

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA**

**EFEITO DA SINVASTATINA SOBRE O  
CONTROLE AUTONÔMICO DA PRESSÃO  
ARTERIAL EM RATAS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSAS**

*Derliane Glonvezynski dos Santos Beck*

**Orientação: Dra. Maria Cláudia Irigoyen**

**Co-orientação: Dra. Katya Vianna Rigatto**

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia

**Porto Alegre  
2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

***Aos meus filhos Matheus e Marianne!  
A mamãe ama vocês!***

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, professora Dra. Maria Cláudia Irigoyen, pela oportunidade concedida, que agradecerei pelo resto de minha vida.

A minha co-orientadora Dra. Katya Vianna Rigatto (que considero orientadora e amiga), pelo incentivo, disponibilidade e puxões de orelha, que me fizeram crescer e aprender muito. Obrigada pelo tempo em que abdicou do “teu tempo” e sentou ao meu lado para que esse trabalho fosse finalizado.

A Deus, pela minha vida, família, oportunidade e desafios concedidos, por me guiar na minha trajetória e fazer com que eu superasse obstáculos.

A você minha MÃE (Terezinha), pelo exemplo de perseverança, por me criar sozinha e me ensinar o certo e o errado, pelas inúmeras vezes que chorou quando eu chorei e que riu quando eu ri. Por me ajudar tanto com meus filhos e por me mostrar o que é o amor. Mãe! Você é uma GRANDE MULHER! Eu te amo muito!

A vocês, meus pimpolhos, Matheus e Marianne, que choraram de saudade, que sofreram com a minha ausência e que, muitas vezes, pediram pra eu ficar. Vocês são a razão da minha vida e da minha luta e é por vocês que estou aqui e consegui vencer mais uma etapa!

A você Renan, meu marido, companheiro, amigo, que compreendeu os meus dias de mau-humor, a falta de tempo, a vontade de bater em tudo, a correria das viagens e a ausência de um ano morando longe de nós. Apesar de tantas dificuldades que surgiram nesse período, conseguimos!

Aos meus amigos, Nice e Roges, pelo apoio na realização do experimento, sábados, domingos e feriados no laboratório.

A Tânia, pela segurança, incentivo e força que me passou quando, muitas vezes, eu quis desistir. Obrigada pela ajuda e pela amizade.

A professora Adriane, pela oportunidade, ajuda e amizade.

Aos amigos da Pós e colegas do laboratório: Ana Raquel, Fabiana Souza, Fabiano Leichs, Helena, Jaqueline Barp, Karina, Márcia Manique, Mariane, Paulo Schenkel, Rafael, Rafaela, Renata, Ritinha, Roberta e Vinícius.

Aos funcionários do Biotério do ICBS, em especial ao Carmona e Geni.

Obrigada!

## ÍNDICE

|   |      |
|---|------|
| LISTA DE FIGURAS .....  | VII  |
| LISTA DE TABELAS .....  | IX   |
| LISTA DE ABREVIATURAS .....   | X    |
| RESUMO .....  | XI   |
| ABSTRACT .....  | XIII |
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 02   |
| 1.1 Hipertensão .....   | 02   |
| 1.2 Regulação da frequência cardíaca: importância do Sistema Nervoso Autônomo ..... | 04   |
| 1.3 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) .....                                | 05   |
| 1.4 Hipertensão e estradiol .....   | 10   |
| 1.5 Estatinas e concentração plasmática de colesterol .....                         | 12   |
| 1.6 Estatinas e o Controle da Pressão Arterial .....                                | 14   |
| 2. HIPÓTESE .....   | 17   |
| 3. OBJETIVO .....   | 19   |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS .....  | 21   |
| 4.1 ANIMAIS .....   | 21   |
| 4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS .....  | 21   |
| 4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....   | 22   |
| 4.3.1 Determinação da hipertensão dos animais .....                                 | 22   |
| 4.3.2 Ooforectomia .....  | 23   |
| 4.3.3 Administração de Sinvastatina .....   | 24   |
| 4.3.4 Cateterização .....   | 24   |

