

4.4.5. Massa cardíaca normalizada pelo peso corporal

Nas Tabelas 4, 5 e 6 são apresentados os valores de massa cardíaca e massa dos ventrículos esquerdo e direito, normalizados pelo peso corporal dos animais deste estudo. Os ratos submetidos à sobrecarga pressora do ventrículo esquerdo apresentaram aumento nos valores de M_C/PC e M_{VE}/PC , quando comparados aos seus grupos controle. A M_{VD}/PC manteve-se praticamente inalterada em todos os grupos.

4.4.6. Espessura da parede do ventrículo esquerdo

A coarctação da aorta provocou aumento significativo na espessura da parede do ventrículo esquerdo nos ratos tratados com veículo. Por outro lado, o tratamento com colchicina provocou diminuição na espessura do ventrículo esquerdo nos ratos SO e submetidos à CoAo.

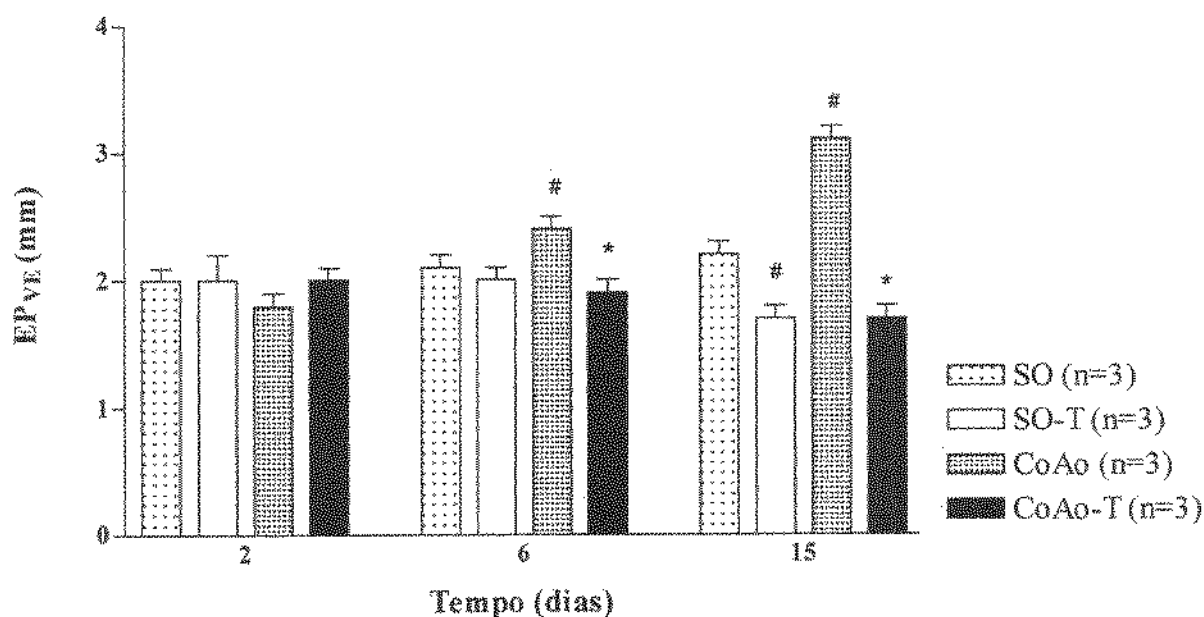


Figura 22: Efeito do tratamento com colchicina na espessura da parede do ventrículo esquerdo. Estão apresentados os valores médios $\pm$ erro-padrão da média. # $p < 0,05$ versus SO; * $p < 0,05$ versus CoAo.

4.4.7. Diâmetro interno do ventrículo esquerdo

Como indicado na Figura 23, o diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DI_{VE}) apresentou aumento progressivo nos ratos SO, permanecendo inalterado no 6° e 15° dias de cirurgia fictícia nos ratos SO-T. A constrição da aorta causou aumento no DI_{VE} no 2° dia pós-cirúrgico. Posteriormente, os ratos submetidos à CoAo e ao tratamento com veículo apresentaram redução significativa no DI_{VE} , enquanto os ratos CoAo e tratamento com colchicina apresentaram o mesmo valor que seus controles, no 15° dia de cirurgia.

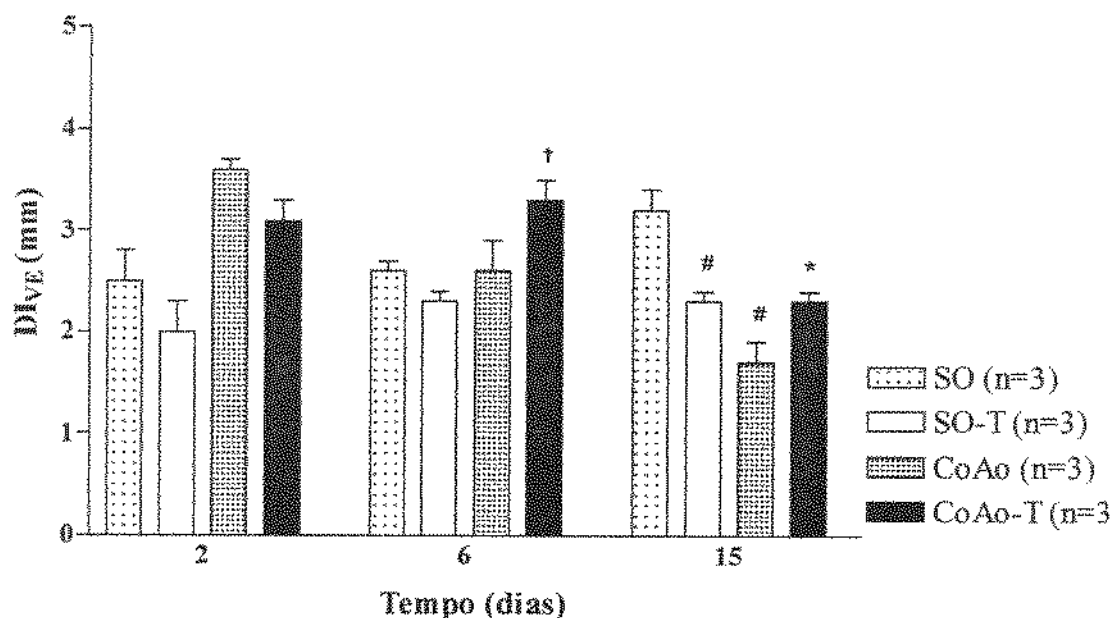


Figura 23: Efeito do tratamento com colchicina no diâmetro interno do ventrículo esquerdo. Estão apresentados os valores médios $\pm$ erro-padrão da média. # $p < 0,05$ versus SO; † $p < 0,05$ versus SO-T; * $p < 0,05$ versus CoAo.

4.4.8. Relação espessura da parede/diâmetro interno do ventrículo esquerdo

Não houve alterações significativas da relação espessura da parede/diâmetro interno do ventrículo esquerdo (EP_{VE}/DI_{VE}) nos animais submetidos à cirurgia fictícia. A cirurgia de coarctação de aorta provocou aumento significativo da EP_{VE}/DI_{VE} nos ratos tratados com veículo e discreta diminuição nos ratos submetidos ao tratamento com colchicina, ao final do período deste estudo.

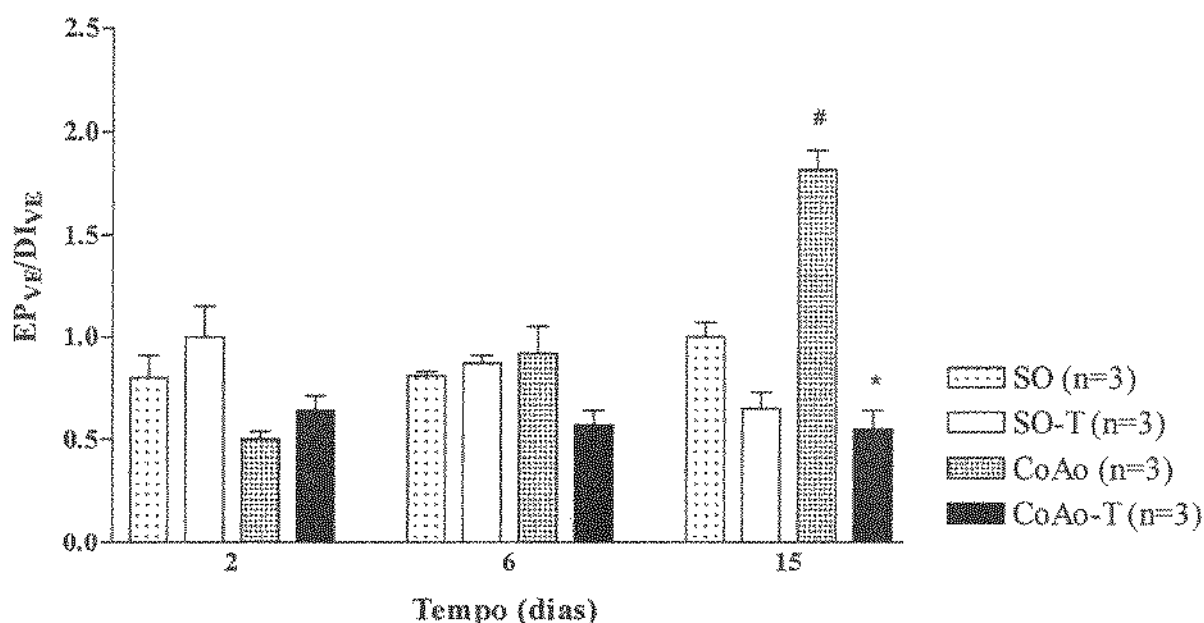


Figura 24: Efeito do tratamento com colchicina na relação espessura da parede/diâmetro interno do ventrículo esquerdo. Estão apresentados os valores médios $\pm$ erro-padrão da média. # $p < 0,05$ versus SO; † $p < 0,05$ versus SO-T; * $p < 0,05$ versus CoAo.

4.5. EFEITO DO TRATAMENTO COM COLCHICINA NA ESTRUTURA HISTOLÓGICA DO MIOCÁRDIO

Os resultados obtidos das análises da estrutura histológica do miocárdio são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Parâmetros histológicos dos corações após 2, 6 e 15 dias de cirurgia fictícia (SO) ou coarctação da aorta (CoAo).

	SO		CoAo	
	(n=3)	T (n = 3)	(n = 3)	T (n = 3)
2 dias				
EMC (µm)	10,1±0,1	10,3±0,2	11,8±0,2 [#]	10,7±0,1*
Vv[m] (%)	90±2,0	92±0,9	92±0,66	94±1,04
6 dias				
EMC (µm)	10,8 ±0,1	9,6±0,1 [#]	12,6±0,2 [#]	11,8±0,2 [†] *
Vv[m] (%)	88±1,6	90±2,2	92±1,7	87±5
15 dias				
EMC (µm)	11,2 ±0,2	9,9±0,1 [#]	16,5±0,2 [#]	11,8±0,2 [†] *
Vv[m] (%)	88±3,5	90±1,5	90±2,3	90±0,5

Valores médios ± erro-padrão da média; n: número de animais; T: tratamento com colchicina; EMC: espessura do miócito cardíaco; Vv[m]: densidade de volume de miócitos; µm: micrômetro; [#] p< 0,05 *versus* SO; [†] p< 0,05 *versus* SO-T; * p < 0,05 *versus* CoAo; (ANOVA e Bonferroni).

4.5.1. Espessura do miócito cardíaco

A Figura 25 indica os valores da espessura do miócito cardíaco (EMC) nos diversos grupos experimentais deste estudo. A EMC apresentou-se sem alterações significativas nos grupos submetidos à cirurgia fictícia ao longo do período estudado. Os ratos CoAo tratados com colchicina apresentaram discreto aumento da EMC em relação aos controles tratados com colchicina, ao passo que os ratos submetidos à CoAo e ao tratamento com veículo apresentaram aumento significativo da EMC em relação aos ratos SO, no 15º dia de sobrecarga pressora.

