patogênese da IC.

Referências Bibliográficas

1. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J & Singal K. Free radicals and the heart. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 1993, 30: 55-67.
2. Singal PK, Khaper N, Belló-Klein A & Bhayana M. Oxidative stress status in the transition of hypertrophy to heart failure. *Heart Failure Reviews*, 1999, 4: 353-360.
3. Singal PK, Khaper N, Farahmand F & Belló-Klein A. Oxidative stress in congestive heart failure. *Current Cardiology Reports*, 2000, 2: 206-211.

4. Halliwell B, Gutteridge JMC & Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1992, 119: 598-620.

5. Yu BP. Cellular Defenses Against Damage From Reactive Oxygen Species. *Physiological Reviews*, 1994, 74:139-162.

6. Mc Cord JM & Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry*, 1969, 244: 6049-6055.

7. Scalbert A & Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of Nutrition*, 2000, 130: 2073S – 2085S.

8. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Reviews*, 2002, 82: 47-95.

9. PUNCHARD NA & KELLY FJ. Free radicals: a practical approach. *Oxford University Press*, New York, NY, USA, 1996, 119-121.

10. Halliwell B & Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3th. edition, *Oxford University Press*, New York, NY, USA, 1999a, 284-298.

11. Reznick AZ & Packer L. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, 1994, 233: 357-363.

12. Kaneko M, Singal PK & Dhalla NS. Alterations in heart sarcolemmal Ca²⁺-ATPase and Ca²⁺-binding activities due to oxygen free radicals. *Basic Research in Cardiology*, 1990, 85: 45-54.

13. Dixon IM, Kaneko M, Hata T, Panagia V & Dhalla NS. Alterations in cardiac membrane Ca²⁺ transport during oxidative stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1990, 99: 125-133.

14. Halliwell B & Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3th. edition, *Oxford University Press*, New York, NY, USA, 1999b, 262-273.

15. Cross CE. Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine*, 1987, 107: 526-545.

16. Singal PK & Kirshenbaum LA. A relative deficit in antioxidant reserve may contribute in cardiac failure. *Canadian Journal of Cardiology*, 1990, 6: 47-49.

17. Siveski-Iliskovic N, Kaul N & Singal PK. Probulcol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin induced cardiomyopathy. *Circulation*, 1994, 89: 2829-2835.

18. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS, JeeJeeBhoy KN. Increased Oxidative Stress in Patients With Congestive Heart Failure. *J Am. Coll Cardiol*, 1998, 31:1352-1356.

19. Young RC, Ozols RF & Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *New England Journal of Medicine*, 1981, 305: 139-153.

20. Singal PK, Deally CM & Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: A concise review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1987, 19: 817-828.

21. Singal PK & Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339: 900-905.

22. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S & Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 1973, 32: 302-314.

23. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K & Young RC. Adriamycin: The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science*, 1977, 197: 165-167.

24. Eliot H, Gianni L & Myers C. Oxidative destruction of DNA by the adriamycin-iron complex. *Biochemistry*, 1984, 23: 928-936.

25. Rabelo E, De Angelis K, Bock P, Fernandes TRG, Cervo F, Belló-Klein A, Clausell N & Irigoyen MC. Baroreflex sensitivity and oxidative

stress in adriamycin-induced heart failure. *Hypertension*, 2001, 38: 576-580.

26. Rhode LE, Mazzoti NG, Silva LFF, Weder C, Belló-Klein A, Clausell N. Superoxide dismutase activity in adriamycin-induced cardiotoxicity in humans: a novel tool for risk stratification. *Journal of Cardiac Failure*, 2004. (in press)

27. Levett D, Karp R. Heart Transplantation. *Surg. Clin. N. Am.* 1985, 65:613-635.

28. Heath D, Harris P, Kay M. Pulmonary hypertension produced in rats by ingestion of *Crotalaria Spectabilis* seeds. *Thorax*, 1967, 22:176.

29. Brown L, Miller J, Dagger A, Sernia C. Cardiac and vascular responses after monocrotaline-induced hypertrophy in rats. *J. Cardiovasc. Research*. 1998, 31(1): 108-115.

30. Farahmand F, Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes in experimental cor pulmonale. *Mol. Cell Biochem*. 2004, 260(1-2):21-29.

31. Souza-Rabbo MP, Silva LF, Auzani JAS, Fernandes TRG, Pinto MP, Belló-Klein A. Marcadores periféricos de estresse oxidativo na insuficiência cardíaca direita: o papel modulador do exercício. *XI Congresso Nacional do Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular*, 2004, resumo 28.

32. Mazzotti NG, Hübscher G, Parise C, Auzani JÁ, Schenkel PC, Fernandes TRG, Voght E, Belló-Klein A. Efeitos dos flavonóides da uva preta na insuficiência cardíaca direita: avaliação do estresse oxidativo. *XVIII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, 2003, resumo 03041.

