

ALTERAÇÕES MORFOLOGICAS E BIOQUIMICAS DO CORAÇÃO NA ANEMIA FERROPRIVA EXPERIMENTAL EM RATOS

Sonia V. Carrillo,¹ Marcos A. Rossi² e Gerson Muccillo³

Faculdade de Medicina e Faculdade de Filosofia,
Ciencias e Letras
Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, S. P., Brasil

RESUMO

O efeito da anemia ferropriva sobre a morfologia do coração e sobre os níveis de catecolaminas desse órgão foi estudado em ratos Wistar recém-desmamados. Os animais com deficiência de ferro apresentaram menor ganho de peso corporal e menor concentração de hemoglobina sanguínea que os animais controles. O presente trabalho demonstra que a anemia por deficiência nutricional de ferro induz à hipertrofia cardíaca, evidenciada pelo aumento do peso do coração, associado com aumento no tamanho das fibras cardíacas e diminuição do nível de catecolaminas do miocárdio. O possível

Manuscrito modificado recebido: 13-7-82.

- 1 Pós-graduanda, Departamento de Patologia, Laboratório de Patologia Experimental, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 14100 - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
- 2 Professor Adjunto, Departamento de Patologia, Laboratório de Patologia Experimental, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.
- 3 Professor Assistente-Doutor, Departamento de Matemática da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, USP.

significado da alteração neuro-hormonal na patogênese da hipertrofia do coração é discutido.

INTRODUÇÃO

A hipertrofia é a principal alteração patológica do coração na anemia crônica grave. Todavia outras alterações, tais como infiltração gordurosa, necrose focal, edema intersticial e intracelular e degeneração basofílica, também têm sido relatadas (1-3). Achados patológicos semelhantes e caracterizados por edema, infiltrado celular mononuclear, fibrose, degeneração gordurosa, hemorragia e hipertrofia do miocárdio, são encontrados quando da administração de noradrenalina, tanto no homem (4, 5) como em animais de experimentação (6, 7). Além disso, a infusão crônica de doses subhipertensivas de noradrenalina induz hipertrofia cardíaca (8). Visto que (a) verifica-se uma excreção urinária de noradrenalina anormalmente elevada, em crianças com anemia por deficiência alimentar de ferro (9) e (b) o nível plasmático de noradrenalina em pacientes com anemia ferropriva encontra-se acentuadamente aumentado (10), é nosso objetivo verificar os níveis de catecolaminas do miocárdio de ratos com anemia ferropriva experimental, procurando estabelecer uma possível correlação entre dados bioquímicos e morfológicos.

MATERIAL E METODOS

Ratos albinos, machos, da linhagem Wistar, recém-desmamados, provenientes do Biotério Geral da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP foram alocados, segundo o tipo de dieta que receberiam, em 3 grupos: Grupo C (controle – 12 animais) – dieta semi-sintética de laboratório (Tabela 1), Grupo D (deficiente – 32 animais) – dieta experimental deficiente em ferro (Tabela 2) e Grupo DS (deficiente suplementado – 10 animais) – dieta experimental deficiente em ferro suplementada com ferro. A dieta controle utilizada neste experimento é a que normalmente empregamos em nosso laboratório. Curvas de crescimento ponderal foram obtidas com animais normais alimentados com essa dieta balanceada e são utilizadas como parâmetro para comparação com os animais em experimentação. A dieta experimental deficiente em ferro empregada foi uma modificação da preconizada por

TABELA 1

COMPOSIÇÃO DA DIETA SEMI-SINTÉTICA DE LABORATORIO
(GRUPO C)

Componentes	g/100 g
Caseína	16
Mistura salina ^a	4
Mistura de vitaminas ^b	1
Sacarose	40
Dextrose	20
Oleo de soja	15
Colina	0.2
Agar	3.8

Calorias: 4.39 kcal/g

- ^a A mistura salina contém as seguintes quantidades de sais (g/100 g): NaCl, 13.945; KI, 0,079; KH_2PO_4 , 38,9; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 5,73; CaCO_3 , 38,14; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2,70; $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0,401; $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,055; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,048, e $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,002.
- ^b A mistura de vitaminas é composta de (mg/100 g): retinol (100.000 U. I./g), 900; colecalciferol (200.000 U.I./g), 50; α tocoferol, 500; ácido ascórbico, 4,500; inositol, 500; menadiona, 225; ácido paraminobenzóico, 500; nicotinamida, 450; tiamina, 100; riboflavina, 100; piridoxina HCl, 100; pantotenato de cálcio, 300; biotina, 2; ácido fólico, 9; cianocobalamina, 0,135 e dextrose q.s.p. 100 g.