|  |    |
|--|----|
| 4.3.5 Registro da Pressão Arterial .....   | 27 |
| 4.3.6 Avaliação da Sensibilidade Reflexa Pressorreceptora .....                                    | 28 |
| 4.3.7 Seqüência Experimental .....   | 28 |
| 4.3.8 Variabilidade no Domínio da Freqüência (Análise Espectral Modelamento Auto-regressivo) ..... | 29 |
| 4.3.9 Medidas das concentrações de colesterol plasmático total .....                               | 30 |
| 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....  | 31 |
| 5. RESULTADOS .....  | 33 |
| 5.1 DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL POR PLETISMOGRAFIA CAUDAL .....                               | 33 |
| 5.2 DETERMINAÇÃO DO BARORREFLEXO .....   | 33 |
| 5.3 DETERMINAÇÃO DIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQÜÊNCIA CARDÍACA .....                            | 34 |
| 5.4 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DO TEMPO .....  | 34 |
| 5.4.1 Variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) .....                                     | 34 |
| 5.4.2 Variabilidade da freqüência cardíaca (VFC) .....   | 35 |
| 5.5 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DA FREQÜÊNCIA .....   | 36 |
| 5.5.1 Banda de baixa freqüência (LF) no sistograma .....   | 36 |
| 5.5.2 Banda de alta freqüência (HF) no sistograma .....  | 36 |
| 5.5.3 Banda de baixa freqüência (LF) no tacograma .....  | 36 |
| 5.5.4 Banda de alta freqüência (HF) no tacograma .....   | 37 |
| 5.5.5 Valores Normalizados da Banda de LF no Tacograma (ms <sup>2</sup> ) .....                    | 37 |
| 5.5.6 Valores Normalizados da Banda de HF no Tacograma   |    |

|  |    |
|--|----|
| (ms <sup>2</sup> ) .....                                 | 37 |
| 5.5.7 Balanço Autonômico (LF/HF) no tacograma .....      | 38 |
| 5.6 CONCENTRAÇÕES DE COLESTEROL PLASMÁTICO               |    |
| TOTAL .....  | 39 |
| 6. DISCUSSÃO .....                                       | 41 |
| 6.1 As estatinas e a regulação da pressão arterial ..... | 42 |
| 7. SUMÁRIO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES .....             | 50 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                      | 52 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| FIGURA 1 - Modelo simplificado para VFC e das estruturas do controle cardiovascular .....   | 06 |
| FIGURA 2 – Reação da síntese do mevalonato, precursor da síntese de colesterol .....  | 12 |
| FIGURA 3 – Procedimento cirúrgico de ooforectomia .....   | 23 |
| FIGURA 4 - Local de dissecação para cateterização da artéria carótida e veia jugular .....  | 26 |
| FIGURA 5 – Exposição da artéria carótida .....  | 26 |
| FIGURA 6 - Frequência Cardíaca expressa pelo intervalo de pulso (IP), nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST) .....                  | 34 |
| FIGURA 7 - Variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST) .....                          | 35 |
| FIGURA 8 - Variabilidade da FC (VFC) nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST) .....   | 35 |
| FIGURA 9 - Banda de LF do sistograma nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST) .....   | 36 |
| FIGURA 10 - Valores das potências normalizados da banda de baixa frequência (LF) do IP nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastativa (ST) ..... | 37 |
| FIGURA 11 - Valores das potências normalizados da banda de alta frequência (HF) nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastativa (ST) .....        | 38 |

FIGURA 12 - Balanço autonômico (LF/HF) no tacograma, nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastativa (ST) .....

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| TABELA 1 – Valores da pressão arterial sistólica por pletismografia |    |
| caudal .....  | 33 |
| TABELA 2 – Sensibilidade barorreflexa .....                         | 33 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|       |  |
|-------|--|
| AV    | Atrioventricular                                   |
| FC    | Frequência Cardíaca                                |
| HDL   | Lipoproteína de alta densidade                     |
| HF    | Alta frequência                                    |
| IP    | Intervalo de Pulso                                 |
| LDL   | Lipoproteína de baixa densidade                    |
| LF    | Baixa frequência                                   |
| NADP  | Nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato         |
| NADPH | Nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato oxidado |
| NO    | Óxido nítrico                                      |
| NOS   | Óxido Nítrico Sintase                              |
| NS    | Nodo sinusal                                       |
| PA    | Pressão Arterial                                   |
| PAM   | Pressão Arterial Média                             |
| PAD   | Pressão Arterial Diastólica                        |
| PAS   | Pressão Arterial Sistólica                         |
| SHR   | Ratos espontaneamente hipertensos                  |
| SNA   | Sistema Nervoso Autônomo                           |
| VFC   | Variabilidade da Frequência Cardíaca               |
| VLDL  | Lipoproteína de muito baixa densidade              |
| VPAS  | Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica        |