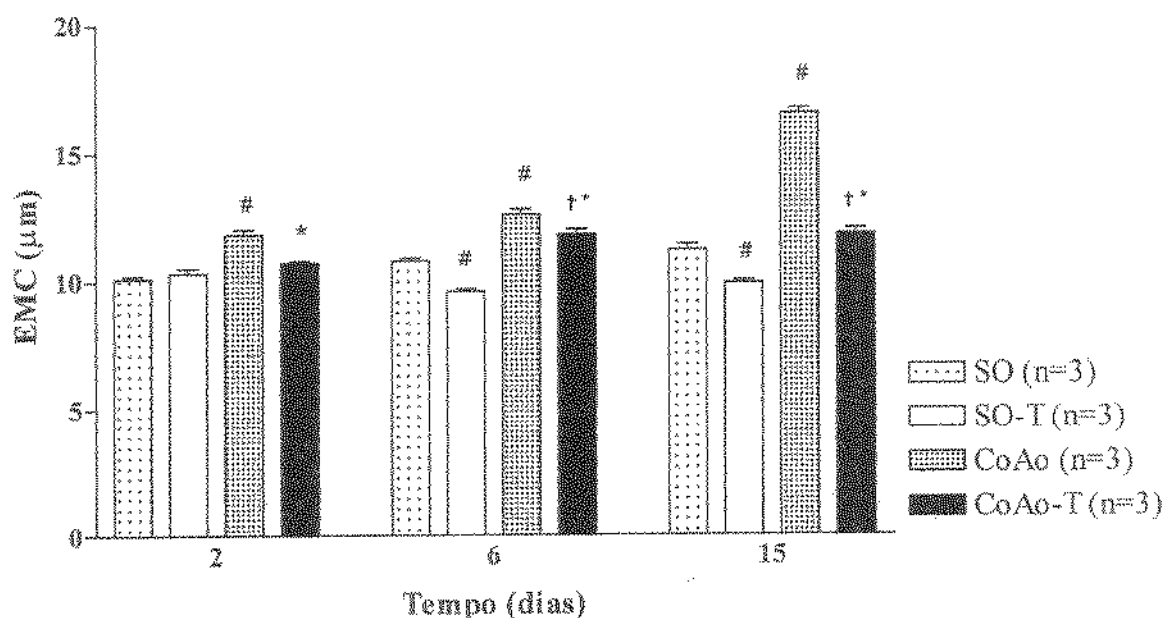


Figura 25: Efeito do tratamento com colchicina na espessura do miócito cardíaco. Estão apresentados os valores médios $\pm$ erro-padrão da média. # $p < 0,05$ versus SO; † $p < 0,05$ versus SO-T; * $p < 0,05$ versus CoAo.

4.5.2. Densidade de volume do miocárdio

A Tabela 7 apresenta os valores médios da densidade de volume do miocárdio Vv[m]. Não foram observadas diferenças significativas na Vv[m] entre os grupos de animais deste estudo, em qualquer tempo após a cirurgia.

4.6. EFEITO DO TRATAMENTO COM COLCHICINA NA POLIMERIZAÇÃO DA TUBULINA

A Figura 26 mostra exemplos representativos de Western blots correspondentes às frações polimerizadas e não-polimerizadas de tubulina em ratos submetidos à cirurgia fictícia ou de coarctação da aorta, tratados com salina ou colchicina (n=2).

Nos grupos estudados, maior quantidade de tubulina foi detectada nas frações não-polimerizadas dos miocárdios. Nos grupos de animais submetidos à CoAo e ao tratamento com veículo houve aumento significativo na fração polimerizada de tubulina. O tratamento com colchicina reduziu a fração polimerizada de tubulina nos ratos submetidos à constrição aórtica.

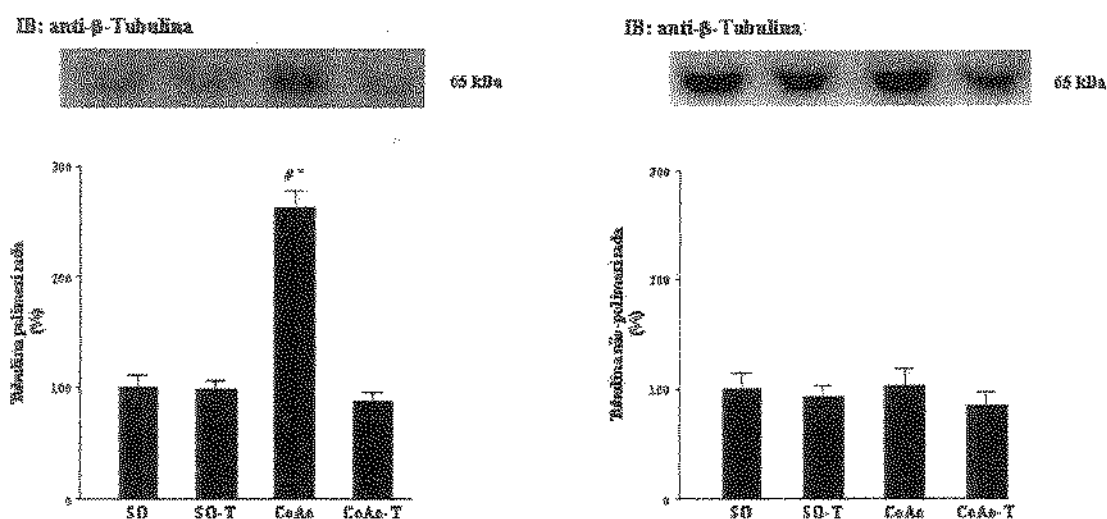


Figura 26: Efeito do tratamento com colchicina na polimerização da tubulina. Estão apresentados os valores médios $\pm$ erro-padrão da média. $\#p<0,05$ versus SO; $*p<0,05$ versus CoAo-T.



5. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo permitem concluir que o tratamento com colchicina atenua o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica em ratos submetidos à sobrecarga ventricular esquerda, induzida por constrição da aorta. Merece destaque o fato de que estes ratos foram submetidos à sobrecarga pressora de intensidade semelhante, constatada pelos níveis semelhantes de pressão sistólica do ventrículo esquerdo e gradiente transcoarctação. Desses resultados pode-se concluir também que os ratos submetidos à constrição da aorta, tratados com colchicina, apesar de terem apresentado menor crescimento hipertrófico do que os ratos tratados com veículo apresentaram função cardíaca preservada. Os achados que dão suporte a estas conclusões são:

a) Ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina apresentaram valores do índice de hipertrofia M_{VE}/M_{VD} significativamente menores que os apresentados pelos ratos submetidos à constrição, tratados com veículo. Comparados aos ratos tratados com veículo, aqueles tratados com colchicina apresentaram atenuação do crescimento hipertrófico de 38 e 50% no 6º e 15º dias, após a cirurgia de constrição da aorta, respectivamente. Os resultados da análise planimétrica e morfométrica do ventrículo esquerdo foram concordantes com os resultados do índice M_{VE}/M_{VD} . Como esperado, a espessura da parede do ventrículo esquerdo aumentou progressivamente nos ratos submetidos a constrição da aorta e tratados com veículo, enquanto naqueles tratados com colchicina não houve variação significativa ao longo do período de estudo. Ao final do estudo, os ratos submetidos a constrição da aorta e tratados com veículo apresentaram espessura da parede do ventrículo esquerdo 41% maior que os ratos controle tratados com veículo, enquanto nos ratos submetidos à constrição da aorta tratados com colchicina os valores médios da espessura da parede do ventrículo esquerdo foram semelhantes aos ratos controle tratados com colchicina. Da mesma forma, o diâmetro dos cardiomiócitos aumentou progressivamente nos ratos submetidos à constrição da aorta tratados com veículo, mas não naqueles tratados com colchicina. No 15º após a cirurgia de constrição, os ratos tratados com veículo apresentaram valor médio do diâmetro dos miócitos cardíacos 47% maiores que os ratos controle tratados com veículo, enquanto nos ratos tratados com colchicina o valor médio do diâmetro dos miócitos cardíacos foi apenas 19% maior que o de seus controles.

b) A conclusão de que a função cardíaca foi preservada nos ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina baseou-se nos resultados de medidas de pressão do ventrículo esquerdo basais e durante aumento de resistência vascular sistêmica induzida por fenilefrina, e na análise de parâmetros planimétricos do ventrículo esquerdo. Os ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina apresentaram valores de pressão sistólica e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PSVE; PDVE) semelhantes àqueles dos ratos tratados com veículo. Os resultados dos experimentos realizados com infusão de doses crescentes de fenilefrina reforçaram a idéia de que a função do ventrículo esquerdo estava preservada nos ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina. Estes ratos apresentaram respostas de pressões sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo semelhantes aos ratos tratados com veículo e também aos ratos controle tratados com veículo ou colchicina. Esta conclusão foi corroborada pelos resultados da análise planimétrica realizada nos cortes histológicos de ventrículo esquerdo, onde não foram observadas dilatação do ventrículo esquerdo ou alteração da relação entre a espessura da parede e o diâmetro do ventrículo esquerdo (EP_{VE}/DI_{VE}) nos ratos submetidos à constrição da aorta tratados com colchicina.

Efeito da colchicina sobre o crescimento hipertrófico

No presente estudo, demonstrou-se que o tratamento de ratos com doses de colchicina que impedem o aumento na polimerização dos microtúbulos, atenua o crescimento hipertrófico do miocárdio de ratos submetidos à sobrecarga pressora por constrição da aorta. É importante salientar que esta atenuação ocorreu mesmo na presença de sobrecarga pressora semelhante àquela dos ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com veículo. Poucos estudos anteriores a este avaliaram o efeito do tratamento prolongado de colchicina sobre a massa miocárdica e o crescimento hipertrófico do miocárdio (LIMAS & LIMAS, 1991; CICOGNA *et al.*, 1997; TSUTSUI *et al.*, 1999). Em ratos com hipertrofia induzida por administração L-tiroxina (LIMAS & LIMAS, 1991), o tratamento com colchicina não preveniu o aparecimento de hipertrofia. A ausência de efeito da colchicina neste modelo poderia ser explicada por diferenças intrínsecas entre a hipertrofia provocada por L-tiroxina e aquela provocada por sobrecarga pressora. Além

disso, diferenças nas doses de colchicina utilizadas naquele e no nosso estudo poderiam explicar a diferença nos resultados. A dose de colchicina de 0,1 mg/Kg/dia utilizada por LIMAS & LIMAS (1991), poderia ser insuficiente para influenciar o crescimento hipertrófico induzido por L-tiroxina. A ausência, naquele estudo, de dados indicativos do efeito da colchicina sobre os microtúbulos miocárdicos dificulta a comparação dos resultados. Da mesma forma, o tempo de 5 dias de tratamento com L-tiroxina e colchicina poderia não ser suficiente para que os efeitos da colchicina no crescimento hipertrófico, fossem observados. Os resultados indicam que o efeito sobre o crescimento hipertrófico, apesar de já poder ser observado no 6º dia após a coarctação da aorta, foi mais acentuados após o 15º de coarctação da aorta e tratamento.

Estudos realizados por CICOGNA *et al.* (1997) também não demonstraram efeitos significativos do tratamento crônico com colchicina sobre o crescimento hipertrófico do miocárdio em SHRs tratados por período que se estendeu do 13º ao 24º mês de vida dos animais. Também neste estudo, a dose utilizada para tratamento dos ratos pode ter sido insuficiente para atenuar o crescimento hipertrófico. Estima-se que a dose administrada aos ratos naquele estudo foi de ~80 µg/Kg/dia. Além disso, a administração da droga, por via oral, poderia resultar em níveis séricos ainda mais baixos. Estudos demonstraram que a absorção da colchicina é variável, mas em geral, não ultrapassa 30% da dose administrada (LEVY, SPINO, READ, 1991).

Os resultados são comparáveis àqueles de estudos mais recentes realizados por TSUTSUI *et al.* (1999) que estudaram SHRs tratados por 4 semanas com doses crescentes de colchicina, iniciando-se na sétima semana de vida dos animais com 0,6 e atingindo 1,0 mg/Kg/dia, administrada por via intraperitoneal. Foram observadas reduções de cerca de 35% no crescimento hipertrófico do ventrículo esquerdo de SHRs tratados com colchicina, comparados aos SHRs tratados com veículo. Diferentemente desse estudo, nos de TSUTSUI *et al.* (1999), os ratos, tanto controle como os tratados com colchicina, não apresentaram alteração no ganho de massa corporal. Uma explicação plausível para este fato é a diferença nas idades dos ratos nos dois estudos. No presente estudo utilizaram-se ratos com pesos entre 140 e 180 g, portanto em plena fase de crescimento, enquanto nos estudos de TSUTSUI *et al.* (1999) foram utilizados ratos com pesos que variaram entre 280-340g, considerados adultos.

A atenuação da hipertrofia provocada por sobrecarga pressora nos ratos tratados com colchicina poderia ser decorrente da atenuação do crescimento de miócitos individuais e/ou redução no número de miócitos por volume de massa miocárdica. A atenuação expressiva no aumento do diâmetro dos miócitos individuais, nos ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina, indica que ocorreu atenuação do crescimento dos miócitos individuais. No entanto, a análise morfométrica do miocárdio, realizada no presente estudo, não permite afastar a possibilidade de que tenha ocorrido, paralelamente, redução no número de miócitos nos ratos submetidos a constrição da aorta e tratados com colchicina. De fato, o aumento no diâmetro dos miócitos individuais nesses ratos, apesar de discreto (19%), comparado com a ausência de variação na espessura do ventrículo esquerdo poderia sugerir diminuição no número de miócitos na parede do ventrículo esquerdo. Por outro lado, esses resultados, demonstrando que a densidade dos miócitos permaneceu constante em todos os grupos sugere que a densidade do volume interstício miocárdico permaneceu constante, sugerindo, por sua vez, a preservação do número de miócitos. Assim, estudos adicionais com quantificação do número de miócitos, por volume de miocárdio, são necessários para o esclarecimento deste ponto.