McCall et al. (11), e de acordo com as necessidades mínimas de nutrientes de ratos em crescimento (12). A composição da dieta experimental suplementada com ferro foi idêntica àquela oferecida ao grupo D, com exceção da adição de 108 mg de sulfato ferroso para cada 100 g de dieta (12), permitindo desse modo demonstrar que eventuais alterações encontradas nos animais do grupo D seriam causadas exclusivamente pela deficiência de ferro e não de qualquer outro nutriente. Como já havíamos constatado em experimento piloto que animais alimentados com dieta deficiente em ferro apresentaram elevado índice de mortalidade, tivemos que partir de um número maior de ratos no grupo D para que ao final do experimento pudessemos ter um número suficiente de animais

TABELA 2

COMPOSIÇÃO DA DIETA EXPERIMENTAL DEFICIENTE EM FERRO
(GRUPO D)

Componentes	g/100 g
Leite em pó desnatado ^a	68,1
Sacarose	22,7
Mistura salina ^b	3,0
Mistura de vitaminas ^c	1,0
Colina	0,2
Oleo de soja	5,0
Calorias: 3.82 kcal/g	

- a O leite em pó desnatado tem a seguinte composição (g/100 g): gordura, 1; proteínas, 36; lactose, 52; sais minerais, 8 e água, 3, fornecendo 361 kcal/g.
- b A mistura salina contém as seguintes quantidades (g/100 g): NaCl, 29; KI, 0,007; MnSO₄.H₂O, 5,54; CuSO₄.5H₂O, 0,73 e dextrose q.s.p. 100 g. Baseada nas necessidades mínimas requeridas por ratos (12).
- c A mistura de vitamina é composta de (mg/100 g): retinol (100.000 U.I./g) 200; colecalciferol (200.000 U.I./g), 50; α tocoferol, 700; inositol, 20; menadiona, 10; ácido paraminobenzoico, 150; nicotinamida, 150; tiamina, 20; riboflavina, 25; piridoxina HCl, 12; pantotenato de cálcio, 80; biotina, 2; ácido fólico, 10; cianocobalamina, 0,2 e dextrose q.s.p. 100 g.

para procedermos as dosagens de catecolaminas e o estudo morfológico.

Os animais foram colocados em gaiolas de polipropileno (5 ratos por gaiola), lavadas diariamente. O alimento foi oferecido em comedouros de vidro e a água em tubos graduados de Richter, ambos *ad libitum*. A água oferecida ao grupo D era previamente deionizada. Os animais foram pesados duas vezes por semana.

Decorridas quatro semanas, os animais foram sacrificados sob anestesia superficial com éter sulfúrico, por exsanguinação após secção da aorta abdominal. Foram colhidas amostras de sangue e verificados os níveis de hemoglobina pelo método da cianometemoglobina (13). Os corações foram retirados rapidamente, lavados

com solução gelada de NaCl a 0,90/o (0 a 4°C), secados com papel filtro, pesados e destinados ao estudo morfológico ou à dosagem de catecolaminas.

Para o estudo morfológico, após a excisão dos átrios, os ventrículos (direito e esquerdo) foram divididos em 3 fragmentos por duas secções coronais. A fixação foi feita por imersão em solução de formaldeído a 40/o (formol a 100/o) durante 18 a 24 horas e, a seguir, o material foi incluído em parafina. De cada um desses 3 fragmentos foram feitos cortes histológicos seriados (5-6 micrômetros de espessura), aproveitando-se o primeiro de cada 5 cortes, que era então corado com hematoxilina e eosina e examinado em microscópio óptico convencional. A medida do menor diâmetro da fibra muscular cardíaca foi obtida em desenhos de cortes transversais, projetados por uma câmara clara adaptada ao microscópio. Estabeleceu-se um número padrão de, pelo menos, 200 fibras medidas por animal.