## RESUMO

A hipertensão arterial é resultado de disfunções nos mecanismos de controle da pressão arterial (PA). O controle reflexo da PA, feito pelo sistema nervoso autônomo (SNA), promove as alterações fisiológicas necessárias para diminuir a variação da PA. A disfunção no sistema simpátovagal devido, tanto a uma hiperatividade do sistema simpático como uma diminuição da atividade do sistema parassimpático, contribui para o aumento da variabilidade da PA e o desenvolvimento da hipertensão. A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (FC) e PA nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral) tem sido utilizada no estudo da fisiopatologia da disfunção autonômica e da hipertensão. Com o propósito de reduzir os riscos cardiovasculares, as estatinas, fármacos provenientes da cultura de fungos, vêm sendo amplamente estudadas pelos efeitos sobre a redução das concentrações plasmáticas de colesterol, ação antioxidante e anti-inflamatória, e sua possível ação sobre a sensibilidade barorreflexa e sobre o controle autonômico da circulação. Dessa forma, este trabalho estudou o efeito da administração de sinvastatina sobre o controle autonômico da PA de ratas espontaneamente hipertensas (SHR) na ausência de estrogênio. Para isto, foram utilizadas 14 fêmeas SHR com 16 semanas, divididas em dois grupos: ratas SHR ooforectomizadas sem (SC;n=8) e com (ST;n=6) administração de sinvastatina por gavagem durante 7 dias. Foram avaliadas: 1) a sensibilidade barorreflexa e a variabilidade da PA e FC nos domínios do tempo e da frequência; e 2) as concentrações plasmáticas de colesterol total. Os resultados mostraram que as concentrações plasmáticas de colesterol, medidas antes do tratamento com sinvastatina (SC =  $61,36 \pm 14,30$

e  $ST = 57,61 \pm 12,62$  mg/dL), não diferiram significativamente daquelas observadas após o tratamento ( $SC = 66,45 \pm 13,16$  e  $ST = 70,64 \pm 6,99$  mg/dL). A sensibilidade barorreflexa avaliada pelos alfas LF e HF não apresentou diferença significativa entre os grupos (Alfa LF:  $SC = 0,59 \pm 0,25$ ;  $ST = 0,56 \pm 0,19$ ; alfa HF:  $SC = 1,75 \pm 0,63$ ,  $ST = 2,21 \pm 0,98$ ), apesar da diferença encontrada na variabilidade da pressão sistólica ( $SC = 9,13 \pm 2,31$ ;  $ST = 6,16 \pm 1,23$  mmHg), que apresentou-se significativamente diminuída no grupo tratado com sinvastatina. A VFC no domínio do tempo não foi diferente entre os grupos ( $SC = 7,74 \pm 1,32$  ms;  $ST = 8,43 \pm 2,17$  ms). Além disso, houve uma melhora significativa no balanço simpatovagal, evidenciada na análise dos componentes HF ( $SC = 69,02 \pm 10,91$  e  $ST = 82,61 \pm 8,12$  ms<sup>2</sup>) e LF ( $SC = 30,97 \pm 10,91$  e  $ST = 17,38 \pm 8,12$  ms<sup>2</sup>) em unidades normalizadas, bem como na relação LF/HF ( $SC = 0,48 \pm 0,25$  e  $ST = 0,22 \pm 0,12$  ms<sup>2</sup>). O grupo ST apresentou o componente HF (controle vagal) mais ativado, enquanto no grupo SC houve predomínio significativamente maior do componente simpático, ou LF. Os resultados obtidos confirmam a hipótese proposta de que a sinvastatina melhora o balanço simpato/vagal em ratas espontaneamente hipertensas. Dessa forma, nossos resultados indicam que a sinvastatina melhora o controle autonômico da PA por mecanismos ainda desconhecidos, que independem das alterações nas concentrações plasmáticas de colesterol.