Resultados de estudos em corações *in situ* e em miócitos cardíacos isolados corroboram a idéia de que o tratamento com colchicina, em doses que impedem a polimerização do citoesqueleto, atenuam o crescimento hipertrófico de cardiomiócitos. SADOSHIMA *et al.* (1992) avaliaram os efeitos da colchicina em miócitos cardíacos obtidos de ratos neonatos, submetidos a estiramento *in vitro*, uma manobra que reconhecidamente induz ao crescimento hipertrófico dos miócitos. O tratamento com colchicina, apesar de não bloquear a indução da expressão de genes de expressão rápida como o c-fos, c-myc e c-jun, considerados marcadores precoces de crescimento hipertrófico, atenuou significativamente a síntese de proteínas basal, mas não a induzida por estiramento (SADOSHIMA *et al.*, 1992). Em estudos mais recentes, realizados por TAKAHASHI *et al.* (1998), foram utilizados ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina e os corações avaliados quanto à expressão de marcadores de crescimento hipertrófico, quantidade total de RNA, razão RNA/DNA e síntese de proteína, no terceiro dia após a coarctação da aorta, quando ainda não havia crescimento evidente de massa miocárdica. O tratamento com colchicina aboliu os aumentos na expressão dos

marcadores de hipertrofia e de RNA total, indicando inibição dos mecanismos moleculares representativos de crescimento hipertrófico dos miócitos cardíacos.

Poder-se ia supor que o tratamento com colchicina, por afetar o ganho de peso dos ratos teria influenciado o crescimento hipertrófico do miocárdio de ratos submetidos a sobrecarga pressora. No entanto, todas as comparações que se realizaram foram baseadas em controles que receberam o mesmo tratamento com colchicina e apresentaram os mesmos efeitos da droga no crescimento corporal que aqueles submetidos a constrição da aorta. Por outro lado, estudos em modelos de animais com hipertrofia indicam que a desnutrição protéico calórica, apesar de influenciar o peso total do coração, não afeta o crescimento hipertrófico do miocárdio (CICOGNA *et al.*, 2000).

A colchicina liga-se com alta especificidade e afinidade a dímeros de tubulina, impedindo especificamente a polimerização dos microtúbulos. Todos os efeitos celulares desta droga são atribuídos à sua capacidade de inibir a polimerização dos microtúbulos. Assim, é razoável concluir que a integridade dos microtúbulos é importante para o crescimento hipertrófico do miocárdio. Ainda nesse contexto, é importante salientar que apesar de ter-se observado redução no crescimento hipertrófico do miocárdio, em ratos submetidos à constrição da aorta e tratados com colchicina, nos ratos controle tratados com esta droga não se observaram efeitos do tratamento no crescimento específico dos ventrículos. As variações da massa dos ventrículos acompanharam as variações do peso corporal desses ratos. Da mesma forma que os ratos controle tratados com veículo, a razão M_{VE}/M_{VD} permaneceu constante, reforçando a idéia de que a colchicina não influenciou o crescimento específico do coração em ratos sem sobrecarga pressora. Este fato também foi observado nos estudos de SADOSHIMA *et al.* (1992) em miócitos isolados, TAKAHASHI *et al.* (1998) e TSUTSUI *et al.* (1999) e indica que o efeito da colchicina sobre o crescimento hipertrófico do miocárdio depende de “ativação” prévia dos microtúbulos.

As razões pelas quais a integridade dos microtúbulos contribui para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, por sobrecarga pressora, não estão esclarecidas e não foram exploradas nesse estudo. No entanto, algumas hipóteses são discutidas à seguir. Os microtúbulos são componentes do citoesqueleto, cuja integridade permite a sustentação do arranjo tridimensional das células (INGBER, 1997). Além disso, o citoesqueleto

contribui para o contato das células entre si e com a matriz extracelular, através de conexão com proteínas transmembrana como as integrinas e conexinas (BURRIDGE & CHRZANOWSKA-WODNICKA, 1996). Este arranjo estabelece um vínculo mecânico entre estruturas de células vizinhas e a matriz extracelular. Da mesma forma, este arranjo é considerado importante para a função de receptores localizados na membrana celular como os β -receptores, receptores de fatores de crescimento, insulina e canais iônicos (WANG, YAN, RASENICK, 1990; GIANCOTTI & RUOSLAHTI, 1999; CARMAN *et al.*, 1998; OLSON, TRUMBLY, GIBSON, 2001). Além do vínculo mecânico, diversas linhas de evidência indicam que o citoesqueleto é importante na compartimentalização celular e abriga em sua estrutura proteínas envolvidas em processos de sinalização celular (GUNDERSEN & COOK, 1999; FUCHS & YANG, 1999). Finalmente, é digna de nota a importante função de transporte intracelular do citoesqueleto. O transporte de proteínas, mRNA e vesículas dependem da integridade do citoesqueleto.

Estima-se que a concentração de tubulina nos miócitos cardíacos de corações adultos seja de cerca de 100 ng/100 g de proteína total (SAMUEL *et al.*, 1983). No entanto, estudos com imunofluorescência indicam que nos miócitos cardíacos, a tubulina e os microtúbulos estão concentrados em torno do núcleo e distribuídos em focos no sarcoplasma (SAMUEL *et al.*, 1983; TSUTSUI *et al.*, 1994; TAGAWA *et al.*, 1997). Nos estudos com microscopia eletrônica, os microtúbulos em miócitos cardíacos aparecem como redes que envolvem o núcleo e, em padrão helicoidal em torno das miofibrilas e organelas, incluindo mitocôndrias, retículo sarcoplasmático e Golgi (FERRANS & ROBERTS, 1973; GOLDSTEIN & ENTMAN, 1979; WATKINS *et al.*, 1987). Esta distribuição dos microtúbulos contribui para manter as miofibrilas e organelas, principalmente as mitocôndria, em posição adequada no interior dos miócitos cardíacos (WATKINS *et al.*, 1987). Por outro lado, sua distribuição ao longo do sarcolema tem importância na função dos microtúbulos no transporte transmembrana e no funcionamento de receptores e de canais iônicos (WATKINS *et al.*, 1987, MALTSEV & UNDROVINAS, 1997; GÓMEZ, KERFANT, VASSORT, 2000; BANANIS *et al.*, 2000). Estudos em miócitos cardíacos hipertróficos demonstraram aumento significativo dos microtúbulos nas áreas perinucleares e perimiofibrilas (TABAYASHI *et al.*, 1987; LODISH *et al.*, 2000). O aumento nas áreas perinucleares, rica em ribossomos e complexo de Golgi, pode indicar

sua importância na síntese de proteínas. Por outro lado seu posicionamento próximo as miofibrilas pode indicar seu papel na miofibrilogênese.

Portanto, é plausível admitir que o tratamento com colchicina atenua o crescimento hipertrófico do miocárdio por afetar múltiplas funções celulares, com consequência na expressão gênica e crescimento celular. Uma das possibilidades para os efeitos atenuadores da inibição da polimerização dos microtúbulos sobre o crescimento hipertrófico poderia ser explicada pela ruptura do arranjo tridimensional e comprometimento da transdução mecano-bioquímica, reconhecidamente um fator importante para o crescimento hipertrófico do miocárdio (COOPER, 1997). Em estudos recentes, em nosso laboratório (dados não publicados) verificou-se que o tratamento com colchicina impede a ativação da via de sinalização Integrina/Fak/Src/Erk1/2, suspeita de envolvimento na mecanotransdução em miócitos cardíaco (FRANCHINI *et al.*, 2000; DOMINGOS *et al.*, 2002). Como a Fak e Src dependem de associação com os filamentos de actina para serem ativadas, a hipótese é de que o tratamento com colchicina, por romper a integridade dos microtúbulos, também afeta a integridade dos demais filamentos do citoesqueleto ou mesmo a capacidade de o estímulo mecânico ativar esta via.

Outra possibilidade é a de que a ruptura dos microtúbulos pela colchicina poderia alterar a estabilidade de polirribossomos e do mRNA que, reconhecidamente, se associam aos microtúbulos (AGUTTER & SUCKLING, 1982; WALKER & WHISFIELD, 1985). Assim, a ruptura dos microtúbulos impediria a adequada formação e transporte de mRNA nas células impedindo a ativação da síntese protéica, fundamental no processo de crescimento celular hipertrófico do miocárdio (ZAK, 1984). Deve-se salientar, no entanto, que este mecanismo deveria influenciar o trofismo de células não submetidas a estímulos hipertróficos.

Além disso, como discutido anteriormente, os microtúbulos são importantes para a miofibrilogênese, por organizar a estrutura tridimensional para que ocorra agregação dos filamentos de actina e miosina, durante a sarcomerogênese (WATKINS, 1987). Estudos em células musculares esqueléticas indicam que a colchicina interfere na miofibrilogênese. Portanto, o tratamento com colchicina poderia impedir a miofibrilogênese. Da mesma

forma que discutido acima, este mecanismo deveria alterar o crescimento miocárdico normal e influenciar a massa nos corações controle.

Como em outros (TSUTSUI, ISHIHARA, COOPER, 1993; TAGAWA *et al.*, 1996; KATAGIRI *et al.*, 1993; AIZAWA *et al.*, 1991), nesse estudo também se verificou aumento significativo da fração de microtúbulo polimerizado no miocárdio de ratos submetidos à constrição da aorta. Este dado incita questões quanto à origem e à importância deste fenômeno para o processo de hipertrofia cardíaca. Hipoteticamente, o aumento na densidade de microtúbulos poderia resultar da sobrecarga mecânica imposta aos cardiomiócitos que levaria a aumento de sua polimerização como resultado da ação direta do aumento de força ou estiramento e, assim, a um desequilíbrio da tubulina livre em direção à tubulina polimerizada. Por outro lado, poderia resultar do crescimento hipertrófico *per se* e da ação dos mecanismos de sinalização ativados pelo estímulo hipertrófico, que levariam ao desequilíbrio em direção à tubulina polimerizada. Neste caso, a sobrecarga aguda deveria produzir aumento da polimerização imediatamente. No entanto, o que se observou em estudos em miócitos cardíacos de gatos, obtidos de ventrículos direitos submetidos a sobrecarga pressora por bandagem da artéria pulmonar, é que o fenômeno de aumento da polimerização dos microtúbulos é lento e leva até 15 dias para atingir seu estágio mais elevado (AIZAWA *et al.*, 1991). Encontrou-se aumento da tubulina polimerizada em paralelo com o aumento da massa cardíaca, indicando que o aumento de microtúbulos polimerizados deve ser explicado por outros mecanismos. Dentre os outros possíveis mecanismos destacam-se as modificações pós-transacionais como a fosforilação da tubulina, que favorece a sua polimerização (OLMSTED, 1986). Também a atividade de proteínas associadas aos microtúbulos (MAP – *Microtubule Associated Protein*), moléculas essenciais para a regulação da tubulina, favorecem sua polimerização (CLEVELAND, 1987). As MAPs podem ser reguladas por fosforilação em tirosina ou por controle de sua expressão (CLEVELAND, 1987). Em músculos estriados, inclusive o cardíaco, a isoforma predominante é a MAP-4 (LU & LUDUENA, 1994). Ainda, a regulação da expressão de isoformas diferentes de tubulina, com maior tendência à polimerização, poderia justificar a maior formação de microtúbulos no miocárdio hipertrófico. Nesse contexto, os sítios c-terminal de α - e β -tubulina são variáveis nas diversas isoformas desta proteína e tipos específicos apresentam capacidade aumentada de se ligar às MAPs (MACCIONI, RIVAS,

VERA, 1988; SATO *et al.*, 1997; NARISHIGE *et al.*, 1999). Uma mudança no padrão de expressão das isoformas, durante a hipertrofia por sobrecarga pressora, poderia ter efeito indireto na estabilidade de microtúbulos e, portanto, na sua densidade, por aumentar sua afinidade com as MAPs. SATO *et al.* (1997) demonstraram que na hipertrofia miocárdica por sobrecarga pressora, ocorre aumento na expressão de MAP-4 e aumento na fosforilação em tirosina da tubulina, em consequência de modificações pós-translacionais. NARISHIGE *et al.* (1999), por sua vez, demonstraram que no miocárdio hipertrófico ocorre aumento na expressão das isoformas β_1 e β_2 , sendo que a isoforma β_1 tem maior propensão à polimerização. Portanto, vários mecanismos parecem contribuir para o aumento da estabilidade dos microtúbulos, o que poderia justificar um desequilíbrio da tubulina para a polimerização e o aumento dos microtúbulos nos miócitos cardíacos hipertróficos. Os mecanismos que controlam estas modificações são desconhecidos.

Nesse estudo não se encontrou, como esperado, aumento na quantidade tubulina não polimerizada nos ratos tratados com colchicina, sendo a mesma discretamente maior nos ratos tratados com veículo. Isto poderia ser explicado com base em observações anteriores que indicam que a indução de despolimerização de tubulina induzida por drogas em células em cultura, provoca aumento na concentração de tubulina livre e aumento na degradação do mRNA de tubulina (CLEVELAND, PITTENGER, FERAMISCO, 1983; GROSSMAN, JONES, McLAURIN, 1975; BARTUNEK *et al.*, 2000).