As dosagens de catecolaminas foram realizadas de acordo com o método de Anton e Sayre (14). Esse método envolve a extração das catecolaminas com butanol após prévia homogeneização do tecido cardíaco na presença de ácido etilendiaminotetracético (EDTA), em tampão fosfato (0,2M, pH = 7,8) em que foi dissolvido um inibidor sulfidrílico, o ácido paracloromercurifenilsulfônico (PCMPS) e, retorno da amina a uma fase aquosa por eluição com ácido clorídrico 0,1N. As dosagens de catecolaminas foram feitas de acordo com a técnica de Anton e Sayre (15), baseada na formação de um derivado fluorescente triidroxindólico pela oxidação do eluido na presença do ferricianeto de potássio, seguida pela adição de ascorbato alcalino. A fluorescência foi lida em espectrofluorímetro aminco-Bowman. As leituras foram feitas em comprimentos de onda de excitação de 409 e 422 nm, e comprimentos de onda de emissão de 519 e 529 nm, para noradrenalina e adrenalina, respectivamente.

RESULTADOS

Os animais dos três grupos apresentaram ao final do experimento um bom aspecto geral. As médias de pesos corporais iniciais e finais encontram-se na Tabela 3. O grupo que recebeu dieta experimental deficiente em ferro teve um menor ganho de peso do que os dos outros grupos. Os índices de crescimento para os grupos C, D e DS foram, em média, respectivamente: 2,50; 2,08 e 2,34 g/dia/rato.

TABELA 3

**PESOS CORPORAIS (INICIAL E FINAL) E TAXAS DE CRESCIMENTO
DOS ANIMAIS DOS DIFERENTES GRUPOS**

Grupo	Peso corporal (g)		Taxa de crescimento (g/dia/rato)
	Inicial	Final	
C	32.42 ± 0,61 (n = 12)	107.33 ± 3.63 (n = 12)	2,50
D	31.59 ± 0,47 (n = 32)	93,92 ± 3,21 (n = 13)	2,08
DS	31,90 ± 0,82 (n = 10)	102,00 ± 6,09 (n = 10)	2,34

Cada valor representa a média ± desvio padrão.

Grupo C, dieta semi-sintética de laboratório; grupo D, dieta experimental deficiente em ferro; grupo DS, dieta experimental deficiente em ferro suplementada com ferro.

O nível médio de hemoglobina sanguíneo do grupo D foi de 46,09% do valor encontrado para o grupo C e 39,46% do valor encontrado para o grupo DS (Tabela 4).

A concentração de catecolaminas dos corações dos ratos anêmicos foi apenas 53,42% daquela encontrada para os corações dos ratos do grupo C e 52% do grupo DS. Pudemos também constatar uma correlação positiva significativa entre a gravidade da anemia e a queda da concentração de noradrenalina do coração (Figura 1).

Confrontamos o valor do peso do coração de cada rato anêmico (peso observado) com o valor esperado para um rato normal de mesmo peso corporal (peso previsto). Os pesos previstos puderam ser calculados a partir de uma curva realizada com animais normais, relacionando-se uma grande faixa de pesos corporais com os respectivos pesos dos corações, método semelhante ao já utilizado (16). Os pesos observados dos corações dos grupos C e DS não são significativamente diferentes dos seus respectivos pesos previstos, porém, os pesos observados dos corações do grupo D foram

maiores do que os pesos previstos, apresentando uma diferença altamente significativa ($P < 0,0025$). Os níveis de hemoglobina do sangue, as concentrações de catecolaminas do coração e as relações peso do coração/peso corporal estão representadas na Figura 2.

No estudo ao nível de microscopia óptica, os corações dos animais do grupo D apresentaram aspectos normais, semelhantes aos dos outros dois grupos, exceção feita ao diâmetro das fibras musculares. Os animais anêmicos apresentaram um valor médio para o diâmetro de suas fibras musculares de $6,82 \pm 0,10 \mu\text{m}$, maiores que os valores encontrados para os grupos C e DS $6,31 \pm 0,08 \mu\text{m}$ e $6,13 \pm 0,08 \mu\text{m}$, respectivamente.