## ABSTRACT

The arterial hypertension is caused by dysfunction in the cardiovascular control. The autonomic blood pressure control is responsible to the physiological alterations necessary to decrease variations in blood pressure. An autonomic dysfunction caused either by sympathetic hyperactivity or by parasympathetic hypo activity, contributes to increase blood pressure variability and induces hypertension. The pulse interval and mean arterial pressure fluctuation were assessed in the frequency domain, and they have been used to study the autonomic dysfunction and hypertension. To reduce cardiovascular risk, the statins have been studied for their effects on reducing cholesterol blood levels, antioxidant and antiinflammatory actions, and their possible action on baroreceptor sensitivity and autonomic control of the circulation. Thus, this study verified the effect of simvastatin administration on the autonomic control of arterial pressure in oophorectomized spontaneous hypertensive female rats (SHR) by absence of estrogen. In this study, 14 spontaneous hypertensive females rats, 16 weeks old, were divided in 2 groups: oophorectomized females, without (SC; n=8) or with (ST;n=6) 7 days simvastatin administration by gavage. The baroreflex sensitivity, mean arterial pressure and pulse interval were assessed in the time and frequency domain, and the total cholesterol and nitric oxide metabolites were studied. Our results showed that cholesterol blood levels were not significantly different before (SC =  $61,36 \pm 14,30$  e ST =  $57,61 \pm 12,62$  mg/dL) and after (SC =  $66,45 \pm 13,16$  e ST =  $70,64 \pm 6,99$  mg/dL) simvastatin treatment. In addition, it was not observed differences between plasmatic nitrites (SC=  $0,023 \pm 0,009$  e ST =  $0,023 \pm 0,015$  Umoles/L) and

nitrates ( $SC = 0,38 \pm 0,15$  e  $ST = 0,39 \pm 0,24$  Umoles/L) after treatment. Although the systolic blood pressure variability had been higher in the SC group ( $SC = 9,13 \pm 2,31$ ;  $ST = 6,16 \pm 1,23$  mmHg), the baroreflex sensitivity, evaluated through LF and HF component (Alfa LF:  $SC = 0,59 \pm 0,25$ ;  $ST = 0,56 \pm 0,19$ ; alfa HF:  $SC = 1,75 \pm 0,63$ ,  $ST = 2,21 \pm 0,98$ ) and heart rate variability in time domain ( $SC = 7,74 \pm 1,32$  ms;  $ST = 8,43 \pm 2,17$  ms) were not different between groups. On the other hand, there was a significant increase in the autonomic function seen through HF ( $SC = 69,02 \pm 10,91$  e  $ST = 82,61 \pm 8,12$  ms<sup>2</sup>) and LF ( $SC = 30,97 \pm 10,91$  e  $ST = 17,38 \pm 8,12$  ms<sup>2</sup>) component, as well as in the LF/HF relationship ( $SC = 0,48 \pm 0,25$  e  $ST = 0,22 \pm 0,12$  ms<sup>2</sup>). The ST group showed an increased HF component participation (vagal control) compared to SC group, which had a significant increase in the sympathetic component, or LF. Our results confirm the proposal that simvastatin improves the sympathetic-parasympathetic balance in spontaneous hypertensive female rats. The mechanism by which simvastatin is doing its action remains to be discovered, but they are probably independent by reducing plasmatic cholesterol concentration.

# INTRODUÇÃO



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Hipertensão

As enfermidades cardíacas vêm atingindo proporções epidêmicas em diversos países, sendo importante causa de mortalidade, principalmente nos países ocidentais (Hermsdorff et al, 2004). O índice de mortalidade aumenta com a elevação progressiva da pressão arterial (PA), sendo considerada hipertensão valores de pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006).

No Brasil, em 2003, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 27,3% dos óbitos (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006), sendo que entre os fatores de risco mais significantes destaca-se a hipertensão, sedentarismo, obesidade, dislipidemias, diabetes e tabagismo, entre outros (Napoli e colaboradores, 2004; Hermsdorff e colaboradores, 2004; Stein e colaboradores, 2004).

Segundo o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (CENEPI), na década de 90, a prevalência da hipertensão arterial em algumas cidades brasileiras era de 15 a 20% (Estatísticas de Mortalidade, 1992 - CENEPI, Ministério da Saúde, 1996). Outro estudo realizado no Brasil mostrou uma prevalência entre 22,3% e 43,9% (Matos e Ladeia, 2003, Gus e colaboradores, 2004, IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension, 2004). Dessa forma, a hipertensão vem atingindo índices preocupantes na população brasileira, o que justifica maiores estudos nessa área.