Preservação da função cardíaca em ratos tratados com colchicina

No presente estudo verificou-se que os ratos tratados com colchicina, apesar de apresentarem atenuação significativa do crescimento hipertrófico, por sobrecarga pressora, não manifestaram disfunção ventricular. Esperar-se-ia que a ausência de hipertrofia compensatória, na presença de sobrecarga pressora, promovesse dilatação e insuficiência cardíaca (HILL *et al.*, 2000). No entanto, esses resultados são concordantes com estudos recentes que demonstraram que, em modelos animais de sobrecarga, a ausência de hipertrofia miocárdica, pode não se acompanhar de insuficiência cardíaca (ESPOSITO *et al.*, 2002; KERFANT, VASSORT, GÓMEZ, 2001; GÓMEZ, KERFANT, VASSORT,

2000) questionando a idéia de que a única forma de adaptação crônica à sobrecarga pressora é o aumento de massa miocárdica. De outra forma, esta constatação levanta questões quanto aos mecanismos responsáveis pela adaptação funcional do miocárdio nas condições de sobrecarga crônica, verificadas em outros estudos e no atual.

Em um dos estudos anteriores (BARTUNEK *et al.*, 2000), corações de ratos tratados com L-NAME, cronicamente, apresentaram hipertrofia discreta do ventrículo esquerdo, apesar da elevação consistente da pressão sistólica sistêmica. Experimentos realizados com corações isolados mostraram maior resposta inotrópica ao cálcio, indicando que o aumento na contratilidade, por aumento na eficiência dos mecanismos contráteis dependentes de cálcio, poderia explicar a adaptação dos corações em níveis elevados de pressão, sem que se manifestassem sinais de disfunção ventricular.

Em estudos mais recentes, ESPOSITO *et al.* (2002) submeteram à sobrecarga pressora por coarctação da aorta, camundongos geneticamente modificados por expressão do peptídeo c-terminal da proteína G_{12q} (inibidora específica de sinais mediados pela proteína G_q) e camundongos “knockout” para a enzima dopamina β -hidroxilase ($Dbh^{-/-}$). Estes autores verificaram que estes animais não apresentaram hipertrofia ventricular esquerda, tampouco insuficiência cardíaca. Apesar de serem de difícil interpretação e não fornecerem informação adicional sobre os mecanismos que compensam a sobrecarga crônica, estes resultados sugerem que a insuficiência cardíaca, com conseqüente dilatação ventricular mediada por sobrecarga pressora crônica, depende da ativação de mecanismos de sinalização, mediados por receptores que utilizam a proteína G_q , bem como da ativação simpática específica para o coração.

Portanto, uma explicação possível para a preservação da função ventricular nos ratos tratados com colchicina seria a ativação de mecanismos que regulam a atividade contrátil, permitindo que melhora na eficiência da contração compensasse a ausência de aumento de massa miocárdica. Neste sentido, estudos recentes demonstraram que o tratamento com colchicina aumenta a entrada transiente de cálcio em miócitos cardíacos (PALMER *et al.* 1998). Este efeito é atribuído a uma ativação direta da adenilato ciclase pela tubulina (GÓMEZ, KERFANT, VASSORT, 2000). Por outro lado, de acordo com os resultados de ESPOSITO *et al.* (2002), o tratamento também deveria bloquear a ativação de

sinais envolvidos na deterioração da função miocárdica. Neste sentido, alguns estudos demonstraram que o tratamento com colchicina reduz a atividade e a sensibilidade de receptores b-adrenérgicos em miócitos cardíacos, o que poderia contribuir para a função ventricular nos animais tratados com colchicina. Estas hipóteses merecem investigação adicional.

Poderia também contribuir para a preservação do desempenho cardíaco nos ratos tratados com colchicina, a normalização da quantidade de microtúbulos nos cardiomiócitos. Estudos realizados por TSUTSUI *et al.* (1993), indicaram que o aumento dos microtúbulos nos miócitos cardíacos está associado a um rebaixamento de sua função contrátil. Por outro lado, estudos mais recentes de KOIDE *et al.* (2000) demonstraram que a ruptura dos microtúbulos com colchicina reverte a depressão da função miocárdica em cães com disfunção ventricular por sobrecarga pressora crônica. Assim, mesmo não tendo ocorrido aumento de massa, a possível ativação de mecanismos inotrópicos e a supressão do rebaixamento da função contrátil, pela inibição da polimerização excessiva da tubulina, poderiam ser responsáveis pela preservação da função, nos ratos submetidos a constrição da aorta e tratados com colchicina.

Ainda no contexto destes resultados, é digno de nota que a colchicina seja descrita em grande número de trabalhos da literatura como uma droga com efeito inotrópico negativo. No entanto, os estudos que demonstraram este efeito foram realizados com doses consideradas tóxicas. Pesquisas realizadas com doses de colchicina mais próximas das do presente estudo não demonstraram efeitos significativos da colchicina na função contrátil do miocárdio.



6. CONCLUSÃO

O tratamento com colchicina atenuou o crescimento hipertrófico do miocárdio de ratos submetidos à sobrecarga pressora, por constrição da crossa da aorta. Caracteristicamente, esta atenuação não se acompanhou de disfunção cardíaca tanto basal como em situação de aumento progressivo de resistência periférica, induzida por infusão de fenilefrina. De maneira geral, os resultados desse estudo permitem afirmar que a integridade funcional dos microtúbulos é um pré-requisito para o crescimento hipertrófico do miocárdio, induzido por sobrecarga pressora. Por outro lado, a preservação da função, na ausência de hipertrofia compensatória, sugere que a ruptura da integridade dos microtúbulos favorece a ativação de mecanismo que melhora a eficiência contrátil do miocárdio e/ou impede sua deterioração funcional.



7. SUMMARY

To determine whether the inhibition of microtubule integrity *in vivo* by colchicine could attenuate the development of cardiac hypertrophy, we studied four groups of rats: 1. Transverse aorta constriction treated with colchicine – TAO-C-T; 2. Transverse aorta constriction treated with saline – TAO-C; 3. Sham operated rats treated with colchicine SO-T; 4. Sham operated rats treated with saline – SO. Six week old rats were daily administered colchicine (0.4 mg/Kg/day) or saline via intraperitoneal injection for variable period that ranged 2 to 15 days after the surgery. TAO-C and SO rats showed similar body weight gain along the period that followed the surgery. Colchicine treatment retarded the body weight gain of both SO-T and TAO-C-T rats. These animals lost weight from the beginning of colchicine treatment up to the 6th day after the surgery. After this period there was a partial recover of body weight gain in colchicine treated rats. LV and RV mass evaluated at 2nd, 6th and 15th post-operative days paralleled the changes in body mass in SO and SO-T rats. Thus, the ratio between LV and RV mass and body mass remained stable in these rats over the period of this study. In addition, the ratio between LV and RV mass (LV_M/RV_M) remained stable at ~3.5 in these rats. Because, this index is not influenced by changes in body mass, it was preferred to estimate the effect of pressure overload in the LV mass gain in rats that underwent TAO-C. In untreated rats, TAO-C increased this index by 24% (to 4.2) and 30% (to 4.3) at 6th and 15th after the surgery, respectively, compared with SO rats. In contrast, TAO-C-T rats showed no change in the LV_M/RV_M (3.9) along the experimental period.

As expected, TAO-C induced a progressive increase in LV wall thickness (LV_{WT}). Compared to the values of the 2nd post-operative day the LV_{WT} of TAO-C rats increased by 33% and 72%, at the 6th and 15th day after the surgery, respectively. However, no significant change was observed in LV_{WT} of SO, SO-T and TAO-C-T rats.

TAO-C caused a progressive increase the ratio LV_{WT}/LV_D LV_{WT}/LV_d , characterizing a concentric hypertrophy. Otherwise, TAO-C-T and SO-T rats showed patterns indicating concentric remodeling.

Stereological analysis of myocardial section indicated that TAO-C rats increased the diameter of single cardiac myocytes progressively along the experimental period. The diameter of the cardiac myocytes in the remaining groups of rats did not change along the experimental period.

Stable systolic gradients of ~45 mmHg between the left ventricle and abdominal aorta were seen in both, TAoC and TAoC-T rats. Left ventricular peak systolic pressures (LVSP) were also comparable in these rats. Left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) increased from ~7 mmHg at the 2nd and 6th day to ~11 mmHg in TAoC and TAoC-T rats.

Increasing doses of phenylephrine increased LVSP and LVEDP in all groups of rats. Because the basal pressures and the responses to phenylphrine of TAoC and TAoC-T were higher than that of SO and SO-T rats, we analyzed the pressure responses to phenylephrine of the various groups by comparing the slopes of the regression line for the relationship between the maximal changes of LVSP and their respective LVEDP. No difference in this slope was observed among the various groups. Thus, these results indicated the preservation of cardiac pumping function in CO-T, TAoC and TAoC-T rats.

Treatment with colchicine consistently reduced the polymerized fraction of tubulin in the myocardium of both sham-operated and aortic constricted rats, while TAoC-untreated rats showed a consistent increase in polymerized fraction, compared with sham-operated treated and untreated and TAoC-treated rats. Thus the inhibition of microtubule polymerization attenuated the development of cardiac hypertrophy in pressure overloaded rat heart, but did not affect the cardiac function.



8. *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- AGUTTER, P.S. & SUCKLING, K.E. - Effect of colchicines on mammalian liver nuclear envelope and on nucleocytoplasmic RNA transport. **Biochim Biophys Acta**, 698:223-9, 1982.
- AIZAWA, H.; EMORI, Y.; MORI, A.; MUROFUSHI, H.; SAKAI, H.; SUZUKI, K. - Functional analyses of domain structure of microtubule-associated protein-4 (MAP-U). **J Biol Chem**, 266:9841-6, 1991.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. - The cytoskeleton. In: **Molecular biology of the cell**. 3th ed. New York, Garland Publishing, 1994. p. 787-860.
- ANVERSA, P.; RICCI, R.; OLIVETTI, G. - Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review. **J Am Coll Cardiol**, 7:1140-9, 1986.
- BACHELOT, C.; RAMEH, L.; PARSONS, T.; CANTLEY, L.C. - Association of phosphatidylinositol 3-kinase, via SH2 domains of p85, with focal adhesion kinase in polyoma middle t-transformed fibroblasts. **Biochim Biophys Acta**, 1311:45-52, 1996.
- BANANIS, E.; MURRAY, J.W.; STOCKERT, R.J.; SATIR, P.; WOLKOFF, A.W. - Microtubule and motor-dependent endocytic vesicle sorting in vitro. **J Cell Biol**, 151:179-86, 2000.
- BARTUNEK, J.; WEINBERG, E.O.; TAJIMA, M.; ROHRBACH, S.; KATZ, S.E.; DOUGLAS, P.S.; LORELL, B.H. - Chronic *N*^G-Nitro-L-Arginine Methyl Ester-Induced Hypertension : Novel Molecular Adaptation to Systolic Load in Absence of Hypertrophy. **Circulation**, 101: 423-29, 2000.
- BOGOYEVITCH, M.A.; GLENNON, P.E.; ANDERSSON, M.B.; CLERK, A.; LAZOU, A.; MARSHALL, C.J.; PARKER, P.J.; SUGDEN, P.H. - Endothelin-1 and fibroblast growth factors stimulate the mitogen-activated protein kinase signaling cascade in cardiac myocytes. The potential role of the cascade in the integration of two signaling pathways leading to myocyte hypertrophy. **J Biol Chem**, 269:1110-9, 1994.

- BURRIDGE, K. & CHRZANOWSKA-WODNICKA, M. - Focal adhesions, contractility, and signalling. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 12, 463-519, 1996.
- BURRIDGE, K.; TURNER, C.E.; ROMER, L.H. - Tyrosine phosphorylation of paxillin and pp125 FAK accompanies cell adhesion to extracellular matrix: a role in cytoskeletal assembly. *J Cell Biol* 119:893-903, 1992.
- CARMAN, C. V.; SOM, T.; KIM, C. M.; BENOVIC, J. L. - Binding and Phosphorylation of Tubulin by G Protein-coupled Receptor Kinases. *J Biol Chem*, 273: 20308-16, 1998.
- CHICUREL, M.E.; CHEN, C.S.; INGBER, D.E. - Cellular control lies in the balance of forces. *Curr Opin Cell Biol*, 10: 232-9, 1998.
- CICOGNA, A.C.; PADOVANI, C.R.; OKOSHI, K.; ARAGON, F.F.; OKOSHI, M.P. - Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. *Am J Med Sci*, 320:244-8, 2000.
- CICOGNA, A.C.; BROOKS, W.W.; HAYES, J.A.; ROBINSON, K.G.; SEN, S.; CONRAD, C.H.; BING, O.H. - Effect of chronic colchicine administration on the myocardium of the aging spontaneously hypertensive rat. *Mol Cell Biochem*, 166(1-2):45-54, 1997.
- CLEVELAND, D.W. - The multitubulin hypothesis revisited. *J Cell Biol*, 104:381-3, 1987.
- CLEVELAND, D.W.; PITTENGER, M.F.; FERAMISCO, J.R. - Elevation of tubulin levels by microinjection suppresses new tubulin synthesis. *Nature*, 305:738-40, 1983.
- COOPER IV, G. - Basic determinants of myocardial hypertrophy: a review of molecular mechanisms. *Annu Rev Med*, 48: 13-23, 1997.
- COOPER IV, G. - Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Ann Rev Physiol*, 49:501-518, 1987.