33. Mc Cord JM. Oxygen-derived free radicals in posts ischemic injury. *New England Journal of Medicine*, 1985, 312: 159-163.

34. Conner EM & Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*, 1996, 12: 274-277.

35. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, Scordo D, Hourquebie H, Motteni L, De Palma C & Boveris A. Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *American Heart Journal*, 1988, 115: 307-312.

36. Mergner GW, Weglicki WB & Kramer JH. Posts ischemic free radical production in the venous blood of the regionally ischemic swine heart. Effect of desferroxamine. *Circulation*, 1991, 84: 2079-2090.

37. Fletcher PJ, Pfeffer JM, Pfeffer MA & Braunwald E. Left ventricular diastolic pressure-volume relations in rats with healed myocardial infarction. Effects on systolic function. *Circulation Research*, 1981, 49: 618-626.

38. De Angelis K, Leiner AA, Irigoyen MC, Cestari IA. Nonstimulated cardiomyoplasty improves hemodynamics in myocardial-infarcted rats. *Artificial Organs*, 2001, 25 (11): 939-943.

39. Gupta M & Singal PK. Higher antioxidant capacity during chronic stable heart hypertrophy. *Circulation Research*, 1989, 64: 398-406.

40. Belló-Klein A, Oliveira AR, Miranda MFS, Irigoyen MC, Homem de Bittencourt Jr PI, Llesuy S, Belló AA. Effect of trolox C on cardiac contracture induced by hydrogen peroxide. *Brazilian Journal of Medical and Biology Research*, 1997, 30(11):1337-1342.

41. Khaper N and Singal PK. Effects of Afterload-reducing Drugs on Pathogenesis of Antioxidant Changes and Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997, 29:856-861.

42. Radim MJ, Holycross BJ, Sharkey LC, Sihry L, McCune SA. Gender modulates activation of rennin-angiotensin and endothelin systems in hypertension and heart failure. *Journal Applied Physiology*, 2002, 92: 935-940.

43. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, Doi R, Mano T, Kuzuya T, Miwa T, Takeda H, Hori M. Renin Angiotensin System-Dependent

Hypertrophy as a Contributor to Heart Failure in Hypertensive Rats: Different Characteristics from Renin Angiotensin System-Independent Hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001, 37(1): 293-299.

44. Laurindo FRM, Luz PL. Espécies Ativas de Oxigênio Podem Contribuir para Aumento da Resistência Vascular Periférica na Hipertensão: Uma Hipótese. *Hiper Ativo*, 1995, vol.2, n.º2.

45. Usui M, Egashira K, Kitamoto S, Koyanagi M, Katoh M, Kataoka C, Shimokawa H, Takeshita A. Pathogenic role of oxidative stress in vascular angiotensin-converting enzyme activation in long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension*, 1999, 34:546-551.

46. Brown L, Doggrel AS. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiol. Research*, 1998, 39:89-105.

47. Ruzicka M, Leenen FHH. Experimental Renovascular Hypertension: Methodological Aspects and Role of the Renin-Angiotensin System. In Ganten D, Jond W. (ed) *Handbook of Hypertension*, vol.16: Experimental and Genetic Models of Hypertension. Elsevier Science B V, 1994.

Barp J, Araújo ASR, Fernandes TRG, Llesuy SF, Belló-Klein A. Estrogen influence on the myocardial oxidative stress in hypertensive female rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, vol.36, n. 1, p. 10-10.

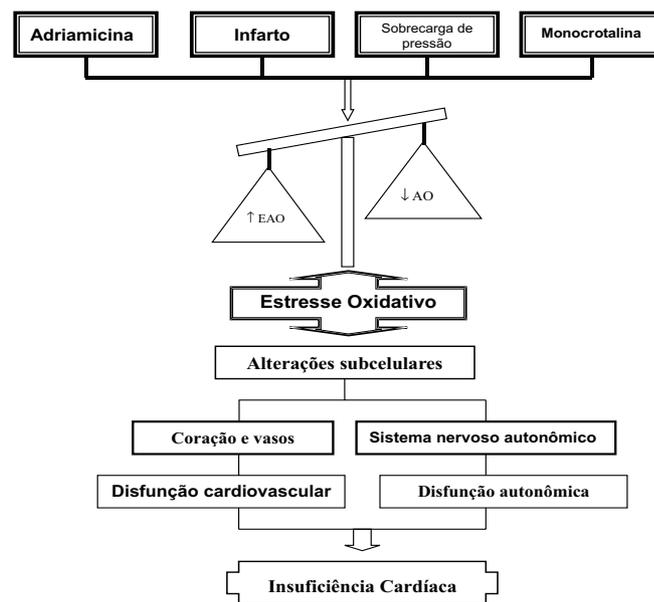


Figura 1: Esquema representativo dos diversos indutores de IC abordados nesta revisão e sua relação com o estresse oxidativo. AO = antioxidante, EAO = espécies ativas de oxigênio.