A hipertensão arterial envolve mecanismos complexos como fatores genéticos e ambientais (Lerman e colaboradores, 2005), sendo resultante de disfunções nos mecanismos de controle da PA. Essas disfunções são observadas em quase todos esses mecanismos, sendo difícil estabelecer qual fator é responsável pela manutenção dos valores elevados de pressão (Krieger e colaboradores, 1999, Irigoyen e colaboradores, 2003).

A manutenção da pressão sanguínea em níveis adequados garante a perfusão dos tecidos tanto em condições de repouso como em diferentes atividades (Michelini e Morris, 1999), sendo que em condições fisiológicas as alterações comportamentais não causam grandes variações da PA, pois o controle reflexo consegue tamponá-las. Porém, em condições patológicas, o prejuízo no controle reflexo da pressão causa o aumento da variabilidade da PA (Irigoyen e colaboradores, 2003).

De fato, o controle reflexo da PA consiste na regulação feita pelo sistema nervoso autônomo (SNA), acionado por diferentes sensores periféricos (Michelini e Morris, 1999) que atua sobre as eferências nervosas simpática e parassimpática (Abboud e Thames, 1983), determinando as alterações fisiológicas necessárias para diminuir a variação da PA (Krieger e colaboradores, 1999). Essa regulação promove ajustes através da bradicardia e da taquicardia reflexa que são moduladas pelos pressorreceptores (Lopes e colaboradores, 2000). Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores localizados no seio carotídeo e arco aórtico sensíveis a deformações da parede vascular (Guyton e Hall, 2002). Atuam no controle tônico da atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação), sendo que seu comprometimento pode levar ao estabelecimento de alterações no controle da função

cardiovascular devido à incapacidade de modular esse sistema (Irigoyen e colaboradores, 1991).

## 1.2 Regulação da frequência cardíaca: importância do Sistema Nervoso Autônomo

Na ausência de qualquer influência hormonal ou neural, em seres humanos, o nodo sinusal (NS) gera uma frequência cardíaca (FC) intrínseca em torno de 100 a 120 batimentos por minuto (Coumel e colaboradores, 1995). Em situações fisiológicas este nodo está sob controle do sistema nervoso simpático e parassimpático. Tanto o nervo vago direito quanto o esquerdo estimulam o NS, o nodo atrioventricular (AV), bem como o músculo atrial. O controle eferente para o músculo ventricular ainda não está totalmente esclarecido. O nervo vago direito inerva predominantemente o NS, enquanto o vago esquerdo é predominante sobre o nodo AV (Hainsworth, 1995). Em geral, a atividade vagal diminui a FC quando predomina o efeito do nervo vago direito (Berne e colaboradores, 2004). Fibras pós-ganglionares simpáticas inervam quase todo o coração (Hainsworth, 1995). Da mesma forma, o nervo simpático direito influencia mais a FC, enquanto o nervo simpático esquerdo apresenta maior impacto sobre o volume de ejeção (Furnival e colaboradores, 1973). Em seres humanos e em condições de repouso, o SNA está tonicamente ativado com a dominância da regulação vagal (Hainsworth, 1995).

Alterações mais rápidas da FC são normalmente causadas pela regulação vagal (Rosenblueth e Simeone, 1936; Fritsch e colaboradores, 1986; Eckberg, 1991). O sistema nervoso responde ao comando vagal dentro de 1 ou

2 batimentos cardíacos, mas o efeito total é de vida curta. As alterações da FC induzidas pelo vago ocorrem dentro de 5 segundos (Hainsworth, 1995), enquanto as respostas cardíacas do sistema nervoso simpático ocorrem mais lentamente, iniciando com um atraso de 5 segundos. A máxima resposta simpática ocorre após 20 a 30 segundos (Hainsworth, 1995; Malliani, 1995). Essas diferenças são, em parte, devidas à lenta excitação que ocorre para liberação de noradrenalina da terminação nervosa simpática. Outra diferença se refere à localização dos corpos celulares: o corpo celular do neurônio pós-ganglionar parassimpático se localiza no coração enquanto o simpático localiza-se na cadeia ganglionar. Além disso, as fibras pré-ganglionares parassimpáticas são mielinizadas enquanto as simpáticas são amielinizadas (von Borell e colaboradores, 2007).