- COOPER IV, G. - Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Ann Rev Physiol*, 49:501-518, 1987.
- COOPER IV, G.; KENT, R.L.; UBOH, C.E.; THOMPSON, E.W.; MARINO, T.A. - Hemodynamic *versus* adrenergic control of cat right ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 75:1403-14, 1985.
- DANOWSKI, B.A.; IMANAKA-YOSHIDA, K.; SANGER, J.M.; SANGER, J.W. - Costameres are sites of force transmission to the substratum in adult rat cardiomyocytes. *J Cell Biol*, 118: 1411-20, 1992.
- DOMINGOS, P.P.; FONSECA, P.M.; NADRUZ JR, W.; FRANCHINI, K.G. - Load-induced focal adhesion kinase activation in the myocardium: role of stretch and contractile activity. *Am J Physiol*, 282:H556-564, 2002.
- DOWNING, K.H. - Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 16:89-111, 2000.
- ESPOSITO, G.; RAPACCIUOLO, A.; PRASAD, S.V.N.; TAKAOKA, H.; THOMAS, S.A.; KOCH, W.J.; ROCKMAN, H.A. - Genetic Alterations That Inhibit In Vivo Pressure-Overload Hypertrophy Prevent Cardiac Dysfunction Despite Increased Wall Stress. *Circulation*, 105: 85 – 92, 2002.
- FERRANS, V.Y. & ROBERTS, S.C. - Intermyoibrillar nuclear myofibrillar connections in human and canine myocardium: an ultrastructural study. *J Mol Cell Cardiol*, 5:247-56, 1973.
- FINK, C.; ERGÜN, S.; KRALISCH, D.; REMMERS, U.; WEIL, J.; ESCHENHAGEN, T. - Chronic stretch of engineered heart tissue induces hypertrophy and functional improvement. *Faseb J*, 14: 669–79, 2000.
- FLORENZANO, F. & GLANTZ, A.S. - Left ventricular mechanical adaptation to chronic aortic regurgitation in intact dogs. *Am J Physiol*, 252:H969-H984, 1987.

- FRANCHINI, K. G.; TORSONI, A. S.; SOARES, P. H.; SAAD, M. J. A. - Early activation of the multicomponent signaling complex associated with focal adhesion kinase induced by pressure overload in the rat heart. **Circ Res**, 87, 558-65, 2000.
- FRENCH, A.S. - Mechanotransduction. **Ann Rev Physiol**, 54, 135-52, 1992.
- FUCHS, E, & YANG, Y. - Crossroads on cytoskeletal highways. **Cell**, 98:547-50, 1999.
- GARLAND, D.L. - Kinetics and mechanisms of colchicine binding to tubulin: evidence for ligand- induced conformational change. **Biochemistry**, 17:4266-72, 1978.
- GLANCOTTI, F. G. & RUOSLAHTI, E. - Integrin signaling. **Science**, 285: 1028-32, 1999.
- GOLSTEIN, M.A. & ENTMAN, M.L. - Microtubules in mammalian heart muscle. **J Cell Biol**, 80:183-92, 1979.
- GÓMEZ, A.M.; KERFANT, B.G.; VASSORT, G. - Microtubule disruption modulates Ca^{2+} signaling in rat cardiac myocytes. **Circ Res**, 86:30-36, 2000.
- GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN, L.P. - Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **J Clin Invest**, 56:56-64, 1975.
- GUNDERSEN, G.G. & COOK, T.A. - Microtubules and signal transduction. **Cell Biol**, 11:81-94, 1999.
- HILL, J. A.; KARIMI, M.; KUTSCHKE, W.; DAVISSON, R. L.; ZIMMERMAN, K.; WANG, Z.; KERBER, R. E.; WEISS, R. M. - Cardiac Hypertrophy Is Not a Required Compensatory Response to Short-Term Pressure Overload. **Circulation**, 101: 2863-69, 2000.
- HU, H. & SACHS, F. - Stretch-activated ion channels in the heart. **J Mol Cell Cardiol**, 29, 1511-23, 1997.
- INGBER, D. E. - Tensegrity: The architectural basis of cellular mechanotransduction. **Annu Rev Physiol**, 59:575-99, 1997.

- IZUMO, S. & SADOSHIMA, J. - The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol*, 59:551-71, 1997.
- JANMEY, P.A. - The cytoskeleton and cell signaling: component localization and mechanical coupling. *Physiol Ver*, 78:763-81, 1998.
- KATAGIRI, K.; KATAGIRI, T.; KAJIYAMA, K.; YAMAMOTO, T.; YOSHIDA, T. - Tyrosine-phosphorylation of tubulin during monocytic differentiation of HL-60 cells. *J Immunol*, 150:585-93, 1993.
- KAYE, D.; PIMENTAL, D.; PRASAD, S.; MAKI, T.; BERGER, H.J.; MCNEIL, P.L.; SMITH, T.W.; KELLY, R.A. - Role of transiently altered sarcolemmal membrane permeability and basic fibroblast growth factor release in the hypertrophic response of adult rat ventricular myocytes to increased mechanical activity in vitro. *J Clin Invest*, 97:281-91, 1996.
- KERFANT, B.G.; VASSORT, G.; GÓMEZ, A.M. - Microtubule Disruption by Colchicine Reversibly Enhances Calcium Signaling in Intact Rat Cardiac Myocytes. *Circ Res*, 88: 59e-65e, 2001.
- KOIDE, M.; HAMAWAKI, M.; NARISHIGE, T.; SATO, H.; NEMOTO, S.; DeFREYTE, G.B.S.; ZILE, M.R.; COOPER IV, G.; CARABELLO, B.A. - Microtubule depolymerization normalizes in vivo myocardial contractile function in dogs with pressure-overload left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 102:1045-52, 2000.
- KORNBERG, L.; EARP, H.S.; PARSONS, J.T.; SCHALLER, M.; JULIANO, R.L. - Cell adhesion or integrin clustering increases phosphorylation of a focal adhesion-associated tyrosine kinase. *J Biol Chem*, 267:23439-42, 1992.
- KUPPUSWAMY, D.; KERR, C.; NARISHIGE, T.; KASI, V.S.; MENICK, D.R.; COOPER IV, G. - Association of tyrosine-phosphorylated c-Src with the cytoskeleton of hypertrophying myocardium. *J Biol Chem*, 272:4500-08, 1997.

- LEVY, D.; GARRISON, R.J.; SAVAGE, D.D.; KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P. - Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 322: 1561-6, 1990.
- LEVY, M.; SPINO, M.; READ, S.E. - Colchicine: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy*, 11(3):196-211, 1991.
- LIMAS C. & LIMAS C.J. - Disparate effects of colchicine on thyroxine-induced cardiac hypertrophy and adrenoceptor changes. *Circ Res*, 68:309-13, 1991.
- LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, S.L.; MATSUDAIRA, P.; BALTIMORE, D.; DARNELL, J.W.H. - Cell motility and Shape II. Microtubules and intermediate filaments. In: LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, S.L.; MATSUDAIRA, P.; BALTIMORE, D.; DARNELL, J.W.H., ed. - **Molecular Cell Biology**. New York, Freeman and Company, 2000. pp796-836.
- LORELL, B.H. & CARABELLO, B.A. - Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*; 102: 470-9, 2000.
- LU, Q. & LUDUENA, R.F. - In vitro analysis of microtubule assembly of isotypically pure tubulin dimers. *J Biol Chem*, 269:2041-7, 1994.
- MACCIONI, R.B.; RIVAS, C.I.; VERA, J.C. - Differential interaction of synthetic peptides from the carboxy-terminal regulatory domain of tubulin with microtubule-associated proteins. *Embo J*, 7:1957-63, 1988.
- MALTSEV, V. A. & UNDROVINAS, A. I. - Cytoskeleton modulates coupling between availability and activation of cardiac sodium channel. *Am J Physiol*, 273: 1832H-40, 1997.
- MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. – **Métodos quantitativos em morfologia**. Rio de Janeiro, EdUERJ, 1995, capítulo 01, p. 17-20.

- MANIOTIS, A.J.; CHEN, C.S.; INGBER, D.E. - Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. *Proc Natl Acad Sci*, 94: 849-54, 1997.
- MORRIS, C.E. - Mechanosensitive ion channels. *J Membr Biol*, 113, 93-107, 1990.
- NARISHIGE, T.; BLADE, K.L.; ISHIBASHI, Y.; NAGAI, T.; HAMAWAKI, M.; MENICK, D.R.; KUPPUSWAMY, D.; COOPER IV, G. - Cardiac hypertrophic and developmental regulation of the β -tubulin multigene family. *J Biol Chem*, 274:9692-7, 1999.
- OLMSTED, J.B. - Microtubule-associated proteins. *Annu Rev Cell Biol*, 2:421-57, 1986.
- OLSON, A.L.; TRUMBLY, A.R.; GIBSON, G.V. - Insulin-mediated GLUT4 translocation is dependent on the microtubule network. *J Biol Chem*, 276: 10706-14, 2001.
- OMENS, J.H. - Stress and strain as regulators of myocardial growth. *Prog Bioph and Molec Biol*, 69:559-72, 1998.
- PALMER, B.M.; VALENT, S.; HOLDER, E.L.; WEINBERGER, H.D.; BIES, R.D. - Microtubules modulate cardiomyocyte β -adrenergic response in cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*, 275 (Heart Circ. Physiol. 44): H1707-H1716, 1998.
- PARDO, J.V.; SICILIANO, J.D.; CRAIG, S.W. - Vinculin is a component of an extensive network of myofibril-sarcolemma attachment regions in cardiac muscle fibers. *J Cell Biol*, 97:1081-8, 1983.
- PETERSON, M.B. & LESCH, M. - Protein synthesis and amino acid transport in the isolated rabbit right ventricular papillary muscle. Effect of isometric tension development. *Circ Res*, 31:317-27, 1972.
- ROSS, R. S. & BORG, T. K. - Integrins and the Myocardium. *Circ Res*, 88: 1112-9, 2001.
- SACHS, F. - Mechanical transduction by membrane ion channels: a mini review. *Mol Cell Biochem*, 104:57-60, 1991.

- SACKETT, D.L. & VARMA, J.K. – Molecular mechanism of colchicine action: induced local unfolding of β -tubulin. **Biochemistry**, 32:13560-5, 1993.
- SACKIN, H. - Mechanosensitive channels. **Annu Rev Physiol**, 57: 333-53, 1995.
- SADOSHIMA, J.; TAKAHASHI, T.; JAHN, L.; IZUMO, S. - Roles of mechano-sensitive ion channels, cytoskeleton, and contractile activity in stretch-induced immediate-early gene expression and hypertrophy of cardiac myocytes. **Proc Natl Acad Sci USA** 89:9905, 1992.
- SAMUEL, J.L.; SCHWARTZ, K.; LOMPRES, A.M.; DELCAYRE, C.; MAROTTE, F.; SWYNGHEDAUW, B.; RAPPAPORT, L. - Immunological quantitation and localization of tubulin in adult rat heart isolated myocytes. **Eur J Cell Biol**, 31:99-106, 1983.
- SATO, H.; NAGAI, T.; KUPPUSWAMY, D.; NARISHIGE, T.; KOIDE, M.; MENICK, D.R.; COOPER IV, G. – Microtubule stabilization in pressure overload cardiac hypertrophy. **J Cell Biol**, 139:963-7, 1997.
- SCHALLER, M.D.; HILDEBRAND, J.D.; SHANNON, J.D.; FOX, J.W.; VINES, R.R.; PARSONS, J.T. - Autophosphorylation of the focal adhesion kinase, pp125FAK, directs SH2-dependent binding of pp60src. **Mol Cell Biol**, 14:1680–8, 1994.
- SCHLAEPFER, D.D.; HANKS, S.; HUNTER, T.; VAN DER GEER, P. - Integrin-mediated signal transduction linked to Ras pathway by GRB2 binding to focal adhesion kinase. **Nature**, 372:786–91, 1994.
- SIMPSON, P.C.; LONG, C.S.; WASPE, L.E.; HENRICH, C.J.; ORDAHL, C.P. - Transcription of early developmental isogenes in cardiac myocyte hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol**, 21 (Suppl V):79-89, 1989.
- TABAYASHI, K.; IGUCHI, A.; ARAI S; SEKINO, Y.; MOIZUMI, Y.; HORIUCHI, T. - Biochemical and hemodynamic changes in the hypertrophied dog heart subjected to chronic protein-calorie malnutrition. **Tohoku J Exp Med**, 151:453-63, 1987.