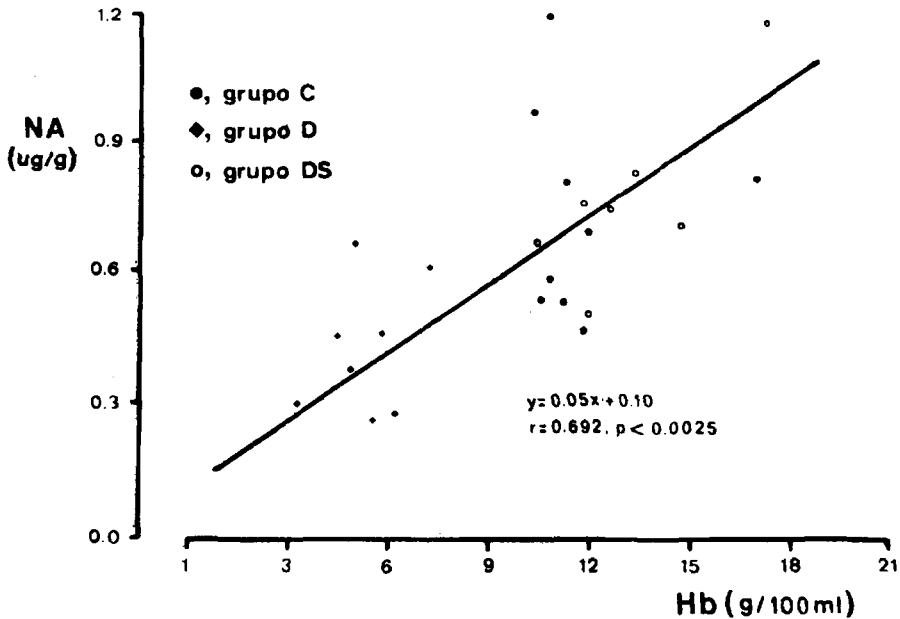


FIGURA 1

Correlação entre o grau de intensidade da anemia, indicado pelos níveis sanguíneos de hemoglobina (Hb), e a concentração de nora-drenalina cardíaca (NA). Grupo C, dieta semi-sintética de labora-tório; grupo D, dieta experimental deficiente em ferro; grupo DS, dieta experimental deficiente em ferro suplementada com ferro

TÁBELA 4

PESOS DOS CORAÇÕES, RELAÇÕES PESO DO CORAÇÃO: PESO CORPORAL (pc/PC), MENOR DIÂMETRO DAS FIBRAS MUSCULARES, NÍVEL DE NORADRENALINA MIOCÁRDICA E NÍVEL DE HEMOGLOBINA SANGUÍNEA DOS DIFERENTES GRUPOS

Grupo	Peso do coração (mg)				pc/PC (g/100g)	Diâmetro da fi- bra muscular (μ)	Noradrenalina (μ g/g)	Hemoglobina (g/100ml)
	Observado	Previsto	% do previsto	P*				
C	437.50 \pm 12,00 (n = 12)	438,60	99,75	NS	4,16 \pm 0,12 (n = 12)	6,31 \pm 0,08 (n = 400)	0,73 \pm 0,07 (n = 9)	12,15 \pm 0,56 (n = 12)
D	511,54 \pm 16,47 (n = 13)	361,40	141,54	< 0.0025	5,50 \pm 0,21 (n = 0.13)	6,82 \pm 0,10 (n = 400)	0,39 \pm 0,04 (n = 11)	5,60 \pm 0,35 (n = 11)
DS	406,00 \pm 24,34 (n = 10)	421,05	96,42	NS	4,09 \pm 0,13 (n = 10)	6,13 \pm 0,08 (n = 400)	0,75 \pm 0,08 (n = 7)	14,19 \pm 0,77 (n = 10)
C x D	P < 0,01				P < 0,001	P < 0,0005	P < 0,001	P < 0,0001
C x DS	NS				NS	NS	NS	P < 0,0025
D x DS	P < 0,005				P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,001	P < 0,0001

Cada valor representa a media \pm desvio padrão.

* Medido versus previsto.

NS = não significante.

Grupo C, dieta semi-sintética de laboratório; grupo D, dieta experimental deficiente em ferro; grupo DS, dieta experimental deficiente em ferro suplementada com ferro.