### 1.3 A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e a Análise Espectral

A VFC foi documentada pela primeira vez no século XVIII por Hales, que realizou medidas quantitativas da PA (Hall e colaboradores, 1976), demonstrando uma relação entre os ciclos respiratórios, PA e intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos. Desde então, índices de variabilidade têm sido utilizados na avaliação de diferentes condições físicas e patológicas. A VFC tem contribuído no diagnóstico e compreensão das doenças cardiovasculares e disfunção autonômica em humanos e animais (Malik e Camm, 1995).

A função cardíaca saudável é caracterizada por intervalos de tempo irregulares entre sucessivos batimentos cardíacos (Moss, 1995). Essa

variabilidade é resultado de oscilações rítmicas dos componentes que regulam a atividade cardíaca e a homeostase cardiovascular (Akselrod, 1995; Cerutti e colaboradores, 1995). A VFC resulta da atividade individual dos ramos do SNA (Levy, 1990; Saul, 1988; Rugh e colaboradores, 1992; Friedman e Thayer, 1998) que são influenciados pelo controle humoral e neural, entre outros (Cerutti e colaboradores, 1995, van Ravenswaaij-Arts e colaboradores, 1993) (FIGURA 1).

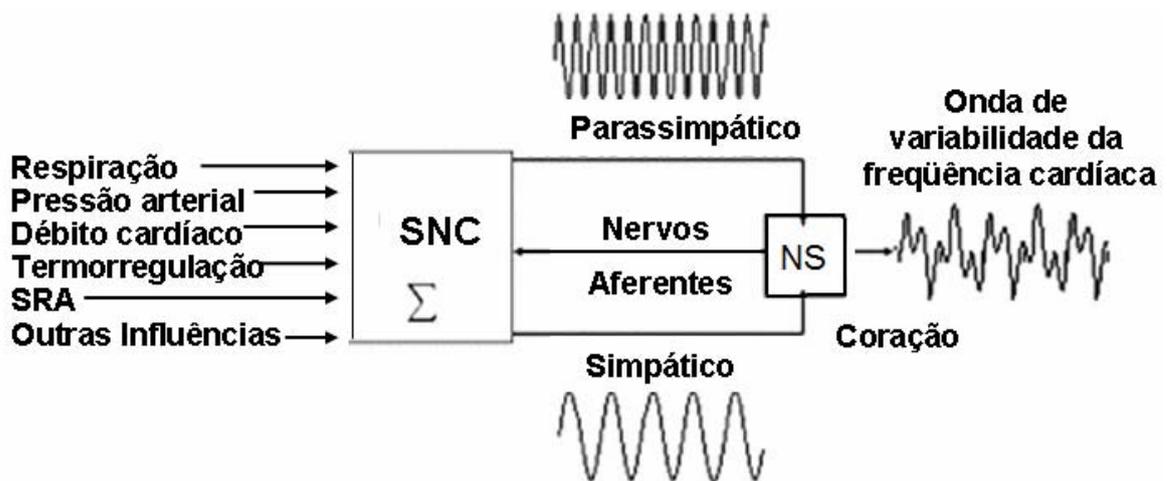


FIGURA 1. Modelo simplificado para VFC e das estruturas do controle cardiovascular (modificado de McCraty e colaboradores, 1996). SNC= Sistema Nervoso Central; NS= Nodo Sinusal; SRA= Sistema Renina-Angiotensina.

Uma série temporal (tacograma) é produzida quando consecutivos intervalos entre batimentos são *plotados* em uma escala de tempo (Cerutti e colaboradores, 1995). Essa série resulta de pulsos rítmicos dos diferentes componentes regulatórios, onde as atividades rítmicas originadas do sistema nervoso parassimpático exibem mais alta frequência do que a do sistema nervoso simpático (FIGURA 1).

Flutuações no tônus vagal estão relacionadas a variações na atividade do núcleo vagal (ambíguo e dorsal motor do vago) que são influenciados pelos sinais barorreceptores, em sincronia com o ciclo respiratório (Eckberg, 1991).