- TAGAWA, H.; ROZICH, J.D.; TSUTSUI, H.; NARISHIGE, T.; KUPPUSWAMY, D.; SATO, H.; McDERMOTT, P.J.; KOIDE, M.; COOPER IV, G. – Basis for increased microtubules in pressure-hypertrophied cardiocytes. *Circulation*, 93:1230-43, 1996.
- TAGAWA, H.; WANG, N.; NARISHIGE, T.; INGBER, D.E.; ZILE, M.R.; COOPER IV, G. – Cytoskeletal Mechanics in Pressure-Overload Cardiac Hypertrophy. *Circ Res*, 80: 281-9, 1997.
- TAKAHASHI, M.; TSUTSUI, H.; TAGAWA, H.; IMANAKA-YOSHIDA, K.; TAKESHITA, A.; IGARASHI-SAITO, K. – Microtubules are involved in early hypertrophic responses of myocardium during pressure overload. *Am J Physiol*, 275 (Heart Circ. Physiol. 44): H341-H348, 1998.
- TERRACIO, L.; RUBIN, K.; GULLBERG, D.; BALOG, E.; CARVER, W.; JYRING, R.; BORG, T.K. - Expression of collagen-binding integrins during cardiac development and hypertrophy. *Circ Res*, 68:734-44, 1991.
- TSUTSUI, H.; ISHIBASHI, Y.; TAKAHASHI, M.; NAMBA, T.; TAGAWA, H.; IMANAKA-YOSHIDA, K.; TAKESHITA, A. – Chronic colchicine administration attenuates cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol*, 31:1203-13, 1999.
- TSUTSUI, H.; TAGAWA, H.; KENT, R.L.; McCOLLAM, P. L.; ISHIHARA, K.; NAGATSU, M.; COOPER IV, G. – Role of microtubules in contractile dysfunction of hypertrophied cardiocytes. *Circulation*, 90:533-55, 1994.
- TSUTSUI, H.K.; ISHIHARA, K.; COOPER IV, G. - Cytoskeletal role in the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Science*, 260:682-7, 1993.
- XENOPHONTOS, X.P.; GORDON, E.E.; MORGAN, H.E. - Effect of intraventricular pressure on protein synthesis in arrested rat hearts. *Am J Physiol*, 251:C95–C98, 1986.
- WALKER, P.R. & WHISFIELD, J.F. - Cytoplasmic microtubules are essential for the formation of membrane bound polyribosomes. *J Biol Chem*, 260:765-70, 1985.

- WANG, N.; YAN, K.; RASENICK, M.M. - Tubulin binds specifically to the signal-transducing proteins, Gs alpha and Gi alpha 1 **J Biol Chem**, 265: 1239-42, 1990.
- WATKINS, S.C.; SAMUEL, J.L.; MAROTTE, F.; BERTIER-SAVALLE, B.; RAPPAPORT, L. - Microtubules and desmin filaments during onset of heart hypertrophy in rat: a double immunoelectron microscope study. **Circ Res** 60:327-36, 1987.
- ZAK, R. - Overview of the growth process. In ZAK, R., ed. - **Growth of the Heart in Health and Disease**. New York, Raven Press, 1984, pp 1-24.



9. *ANEXOS*

Tabela 8: Grupo cirurgia fictícia (2 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias			
	1	2	3	4
1	180	189	178	191
2	148	156	149	159
3	144	153	146	152
χ	157	166	158	167
DP	19,73	19,97	17,67	20,79
EP	11,41	11,55	10,22	12,02

Tabela 9: Grupo cirurgia fictícia (2 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas ($\bar{x}$), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias			
	1	2	3	4
1	167	158	153	154
2	162	153	145	143
3	154	149	141	143
4	150	141	133	131
5	156	150	141	139
6	153	164	152	142
7	156	154	144	138
8	158	151	144	138
9	152	147	137	133
10	170	175	170	174
11	171	162	157	151
$\bar{x}$	159	155	147	144
DP	7,40	9,39	10,39	12,01
EP	2,24	2,84	3,14	3,63

Tabela 10: Grupo CoAo (2 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias			
	1	2	3	4
1	180	184	177	173
2	174	177	173	172
3	170	175	173	172
4	164	171	160	163
5	141	143	145	145
6	153	161	151	159
7	143	146	130	142
8	148	153	141	151
9	154	156	153	155
10	172	179	162	178
11	173	178	165	168
12	176	183	175	172
χ	162	167	159	163
DP	13,80	14,65	15,01	11,98
EP	3,99	4,23	4,34	3,46

Tabela 11: Grupo CoAo (2 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias			
	1	2	3	4
1	175	168	163	161
2	170	158	156	151
3	155	154	150	146
4	184	167	165	163
5	178	166	156	164
6	164	184	167	161
7	171	183	172	169
8	177	168	161	158
9	166	150	145	138
χ	171	166	159	157
DP	8,67	11,64	8,53	9,87
EP	2,89	3,88	2,84	3,29

Tabela 12: Grupo cirurgia fictícia (6 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	142	149	143	151	156	159	162	168
2	140	148	142	156	157	157	162	169
3	142	149	141	157	160	163	164	166
4	172	174	168	172	181	184	194	211
5	139	148	153	158	164	170	177	176
6	158	161	163	170	174	180	189	197
7	170	176	170	187	179	184	198	201
8	184	191	187	190	194	198	207	214
9	182	184	176	183	185	186	201	206
10	165	163	169	173	175	180	182	185
11	175	177	185	189	197	198	200	203
12	176	180	185	190	195	206	205	207
13	176	178	183	191	197	200	203	201
14	138	140	140	146	148	152	162	175
15	169	177	166	170	169	171	175	177
16	153	149	142	153	163	167	166	174
17	150	149	143	155	160	162	166	176
χ	161	164	162	170	174	177	183	189
DP	16,33	16,12	17,70	15,88	15,85	16,58	17,35	16,87
EP	3,96	3,91	4,30	3,85	3,85	4,03	4,21	4,10

Tabela 13: Grupo cirurgia fictícia (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	136	123	124	116	119	115	113	126
2	132	117	114	113	114	115	118	128
3	164	156	148	147	145	145	144	144
4	147	143	138	136	134	137	138	138
5	168	164	158	153	152	155	154	154
6	176	168	165	162	160	164	167	169
7	170	156	145	145	148	153	151	155
8	186	178	163	162	160	157	162	168
9	169	164	160	156	165	161	167	173
10	156	156	149	149	153	155	159	161
11	144	143	139	140	142	140	141	141
12	143	139	130	133	139	137	138	138
13	149	159	137	138	145	149	150	153
14	145	141	137	140	143	145	144	145
15	146	138	131	135	142	145	142	144
16	164	156	149	155	160	164	159	162
17	162	157	149	146	147	146	140	136
18	161	152	156	154	146	156	153	140
19	173	163	173	170	175	167	158	158
20	164	154	157	154	154	149	147	138
21	157	161	148	143	140	144	140	132
χ	158	152	146	145	147	148	147	148
DP	14,02	14,62	14,56	14,08	14,06	13,85	13,93	13,74
EP	3,06	3,19	3,18	3,07	3,07	3,03	3,04	3,00

Tabela 14: Grupo CoAo (6 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	165	172	165	171	170	174	177	182
2	162	153	157	166	163	170	176	177
3	168	157	166	170	172	175	182	185
4	177	186	172	176	179	183	189	203
5	169	176	162	169	178	181	186	198
6	171	179	171	177	170	175	180	185
7	166	171	161	170	169	173	175	178
8	172	176	173	176	185	191	196	212
9	181	168	171	183	194	199	204	208
10	160	166	166	165	164	183	190	205
11	179	183	188	190	195	195	206	210
12	170	170	165	176	176	177	182	187
13	143	151	139	140	153	152	161	175
14	167	176	174	176	180	188	195	207
15	151	156	139	145	148	157	172	179
16	178	186	177	181	185	189	195	209
17	160	163	160	168	174	179	167	167
18	169	171	163	170	173	180	180	183
19	182	183	180	183	187	197	202	205
χ	168	171	166	171	174	180	185	192
DP	9,97	10,85	12,08	12,02	12,31	12,29	12,55	14,52
EP	2,29	2,49	2,78	2,76	2,83	2,82	2,89	3,34

Tabela 15: Grupo CoAo (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	126	122	115	114	116	115	120	123
2	184	176	164	161	160	162	160	159
3	150	141	130	130	130	132	130	130
4	150	143	136	132	129	127	127	127
5	167	162	151	148	146	146	148	147
6	168	159	157	155	153	150	151	152
7	169	162	151	150	148	150	153	155
8	180	176	162	160	156	155	156	159
9	183	174	162	159	160	161	159	154
10	176	166	155	156	158	156	154	150
11	183	171	157	157	161	159	158	155
12	167	159	144	144	147	151	150	157
13	168	152	150	144	143	140	140	140
14	158	157	148	144	139	146	143	143
15	171	163	155	154	156	158	160	160
16	180	165	154	160	168	173	171	170
17	180	172	174	166	174	179	171	179
18	170	167	165	167	169	184	182	176
χ	168	160	152	150	151	152	152	152
DP	14,81	13,86	13,85	13,73	15,17	17,32	15,78	15,42
EP	3,49	3,27	3,27	3,24	3,58	4,09	3,72	3,64

Tabela 16: Grupo cirurgia fictícia (15 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	139	144	142	148	154	155	159	168	172	182	186	192	198	201	204	209	210
2	143	147	138	150	155	158	147	157	162	171	173	179	184	192	202	210	216
3	154	158	152	157	160	169	167	169	175	175	186	189	194	198	206	212	218
χ	145	150	144	152	156	161	158	165	170	176	182	187	192	197	204	210	215
DP	7,77	7,37	7,21	4,73	3,21	7,37	10,07	6,66	6,81	5,57	7,51	6,81	7,21	4,58	2,00	1,53	4,16
EP	4,49	4,26	4,17	2,73	1,86	4,26	5,82	3,85	3,93	3,22	4,34	3,93	4,17	2,65	1,16	0,88	2,41

Tabela 17: Grupo cirurgia fictícia (15 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	168	158	147	145	140	127	123	125	124	125	133	135	137	148	153	158	171
2	159	141	138	132	124	115	114	110	108	115	115	120	125	130	132	138	147
3	165	158	151	152	157	149	148	143	145	144	145	149	143	145	148	157	159
4	174	168	151	154	159	155	150	151	150	142	149	160	163	167	165	177	170
5	158	164	157	163	160	150	166	167	161	163	168	170	175	181	182	182	183
6	192	194	186	184	182	192	186	185	174	168	172	178	176	179	175	184	182
7	152	145	144	145	147	151	152	147	142	145	148	156	158	161	166	173	165
χ	167	161	153	154	153	148	148	147	143	143	147	153	154	159	160	167	168
DP	13,22	17,42	15,57	16,48	18,20	24,25	24,38	24,93	22,07	18,88	19,56	20,00	19,46	18,75	17,06	16,69	12,68
EP	5,01	6,60	5,90	6,24	6,89	9,18	9,24	9,44	8,36	7,15	7,41	7,58	7,37	7,10	6,46	6,32	4,80

Tabela 18: Grupo CoAo (15 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas ($\bar{x}$), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	145	152	144	142	151	146	159	163	170	173	180	187	196	200	204	215	216
2	155	170	156	153	164	164	172	179	184	188	188	195	203	210	216	227	226
3	170	175	160	160	171	176	171	177	187	186	195	201	210	210	212	212	212
4	167	172	165	162	168	173	176	175	184	182	193	199	207	205	205	212	212
5	161	160	153	156	159	161	169	176	180	184	192	199	203	207	212	216	217
6	155	152	146	150	156	153	164	163	170	174	182	187	190	193	195	200	204
7	142	149	152	148	143	149	159	166	170	173	175	184	188	190	197	201	200
$\bar{x}$	156	161	154	153	159	160	167	171	178	180	186	193	200	202	206	212	212
DP	10,49	10,83	7,41	7,00	9,82	11,60	6,62	6,99	7,63	6,51	7,55	6,99	8,42	8,07	7,95	9,26	8,60
EP	3,97	4,10	2,81	2,65	3,72	4,39	2,51	2,65	2,89	2,46	2,86	2,65	3,19	3,06	3,01	3,51	3,26

Tabela 19: Grupo CoAo (15 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos pesos corporais.