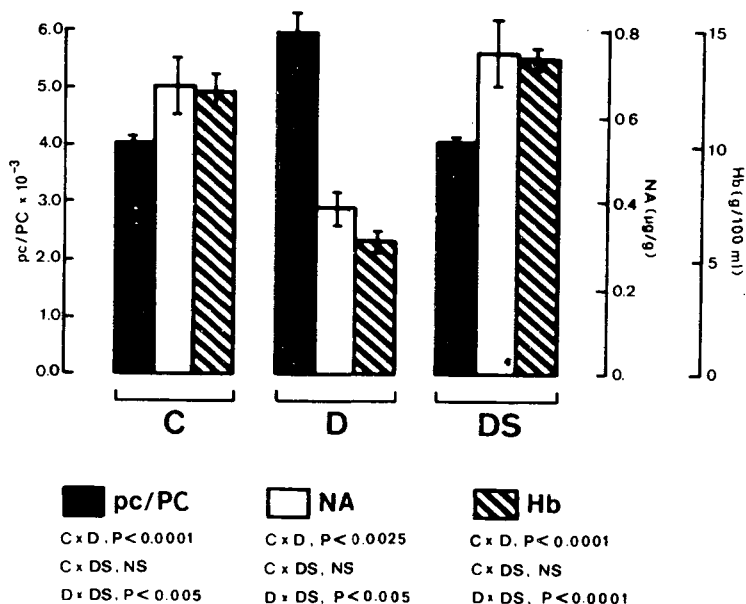


FIGURA 2

Valores médios de noradrenalina cardíaca (NA), relação peso de coração:peso corporal (pc/PC) e níveis de hemoglobina (Hb) em diferentes grupos. Grupo C, dieta semi-sintética de laboratório; grupo D, dieta deficiente em ferro; grupo DS, dieta experimental deficiente em ferro suplementada com ferro. As barras verticais representam os erros padrões das médias.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente trabalho mostram claramente que ratos submetidos por 4 semanas a uma dieta deficiente em ferro, composta basicamente de leite em pó desnatado, desenvolvem anemia acentuada. Observamos uma diminuição do nível de hemoglobina sanguínea nos animais do grupo D, de cerca de 60% em comparação com os valores controles (grupos C e DS).

A evolução ponderal dos animais com deficiência de ferro foi menor que a dos outros dois grupos controles. Observação semelhante já havia sido feita (11, 17). A anemia e o menor índice de crescimento dos animais do grupo D foram devidos, exclusivamente, à deficiência de ferro. Esta afirmação é fundamentada no fato de que os animais do grupo DS —que receberam dieta idêntica àquela oferecida ao grupo D, porém suplementada com ferro— desenvolveram-se de maneira semelhante aos animais do grupo C (controles com dieta semi-sintética de laboratório), e não apresentaram anemia.

Os animais anêmicos apresentaram comprometimento cardíaco caracterizado predominantemente por hipertrofia, evidenciada pelo aumento dos pesos absoluto e relativo do coração e pelo aumento do menor diâmetro das fibras musculares cardíacas. Norman e McBroom (18) induziram anemia hemolítica em ratos pela administração de fenilhidrazina e observaram hipertrofia cardíaca após 4 semanas de tratamento. Paplanus *et al.* (19) verificaram hipertrofia cardíaca em cães submetidos à espoliação sanguínea por 5 meses. Recentemente Swann e Contrera (20) também constataram hipertrofia do coração em ratos submetidos a tratamento com fenilhidrazina ou com soro anti-hemácia de rato.

Além disso verificamos que a concentração de noradrenalina do coração do ratos anêmicos estava diminuída cerca de 50% em relação aos animais controles (C e DS). Swann e Contrera (20), através da indução de anemia auto-imune ou de anemia hemolítica em ratos, também demonstraram uma diminuição da concentração de noradrenalina em corações hipertrofiados. Em outros modelos experimentais de hipertrofia cardíaca também têm sido observadas alterações no conteúdo de catecolaminas do coração. Spann *et al.* (21), trabalhando com cobaias nas quais se produziu constrição da aorta descendente observaram níveis reduzidos de noradrenalina cardíaca. Observação semelhante foi feita por Fischer *et al.* (22) quando provocaram hipertrofia do coração por ligadura da aorta abdominal em ratos.

A noradrenalina tem sido aventada como o gatilho hormonal acionado para o acoplamento dos fenômenos mecânicos e bioquímicos que concorrem para a compensação do coração numa condição de stress. Laks *et al.* (8) demonstraram que a infusão crônica de doses subhipertensivas de noradrenalina causam hipertrofia cardíaca em cães. Miocardiopatia, manifestada por alterações patológicas caracterizadas por miocitólise, edema intersticial, infiltrado celular, fibrose, degeneração gordurosa, hemorragia e hipertrofia, é

frequentemente relacionada à noradrenalina (6, 23-26). Weiss e Costa (27), em estudos *in vitro*, demonstraram que a atividade da adenilciclase da glândula pineal de ratos aumentava cerca de 3 vezes com a adição de noradrenalina. Aelony *et al.* (28), trabalhando com hamsters com cardiomiopatia congênita e que apresentam níveis elevados de noradrenalina cardíaca, também verificaram um aumento da atividade da adenilciclase no miocárdio. Nair e Dhurjaty (29) incluem estes dados na cadeia de eventos que propõem para a explicação do mecanismo de hipertrofia cardíaca consequente a um aumento da noradrenalina. Segundo esses autores, a noradrenalina aumentada estimularia a atividade da adenilciclase, levando a uma maior formação de AMP cíclico. Com isso haveria um aumento de atividade da RNA-polimerase com consequente aumento da síntese protéica.