Rato	Dias																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	170	162	151	146	136	130	121	115	117	122	131	131	132	136	142	144	153
2	148	145	137	139	143	148	158	151	156	155	149	158	157	161	156	160	161
3	163	161	150	155	159	157	163	158	159	158	162	163	171	166	172	176	182
4	182	167	161	162	164	166	169	169	170	173	183	196	183	183	184	187	179
5	171	162	152	154	156	160	160	158	165	168	173	177	169	170	175	179	174
6	183	182	166	170	175	184	189	186	178	188	196	203	202	204	203	211	209
7	150	142	139	144	156	159	162	160	160	167	172	182	186	185	182	183	184
8	175	152	145	146	149	148	151	148	153	149	152	154	152	153	160	164	156
χ	168	159	150	152	155	157	159	156	157	160	165	171	169	170	172	176	175
DP	13,26	12,81	9,98	10,30	12,19	15,64	19,03	20,22	18,14	19,49	20,66	23,68	21,97	21,02	18,95	20,09	18,30
EP	4,70	4,54	3,54	3,65	4,32	5,55	6,75	7,17	6,43	6,91	7,33	8,40	7,79	7,45	6,72	7,13	6,49

Tabela 20: Grupo cirurgia fictícia (2 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt +	dP/dt -	FC
1	119	6,8	117	70	98	0	9,510	7,170	343
2	128	6,2	122	89	108	2	9,220	8,020	425
3	133	6,3	131	88	111	6	8,440	6,680	439
χ	127	6,4	123	82	106	3	9,057	7,290	402
DP	7,09	0,34	7,09	10,69	6,81	3,06	0,55	0,68	51,86
EP	4,10	0,19	4,10	6,18	3,93	1,77	0,32	0,39	29,98

Tabela 21: Grupo cirurgia fictícia (2 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	112	6,9	114	73	96	-2	6,720	5,210	301
2	130	8,1	131	93	113	-1	9,080	6,570	369
3	127	7,1	125	75	101	2	7,840	5,560	325
4	135	6,5	130	88	109	5	9,260	10,100	418
5	128	9,9	129	66	99	-1	6,770	6,560	457
6	147	8,8	144	91	113	3	12,000	9,040	345
7	145	8,4	138	97	118	7	8,070	8,100	351
8	148	6,8	148	97	118	0	11,500	10,600	428
9	145	6,8	142	91	118	3	13,200	9,860	366
10	142	5,3	138	78	105	4	7,710	7,690	363
11	147	5,8	144	96	116	3	7,680	8,000	395
χ	137	7,3	135	86	110	2	9,075	7,935	374
DP	11,55	1,36	10,08	10,95	8,18	2,81	2,21	1,83	2,81
EP	3,49	0,41	3,04	3,31	2,47	0,85	0,67	0,55	0,85

Tabela 22: Grupo CoAo (2 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	166	5,9	110	90	101	56	10,200	10,500	412
2	175	3,3	124	98	112	51	14,200	10,600	426
3	180	5,7	147	102	124	33	12,400	8,430	444
4	170	8,9	113	83	99	57	10,900	9,460	414
5	172	7,6	124	95	111	48	12,000	9,590	383
6	176	6,3	125	86	108	51	11,500	8,720	461
7	168	6,5	131	109	120	37	10,100	7,270	474
8	174	7,2	117	91	106	57	13,100	7,270	489
9	179	7,5	121	103	113	58	11,600	11,100	542
10	151	7,6	118	83	102	33	7,280	7,010	522
11	183	10,0	123	94	110	60	8,840	8,950	528
12	151	7,3	121	86	105	30	11,600	9,890	419
χ	170	7,0	123	93	109	48	11,143	9,066	460
DP	10,32	1,67	9,46	8,40	7,47	11,20	1,87	1,38	51,93
EP	3,26	0,53	2,99	2,66	2,36	3,55	0,59	0,44	16,43

Tabela 23: Grupo CoAo (2 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	164	4,8	115	91	103	49	8,490	5,420	325
2	153	3,5	108	80	94	45	9,980	6,200	284
3	155	4,9	109	80	95	46	10,100	6,340	286
4	169	6,2	119	83	102	50	11,700	12,600	456
5	174	8,9	134	98	116	40	10,100	12,300	357
6	161	8,8	125	94	110	36	10,600	7,600	368
7	149	7,3	113	84	100	36	8,690	7,750	365
8	169	6,2	129	109	119	40	9,370	10,200	394
9	168	11,2	113	90	103	55	11,200	8,230	385
χ	162	6,9	118	90	105	44	10,026	8,516	358
DP	8,52	2,43	9,12	9,53	8,69	6,58	1,07	2,62	54,23
EP	2,84	0,81	3,04	3,18	2,90	0,00	0,36	0,87	18,08

Tabela 24: Grupo cirurgia fictícia (6 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	126	4,1	120	78	97	0	8,990	6,690	482
2	131	4,9	131	97	114	6	9,670	6,500	461
3	136	6,4	132	87	111	0	8,740	6,590	416
4	139	4,3	139	83	115	4	9,320	5,270	364
5	133	5,2	135	78	105	0	12,600	10,000	557
6	125	5,6	121	69	99	-2	8,220	5,380	380
7	139	3,1	135	98	116	4	10,400	10,100	428
8	137	2,1	136	102	118	4	10,300	11,100	418
9	137	3,1	137	96	113	1	10,300	9,150	452
10	142	3,8	140	95	119	0	9,520	7,410	430
11	129	2,5	131	78	100	2	12,400	7,710	489
12	118	5,2	117	68	95	-2	9,460	7,110	341
13	122	5,6	117	74	99	1	7,880	7,370	339
14	139	4,9	135	79	108	5	9,780	7,300	441
15	132	8,8	127	99	114	4	9,110	7,990	414
16	139	7,5	135	81	110	5	8,740	7,180	431
17	143	7,4	143	89	117	4	13,100	8,610	461
χ	133	5,0	131	85	109	2	9,914	7,733	430
DP	7,26	1,84	8,07	10,91	8,06	2,55	1,50	1,61	55,06
EP	1,76	0,45	1,96	2,65	1,96	0,62	0,36	0,39	13,36

Tabela 25: Grupo cirurgia fictícia (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	123	8,3	125	72	93	-2	8,020	5,790	285
2	123	8,3	120	72	93	3	8,020	5,790	285
3	108	4,6	108	73	90	0	6,400	5,490	344
4	134	3,8	132	91	113	2	9,230	8,640	364
5	134	3,3	137	73	107	-3	12,400	11,900	470
6	122	4,7	122	83	102	0	8,060	6,950	330
7	138	5,2	137	90	114	1	8,970	9,270	411
8	112	6,1	112	72	94	0	8,320	6,470	355
9	111	5,6	105	74	92	6	5,490	5,710	312
10	128	4,2	122	92	109	6	7,860	7,600	287
11	125	9,9	122	79	102	3	5,990	4,790	346
12	129	10,0	124	70	98	5	6,870	6,010	356
13	131	7,5	132	87	111	-1	8,410	5,950	405
14	145	9,0	136	96	117	9	9,270	6,880	356
15	131	4,5	124	86	106	7	8,290	7,500	371
16	144	5,4	136	99	118	8	10,900	9,470	427
17	145	10,7	139	75	105	6	6,840	5,960	332
18	112	5,5	108	55	82	4	7,360	5,100	372
19	134	5,3	126	79	99	8	6,870	6,380	323
20	134	10,4	128	61	99	6	8,440	5,270	363
21	128	14,9	126	77	103	2	7,490	4,370	300
χ	128	7,0	125	79	102	3	8,071	6,728	352
DP	10,94	2,97	10,09	11,17	9,57	3,54	1,58	1,82	48,08
EP	2,39	0,65	2,20	2,44	2,09	0,77	0,34	0,40	10,50

Tabela 26: Grupo CoAo (6 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas ($\bar{x}$), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	165	5,4	112	88	101	53	11,000	8,370	542
2	159	2,7	115	91	104	44	10,300	11,200	460
3	159	2,4	125	92	109	34	12,100	9,090	508
4	182	6,9	137	102	121	45	12,600	9,220	392
5	175	6,3	130	86	110	45	10,400	10,400	401
6	164	5,5	131	95	112	33	12,900	6,840	370
7	150	4,9	113	77	96	37	12,500	9,320	451
8	173	5,8	128	83	107	45	14,300	9,940	441
9	180	8,1	127	83	106	53	10,600	7,930	326
10	157	5,4	108	84	98	49	9,990	7,710	327
11	172	5,7	116	92	105	56	8,110	8,880	326
12	153	7,5	110	64	90	43	10,500	8,750	419
13	186	7,6	129	112	121	57	8,670	8,250	452
14	172	6,0	127	103	116	45	11,500	10,800	462
15	172	7,9	115	80	99	57	10,700	6,082	338
16	169	6,5	124	97	111	45	8,380	9,260	500
17	178	10,2	119	81	103	59	10,500	8,390	412
18	164	7,7	124	95	109	40	8,450	7,960	401
19	169	9,4	115	80	99	54	9,420	8,070	347
$\bar{x}$	168	6,4	121	89	106	47	10,680	8,761	414
DP	9,88	1,96	8,25	10,93	8,17	7,85	1,68	1,28	65,27
EP	2,27	0,45	1,89	2,51	1,87	1,80	0,39	0,29	14,97

Tabela 27: Grupo CoAo (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	165	7,4	120	86	104	45	9,100	7,400	309
2	188	5,6	142	104	124	46	10,200	7,110	395
3	160	9,2	130	96	115	30	7,330	5,110	316
4	165	11,0	109	65	89	56	10,600	6,780	394
5	160	8,2	118	99	109	42	8,980	7,610	341
6	173	4,8	122	80	103	51	12,500	10,200	413
7	150	5,6	109	84	98	41	12,000	7,540	336
8	172	7,8	129	107	118	43	12,900	7,040	335
9	160	4,4	117	85	102	43	8,640	7,560	329
10	169	8,4	132	105	119	37	7,330	9,480	411
11	151	8,4	102	89	97	49	6,780	4,120	332
12	173	9,3	130	95	114	43	11,000	11,600	407
13	169	6,95	112	89	103	57	8,290	7,890	324
14	159	11,2	106	79	94	53	6,510	6,610	331
15	160	9,25	122	71	99	38	10,600	7,860	358
16	161	6,79	126	86	107	35	7,390	8,000	357
17	151	8,03	112	87	101	39	8,240	7,870	356
18	157	9,30	122	77	103	35	9,260	5,270	333
χ	164	7,9	120	88	106	44	9,314	7,503	354
DP	9,49	1,93	10,46	11,53	9,35	7,49	1,97	1,76	34,43
EP	2,24	0,46	2,47	2,72	2,21	1,77	0,46	0,41	8,12

Tabela 28: Grupo cirurgia fictícia (15 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	138	3,8	133	100	117	5	9,160	8,950	409
2	133	6,4	134	94	118	-1	9,650	6,030	428
3	130	2,9	136	102	119	-6	9,290	9,030	443
χ	134	4,3	134	99	118	-1	9,367	8,003	427
DP	4,04	1,83	1,53	4,16	1,00	5,51	0,25	1,71	17,04
EP	2,34	1,06	0,88	2,41	0,58	3,18	0,15	0,99	9,85

Tabela 29: Grupo cirurgia fictícia (15 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	131	6,6	128	87	107	3	10,200	6,280	400
2	118	9,9	109	72	94	9	8,320	7,470	428
3	140	7,8	135	92	116	5	9,450	7,050	399
4	135	9,9	130	83	111	5	8,650	6,230	400
5	113	6,6	110	76	92	3	6,28	6,49	318
6	130	6,1	125	84	102	5	10,4	9,73	358
7	114	6,7	114	66	89	0	9,31	5,37	344
χ	126	7,7	122	80	102	4	8,944	6,946	378
DP	10,76	1,64	10,44	9,07	10,28	2,75	1,39	1,40	38,87
EP	4,08	0,62	3,95	3,44	3,89	1,04	0,53	0,53	14,72

Tabela 30: Grupo CoAo (15 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas ($\bar{x}$), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	160	5,8	129	105	117	31	8,440	9,310	485
2	167	7,8	136	98	118	31	9,440	8,880	419
3	167	12,2	133	102	118	34	11,300	8,810	481
4	179	10,2	134	98	118	45	10,200	9,180	429
5	173	15,0	114	85	101	59	8,380	6,590	437
6	197	11,5	137	97	119	60	12,400	9,970	414
7	188	7,3	128	95	112	60	10,300	11,700	390
$\bar{x}$	176	10,0	130	97	115	46	10,066	9,206	436
DP	13,04	3,22	7,86	6,31	6,47	13,88	1,47	1,52	35,03
EP	4,94	1,22	2,98	2,39	2,45	5,26	0,56	0,58	13,27

Tabela 31: Grupo CoAo (15 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros hemodinâmicos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	PSVE	PDVE	PSA _{AB}	PDA _{AB}	PMA _{AB}	GS	dP/dt+	dP/dt -	FC
1	147	8	106	88	98	41	9,790	6,920	367
2	177	9	121	85	104	56	10,900	10,400	402
3	156	13	121	74	102	35	10,500	6,860	352
4	166	8	134	93	115	32	7,650	8,920	405
5	158	14	126	98	114	32	7,030	5,720	337
6	153	19	112	90	102	41	8,680	5,570	417
7	171	7	116	81	99	55	12,300	8,610	420
8	172	13	120	90	107	52	5,480	8,380	287
χ	163	11	120	87	105	43	9,041	7,673	373
DP	10,54	4,13	8,52	7,41	6,42	10,06	2,25	1,68	46,56
EP	3,74	1,46	3,02	2,63	2,28	3,57	0,80	0,60	16,51

Tabela 32: Grupo cirurgia fictícia (2 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros morfométricos. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,474	0,368	0,106	3,47	0,25	0,19	0,06
2	0,433	0,336	0,097	3,46	0,27	0,21	0,06
3	0,488	0,381	0,107	3,56	0,32	0,25	0,07
χ	0,465	0,362	0,103	3,50	0,280	0,217	0,063
DP	0,03	0,02	0,01	0,05	0,04	0,03	0,01
EP	0,02	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00