Como correlacionar esses fatos com os nossos achados experimentais de hipertrofia cardíaca associada a uma diminuição da noradrenalina miocárdica? Estudos recentes sobre anemia ferropriva vêm em nosso auxílio para o esclarecimento dessa aparente contradição. Voorhess *et al.* (9) pesquisaram em crianças a relação entre o armazenamento corporal de ferro e a excreção urinária de catecolaminas. Crianças com anemia ferropriva tinham uma excreção de noradrenalina anormalmente elevada que só voltava aos níveis normais após 3 a 6 dias de tratamento com administração intramuscular de ferro-dextran. Já as crianças que não eram anêmicas apresentaram quantidades normais de noradrenalina urinária antes e depois do tratamento. Segundo esses autores, a excreção urinária de noradrenalina aumentada nas crianças com anemia ferropriva seria causada por uma diminuição da atividade intraneuronal da MAO provocada pela deficiência de ferro. Symes *et al.* (30) mostraram *in vitro* que a deficiência nutricional crônica de ferro em ratos causa um decréscimo na atividade dessa enzima no fígado, e que a manutenção da atividade MAO *in vivo* depende de um suprimento adequado de ferro proveniente da dieta. Mais recentemente, Wagner *et al.* (10) verificaram que pacientes com anemia ferropriva, associada ou não a outros tipos de anemia, apresentavam níveis plasmáticos de catecolaminas significativamente aumentados em relação aos indivíduos controles; os pacientes que tinham outras formas de anemia apresentavam níveis normais de catecolaminas plasmáticas. Esses autores acreditam que uma inibição da MAO, per se, não explicaria esse aumento da noradrenalina circulante, posto que trataram pacientes com anemia ferropriva

usando sulfato ferroso por via oral e observaram que os níveis plasmáticos de noradrenalina desses pacientes voltavam ao normal 3-24 horas após essa terapia. Youdim *et al.* (31) demonstraram que existe deficiência da MAO de plaquetas de pacientes anêmicos e que esta enzima apenas retorna a valores normais após 6 dias de terapia com ferro. Assim, em desacordo das sugestões de Voorhess e corroborando as de Wagner, a MAO parece, relamente, não desempenhar nenhum papel significativo que contribua para a queda da concentração desse neurohormônio no plasma e na urina de pacientes com anemia ferropriva. A associação dessas observações às apresentadas no presente trabalho, no leva a sugerir que poderia estar ocorrendo um distúrbio no metabolismo de catecolaminas do miocárdio de ratos anêmicos. Uma possibilidade para que ocorresse diminuição do conteúdo de neurotransmissor seria, por exemplo, através de aumento na taxa de liberação de noradrenalina consequente ao stress crônico que a anemia representa e com hiperestimulação de receptores adrenérgicos. Uma liberação em excesso da noradrenalina poderia levar à queda da sua concentração tissular e consequente aumento na circulação e excreção urinária. É sabido que as terminações nervosas simpáticas nos átrios e nos ventrículos são interpostas entre bandas musculares e esse conjunto se comportaria como um plexo perimuscular formando-se, desse modo, uma unidade neuromuscular. Quando a razão de liberação do neurotransmissor excedesse a capacidade dessas unidades de utilizá-lo ou metabolizá-lo, ele fluiria para os canais vasculares (32) aumentando assim a concentração plasmática e a concentração urinária da noradrenalina. Em reforço a hipótese de aumento de liberação de neurotransmissor, vários autores relataram que a hipóxia grave e a anóxia podem induzir um aumento na liberação de noradrenalina fisiologicamente ativa do coração (33, 34). Considerando-se que na anemia o conteúdo de oxigênio do sangue arterial está diminuído, esse poderia ser o fator a estimular a liberação de noradrenalina cardíaca. O organismo, numa tendência natural, procura manter os níveis endógenos de catecolaminas dentro de uma faixa de normalidade. No caso de excesso de liberação da noradrenalina, um aumento no mecanismo de reuptake poderia ser acionado numa tentativa de reaver a homeostase do neurotransmissor. Chang e Chiueh (35) sugeriram que o mecanismo do reuptake é intensificado quando a atividade simpática está aumentada. Segundo Baghat e Friedman (36) se existe um aumento do reuptake da noradrenalina liberada, então é provável que a síntese desse neurotransmissor não esteja suficientemente acelerada para balancear o

aumento da liberação. Existiria assim, um limite definido para a extensão na qual a síntese de noradrenalina e o mecanismo de reuptake pudessem ser estimulados para compensar um excesso de liberação desse neurotransmissor.

Em síntese, os elevados níveis plasmáticos, a excreção urinária aumentada e os baixos níveis de catecolamina miocárdica na anemia ferropriva poderiam significar uma maior quantidade de neurotransmissor disponível para se ligar aos receptores, estimulando as células musculares do miocárdio e induzindo síntese proteica e hipertrofia cardíaca. Experimentos estão em andamento para se obter informações sobre síntese, liberação e armazenamento de noradrenalina no coração de ratos com anemia ferropriva experimental.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração técnica das Srtas. Lucia H. Massei, Neuza Achê e Ueida M. Barros e o trabalho datilográfico da Srta. Mafalda G. Menezes. Agradecemos também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo auxílio financeiro e à Companhia Industrial e Comercial Brasileira de Produtos Alimentares (Nestlé) pelo fornecimento do leite em pó desnatado.

SUMMARY

THE EFFECT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN THE RAT ON THE CATECHOLAMINE LEVELS AND MORPHOLOGY OF THE HEART

The effect of iron deficiency anemia on the catecholamine levels and morphology of the heart was studied in young male Wistar rats. The iron-deficient rats showed mild restriction of body weight gain and a striking lowering of blood hemoglobin concentration. In addition the present study demonstrated that the experimental iron deficiency anemia induces cardiac hypertrophy, as revealed by increased heart weight associated with increased size of cardiac muscle cells, as well as decreased myocardium catecholamine levels. The possible meaning of the neurohormonal change in the pathogenesis of the hypertrophic heart is discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein, B. & E. P. Boas. Functional diastolic murmurs and cardiac enlargement in severe anemias. *Arch. Int. Med.*, **39**: 226-232, 1927.
2. McKinney, B. Anaemia. Em: **Pathology of the Cardiomyopathies**, London, Butterworths, 1974, p. 372-373.
3. Revis, N. W. & A. J. V. Cameron. Association of myocardial cell necrosis with experimental cardiac hypertrophy. *J. Pathol.*, **128**: 193-202, 1979.
4. Szakács, J. E., R. M. Diammette & E. C. Cowart Jr. Pathological implication of the catecholamines, epinephrine and norepinephrine. *U. S. Armed Forces Med. J.*, **10**: 908-915, 1959.
5. Ferrans, V. J., R. C. Hibbs, J. J. Walsh & G. E. Burch. Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necrosis produced by sympathomimetic agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **156**: 309-332, 1969.
6. Maling, H. M. & B. Highman. Exaggerated ventricular arrhythmias and myocardial fatty changes after large doses of norepinephrine and epinephrine in unanesthetized dogs. *Am. J. Physiol.*, **194**: 590-596, 1958.
7. Gans, J. H. & M. R. Cater. Norepinephrine-induced cardiac hypertrophy in dogs. *Life Sci.*, **9**: 731-743, 1970.
8. Laks, M. M., F. Morady & H. J. C. Swan. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest.*, **64** (1): 75-78, 1973.
9. Voorhess, L.M., M.J. Stuart, J. A. Stockman & F. A. Oski. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. *J. Pediat.*, **86** (4): 542-547, 1975.
10. Wagner, A., N. Fortier, A. Giroux, J. Lukes & L. M. Snyder. Catecholamines in adult iron deficiency patients. *Experientia*, **35** (5): 681-682, 1979.
11. McCall, M. G., G. E. Newman, J. R. P. O'Brien, J. S. Valberg & L. J. Vitts. Studies in iron metabolism. 1. The experimental production of iron deficiency in the growing rat. *Brit. J. Nutr.*, **16**: 297-304, 1962.
12. National Research Council. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition: Nutrient requirements of the laboratory rat. In: **Nutrient Requirements of Laboratory Animals**, Washington, D. C., National Academy of Sciences, 1978, p. 7-37.
13. Drabkin, D. L. The standardization of hemoglobin measurements. *Am. J. Med. Sci.*, **215**: 110-111, 1948.
14. Anton, A. H. & D. F. Sayre. Possible sources of error in solvent extraction procedure for catecholamines. *Eur. J. Pharmacol.*, **4**: 435-440, 1968.