Tabela 33: Grupo cirurgia fictícia (2 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,431	0,336	0,096	3,51	0,28	0,22	0,06
2	0,454	0,358	0,096	3,73	0,32	0,25	0,07
3	0,454	0,353	0,101	3,49	0,31	0,24	0,07
4	0,392	0,296	0,096	3,08	0,30	0,22	0,07
5	0,449	0,343	0,106	3,24	0,32	0,25	0,08
6	0,440	0,340	0,100	3,40	0,31	0,24	0,07
7	0,473	0,378	0,095	3,97	0,34	0,27	0,07
8	0,498	0,388	0,110	3,52	0,36	0,28	0,08
9	0,435	0,333	0,102	3,26	0,32	0,25	0,07
10	0,537	0,420	0,117	3,58	0,31	0,24	0,06
11	0,481	0,376	0,105	3,58	0,32	0,25	0,07
χ	0,459	0,356	0,102	3,49	0,32	0,25	0,07
DP	0,04	0,03	0,01	0,25	0,02	0,02	0,01
EP	0,01	0,01	0,00	0,07	0,01	0,01	0,00

Tabela 34: Grupo CoAo (2 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,509	0,395	0,114	3,48	0,29	0,23	0,07
2	0,578	0,447	0,131	3,40	0,34	0,26	0,08
3	0,500	0,397	0,103	3,86	0,29	0,23	0,06
4	0,544	0,435	0,109	3,99	0,33	0,27	0,07
5	0,464	0,370	0,094	3,93	0,32	0,26	0,06
6	0,500	0,384	0,116	3,31	0,31	0,24	0,07
7	0,510	0,416	0,094	4,43	0,36	0,29	0,07
8	0,493	0,402	0,091	4,42	0,33	0,27	0,06
9	0,594	0,475	0,119	3,99	0,38	0,30	0,01
10	0,514	0,419	0,095	4,41	0,29	0,23	0,05
11	0,607	0,486	0,121	4,01	0,36	0,29	0,07
12	0,512	0,403	0,109	3,69	0,3	0,23	0,06
χ	0,527	0,419	0,108	3,91	0,33	0,26	0,06
DP	0,04	0,04	0,01	0,39	0,03	0,03	0,02
EP	0,01	0,01	0,00	0,12	0,01	0,01	0,01

Tabela 35: Grupo CoAo (2 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,497	0,393	0,104	3,78	0,31	0,24	0,06
2	0,463	0,371	0,093	3,99	0,31	0,25	0,06
3	0,533	0,428	0,105	4,06	0,37	0,29	0,07
4	0,479	0,388	0,091	4,26	0,29	0,24	0,06
5	0,528	0,413	0,115	3,59	0,32	0,25	0,07
6	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-
8	0,505	0,401	0,104	3,85	0,32	0,25	0,06
9	0,561	0,443	0,118	3,75	0,4	0,32	0,08
χ	0,510	0,405	0,104	3,90	0,33	0,26	0,07
DP	0,03	0,02	0,01	0,22	0,04	0,03	0,01
EP	0,01	0,01	0,00	0,08	0,02	0,01	0,00

Tabela 36: Grupo cirurgia fictícia (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,493	0,381	0,112	3,40	0,29	0,23	0,07
2	0,500	0,379	0,121	3,13	0,29	0,22	0,07
3	0,455	0,346	0,109	3,17	0,27	0,21	0,06
4	0,562	0,438	0,123	3,55	0,26	0,21	0,06
5	0,571	0,431	0,139	3,10	0,32	0,25	0,08
6	0,531	0,414	0,117	3,54	0,27	0,21	0,06
7	0,529	0,413	0,116	3,58	0,26	0,21	0,06
8	0,577	0,444	0,132	3,36	0,27	0,21	0,06
9	0,541	0,412	0,129	3,19	0,26	0,20	0,06
10	0,573	0,434	0,140	3,11	0,31	0,23	0,08
11	0,632	0,475	0,157	3,02	0,31	0,23	0,08
12	0,544	0,413	0,131	3,17	0,26	0,20	0,06
13	0,580	0,453	0,127	3,56	0,29	0,23	0,06
14	0,510	0,405	0,105	3,85	0,29	0,23	0,06
15	0,600	0,468	0,132	3,54	0,34	0,26	0,07
16	0,522	0,406	0,116	3,50	0,3	0,23	0,07
17	0,502	0,402	0,103	3,90	0,29	0,23	0,06
χ	0,542	0,419	0,124	3,39	0,29	0,22	0,07
DP	0,04	0,03	0,01	0,27	0,02	0,02	0,01
EP	0,01	0,01	0,00	0,06	0,01	0,00	0,00

Tabela 37: Grupo cirurgia fictícia (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,425	0,315	0,110	2,88	0,34	0,25	0,09
2	0,343	0,260	0,083	3,13	0,27	0,20	0,06
3	0,400	0,313	0,087	3,58	0,28	0,22	0,06
4	0,367	0,271	0,096	2,83	0,27	0,20	0,07
5	0,478	0,368	0,110	3,34	0,31	0,24	0,07
6	0,465	0,358	0,107	3,36	0,28	0,21	0,06
7	0,459	0,363	0,096	3,78	0,30	0,23	0,06
8	0,488	0,378	0,110	3,45	0,29	0,23	0,07
9	0,449	0,349	0,100	3,49	0,26	0,20	0,06
10	0,455	0,350	0,105	3,32	0,28	0,22	0,07
11	0,411	0,317	0,094	3,37	0,29	0,22	0,06
12	0,402	0,309	0,093	3,32	0,29	0,22	0,06
13	0,432	0,341	0,091	3,74	0,28	0,22	0,06
14	0,489	0,371	0,118	3,14	0,33	0,25	0,08
15	0,438	0,345	0,093	3,70	0,3	0,24	0,06
16	0,516	0,399	0,117	3,41	0,32	0,24	0,07
17	0,468	0,370	0,098	3,77	0,34	0,27	0,07
18	0,470	0,368	0,102	3,60	0,33	0,26	0,07
19	0,483	0,370	0,113	3,27	0,3	0,23	0,07
20	0,444	0,347	0,097	3,57	0,32	0,25	0,07
21	0,438	0,340	0,098	3,46	0,33	0,25	0,07
χ	0,444	0,343	0,101	3,41	0,30	0,23	0,07
DP	0,04	0,03	0,01	0,26	0,02	0,02	0,01
EP	0,01	0,01	0,00	0,06	0,01	0,00	0,00

Tabela 38: Grupo CoAo (6 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,611	0,498	0,114	4,38	0,34	0,27	0,06
2	0,576	0,460	0,116	3,96	0,33	0,26	0,07
3	0,596	0,480	0,116	4,15	0,32	0,26	0,06
4	0,607	0,477	0,130	3,68	0,30	0,23	0,06
5	0,544	0,426	0,117	3,64	0,27	0,22	0,06
6	0,525	0,427	0,098	4,35	0,28	0,23	0,05
7	0,567	0,456	0,111	4,10	0,32	0,26	0,06
8	0,635	0,522	0,112	4,65	0,30	0,25	0,05
9	0,659	0,533	0,126	4,24	0,32	0,26	0,06
10	0,617	0,493	0,124	3,98	0,30	0,24	0,06
11	0,675	0,542	0,133	4,08	0,32	0,26	0,06
12	0,624	0,498	0,126	3,95	0,33	0,27	0,07
13	0,584	0,475	0,109	4,36	0,36	0,30	0,07
14	0,639	0,509	0,130	3,86	0,31	0,24	0,06
15	0,625	0,507	0,118	4,29	0,35	0,28	0,06
16	0,684	0,559	0,125	4,47	0,33	0,27	0,06
17	0,646	0,537	0,109	4,92	0,38	0,32	0,06
18	0,600	0,493	0,107	4,6	0,33	0,27	0,06
19	0,657	0,524	0,133	3,93	0,32	0,25	0,06
χ	0,614	0,496	0,119	4,19	0,32	0,26	0,06
DP	0,04	0,04	0,01	0,33	0,03	0,02	0,00
EP	0,01	0,01	0,00	0,08	0,01	0,01	0,00

Tabela 39: Grupo CoAo (6 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,395	0,307	0,088	3,50	0,32	0,25	0,07
2	0,485	0,390	0,095	4,12	0,30	0,24	0,06
3	0,432	0,347	0,085	4,07	0,33	0,26	0,06
4	0,414	0,329	0,085	3,89	0,32	0,25	0,07
5	0,450	0,353	0,097	3,63	0,30	0,24	0,06
6	0,517	0,412	0,105	3,94	0,34	0,27	0,06
7	0,478	0,380	0,099	3,86	0,31	0,24	0,06
8	0,502	0,400	0,103	3,89	0,31	0,25	0,06
9	0,461	0,367	0,094	3,93	0,30	0,24	0,06
10	0,493	0,395	0,098	4,03	0,33	0,26	0,06
11	0,631	0,506	0,125	4,06	0,40	0,32	0,08
12	0,499	0,396	0,103	3,84	0,32	0,23	0,06
13	0,461	0,366	0,095	3,85	0,33	0,26	0,07
14	0,509	0,412	0,097	4,24	0,35	0,29	0,06
15	0,545	0,436	0,109	4,00	0,34	0,27	0,07
16	0,647	0,517	0,13	3,97	0,38	0,3	0,07
17	0,556	0,441	0,115	3,83	0,31	0,24	0,06
18	0,550	0,442	0,108	4,09	0,31	0,25	0,06
χ	0,501	0,400	0,102	3,93	0,33	0,26	0,06
DP	0,07	0,05	0,01	0,17	0,03	0,02	0,01
EP	0,02	0,01	0,00	0,04	0,01	0,01	0,00

Tabela 40: Grupo cirurgia fictícia (15 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M_C	M_{VE}	M_{VD}	M_{VE}/M_{VD}	M_C/PC	M_{VE}/PC	M_{VD}/PC
1	0,671	0,518	0,154	3,36	0,31	0,24	0,07
2	0,644	0,506	0,138	3,68	0,30	0,23	0,06
3	0,623	0,473	0,150	3,15	0,28	0,23	0,07
χ	0,646	0,499	0,147	3,40	0,30	0,23	0,07
DP	0,02	0,02	0,01	0,27	0,02	0,01	0,01
EP	0,01	0,01	0,00	0,15	0,01	0,00	0,00

Tabela 41: Grupo cirurgia fictícia (15 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,528	0,408	0,124	3,38	0,31	0,24	0,07
2	0,441	0,332	0,109	3,04	0,3	0,22	0,07
3	0,429	0,331	0,098	3,36	0,27	0,21	0,06
4	0,506	0,395	0,111	3,55	0,3	0,23	0,06
5	0,530	0,410	0,120	3,42	0,29	0,22	0,06
6	0,574	0,448	0,126	3,55	0,31	0,24	0,07
7	0,491	0,380	0,112	3,40	0,3	0,23	0,07
χ	0,500	0,386	0,114	3,39	0,30	0,23	0,07
DP	0,05	0,04	0,01	0,17	0,01	0,01	0,01
EP	0,02	0,02	0,00	0,06	0,01	0,00	0,00

Tabela 42: Grupo CoAo (15 dias) e tratamento com salina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,826	0,660	0,165	3,98	0,38	0,3	0,08
2	0,717	0,574	0,143	4,00	0,32	0,25	0,06
3	0,654	0,520	0,134	3,88	0,31	0,25	0,06
4	0,695	0,569	0,126	4,51	0,33	0,27	0,06
5	0,801	0,653	0,148	4,41	0,37	0,3	0,07
6	0,669	0,539	0,130	4,14	0,33	0,26	0,06
7	0,688	0,550	0,138	3,98	0,34	0,27	0,07
χ	0,721	0,581	0,141	4,13	0,34	0,27	0,07
DP	0,07	0,05	0,01	0,24	0,03	0,02	0,01
EP	0,03	0,02	0,00	0,09	0,01	0,01	0,00

Tabela 43: Grupo CoAo (15 dias) e tratamento com colchicina. Estão apresentadas as médias aritméticas (χ), os desvios padrão da média (DP) e os erros da média (EP) dos parâmetros estruturais. Siglas vide lista de abreviaturas.

Rato	M _C	M _{VE}	M _{VD}	M _{VE} /M _{VD}	M _C /PC	M _{VE} /PC	M _{VD} /PC
1	0,480	0,380	0,100	3,80	0,31	0,25	0,06
2	0,573	0,454	0,119	3,81	0,35	0,28	0,07
3	0,563	0,445	0,118	3,77	0,31	0,24	0,06
4	0,660	0,522	0,138	3,78	0,36	0,29	0,07
5	0,617	0,484	0,133	3,63	0,35	0,28	0,07
6	0,672	0,558	0,134	4,03	0,32	0,27	0,06
7	0,624	0,502	0,122	4,12	0,33	0,27	0,07
8	0,534	0,430	0,104	4,15	0,34	0,27	0,06
χ	0,590	0,472	0,121	3,89	0,33	0,27	0,07
DP	0,07	0,06	0,01	0,19	0,02	0,02	0,01
EP	0,02	0,02	0,00	0,07	0,01	0,01	0,00