15. Anton, A. H. & D. F. Sayre. A study of the factor affecting the aluminum oxidetrihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **138**: 360-375, 1962.
16. Grove, D., K. G. Nair & R. Zak. Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. III. Change in DNA content: the relative contributions of polyploid and mitotic activity. *Circulation Res.*, **25**: 463-471, 1969.
17. Penney, D. G., B. B. Lawrence & J. R. Mieszala. Lactate dehydrogenase and pyruvate kinase in rat heart during sideropenic anemia. *Biochim. Biophys. Acta*, **334**: 24-30, 1974.
18. Norman, T. D. & R. D. McBroom. Cardiac hypertrophy in rats with phenylhydrazine anaemia. *Circulation Res.*, **6**: 765-770, 1958.
19. Paplanus, S. H., M. J. Zbar & J. W. Hays. Cardiac hypertrophy as a manifestation of chronic anemia. *Am. J. Pathol.*, **34**: 149-157, 1958.
20. Swann, J. W. & J. F. Contrera. Depletion of cardiac norepinephrine during two forms of hemolytic anemia in the rat. *Circulation Res.*, **38**: 179-184, 1976.
21. Spann, J. F., C. A. Chidsey & E. Braunwald. Reduction of cardiac stores of norepinephrine in experimental heart failure. *Science*, **174**: 153-155, 1964.
22. Fischer, J. E., W. D. Horst & I. J. Kopin. Norepinephrine metabolism in hypertrophied rat hearts. *Nat.*, **28**: 951-953, 1965.
23. Pearce, R. N. Experimental myocarditis: a study of the histological changes following intravenous injections of adrenalin. *J. Exp. Med.*, **8**: 400-412, 1906.
24. Hansmann, G. H. & J. R. Schenker. Acute isolated myocarditis. Report on a case with study of the development of the lesion. *Am. Heart J.*, **15**: 749-756, 1938.
25. Szakács, J. E. & A. Cannon. 1. Norepinephrine myocarditis. *Am. J. Clin. Pathol.*, **30**: 425-434, 1958.
26. García, R. & M. Jennings. Pheochromocytoma masquerading as a cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **29**: 568-571, 1972.
27. Weiss, B. & E. Costa. Selective stimulation of adenylyl cyclase of rat pineal gland by pharmacologically active catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **161** (2): 310-319, 1968.
28. Aelony, B. & E. Costa. Adenylyl-cyclase activity in rat pineal gland: Effects of chronic denervation and norepinephrine. *Science*, **156**: 1750-1751, 1967.
29. Nair, K. G. & S. Dhurjaty. Catecholamine-induced hypertrophy. *Am. Heart J.*, **94**: 393-394, 1977.
30. Symes, A. L., T. L. Sourkes, M. B. H. Youdim, G. Gregoriadis & H. Birbaum. Decreased monoamine oxidase activity in liver of iron-deficient rats. *Can. J. Biochem.*, **47**: 999-1002, 1969.
31. Youdim, M. B. H., H. F. Woods, B. Mitchell, D. G. Grahane-Smith & S. Callender. Human platelet monoamine oxidase activity in iron-defi-

- ciency anemia. **Clin. Sci. Mol. Med.**, **48**: 289-295, 1975.
32. Yamaguchi, N., J. de Champlain & R. Nadeau. Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. **Circulation Res.**, **36**: 662-668, 1975.
 33. Wollemerger, A. & L. Shahab. Anoxia-induced release of noradrenaline from the isolated perfused heart. **Nature**, **207**: 88-89, 1965.
 34. Goldman, R. H. & D. C. Harrison. The effects of hypoxia and hypercarbia on myocardial catecholamines. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **174**: 307-314, 1970.
 35. Chang, C. C. & C. C. Chiueh. Increased uptake of noradrenaline in rat submaxillary gland during sympathetic nerve stimulation. **J. Pharm. Pharmac.**, **20**: 157-159, 1968.
 36. Baghat, B. & E. Friedman. Factors involved in maintenance of cardiac catecholamine content; relative importance of synthesis and reuptake. **Brit. J. Pharmacol.**, **37**: 24-33, 1969.