A FC representa as interações entre a regulação do sistema vagal, que reduz a FC, e do sistema simpático, que aumenta a FC. Uma elevação na FC é basicamente causada pelo aumento na atividade simpática e/ou da diminuição da regulação vagal (Hainsworth, 1995; von Borell e colaboradores, 2007).

Os efeitos dos ramos simpático e parassimpático não podem ser determinados separadamente pela simples adição ou subtração de um dos componentes (Hainsworth, 1995). Além do mais, ao regular a atividade cardíaca, os ramos não funcionam necessariamente de forma contínua, uma vez que o aumento na atividade de um ramo resulta na diminuição da atividade do outro. Simpático e parassimpático têm a habilidade de coexistir tanto sincronicamente quanto independentemente um do outro, o que potencialmente determina múltiplos padrões de ativação (Berntson e colaboradores, 1991). Dessa forma, é difícil estudar as características da função regulatória do SNA com simples medidas da FC (Kindlon e colaboradores, 1995). Sendo assim, um aumento da FC pode ser resultado de uma atividade vagal diminuída bem como de uma atividade simpática aumentada, ou na maioria dos casos, da combinação de ambos os efeitos (Tulppo e colaboradores, 1998).

A análise da VFC permite avaliar as características da regulação funcional do SNA, sendo bom indicador de controle neural em estudos não-invasivos em resposta a situações fisiopatológicas.

De fato, estudos clínicos e experimentais têm demonstrado a importância do SNA na capacidade moduladora do sistema cardiovascular frente às alterações da PA. Em estados patológicos, essa capacidade é alterada afetando, direta ou indiretamente, o coração e os vasos (Saul e colaboradores, 1988; Bernardi e colaboradores, 1992; Ryan e colaboradores, 1992; Ajiki e colaboradores, 1993; Singh e colaboradores, 1998; Barbosa Filho e colaboradores, 2002), acompanhada de alterações no balanço simpato/vagal, levando ao desenvolvimento de arritmias, maior morbidade e mortalidade (Dougherty e Burr, 1992; Bigger e colaboradores, 1993; Huikuri e colaboradores, 1996; Hartikainen e colaboradores, 1996; La Rovere e colaboradores, 1998).

Por volta de 1920, Walter Cânon definiu o SNA como sendo constituído de dois sistemas antagônicos, mas fundamentais para a manutenção do equilíbrio do organismo, o que definiu como homeostasia (Cannon, 1939). Também por volta de 1920, surgiu o conceito de fisiopatologia da disfunção autonômica, a partir dos estudos de Bradbury e Eggleston (1925), que demonstraram as causas neurogênicas da hipotensão postural.

Diversas técnicas têm sido utilizadas para análise de sinais biológicos, que auxiliam na compreensão das interações entre as variáveis hemodinâmicas, eletrofisiológicas e sua integração com o SNA (Mostarda, 2006).

A avaliação da variabilidade da FC e PA nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral), constituem ferramenta útil no estudo da fisiopatologia da disfunção autonômica e da hipertensão (La Rovere e colaboradores, 2001), sendo utilizada tanto em condições patológicas (van de

Borne e colaboradores, 1997) como em condições fisiológicas (Soares e colaboradores, 2004).

Esse método tem sido caracterizado como uma ferramenta sensível na compreensão da função autonômica (Pagani e colaboradores, 1986, Montano e colaboradores, 1994, Pagani e colaboradores, 1997), onde o sistema parassimpático relaciona-se com o componente de alta frequência (HF– *high frequency*) e o sistema simpático relaciona-se com o componente de baixa frequência (LF– *low frequency*) (Akselrod, 1988).

Em condições patológicas é possível observar maior variabilidade da PA e a menor variabilidade da FC, sendo importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas (Liao e colaboradores, 2002) e hipertensão (Liao e colaboradores, 1996, Singh e colaboradores, 1998). Liao e colaboradores (1996) sugerem que a função autonômica cardíaca está associada com a prevalência de hipertensão e que a função vagal reduzida e o desequilíbrio simpato/vagal estão associados ao risco de seu desenvolvimento.

Muitos estudos na literatura relacionam a VFC com o estado funcional em humanos. Fortes argumentos indicam que os mesmos princípios podem ser aplicados a mamíferos não-humanos (Task Force of the European Society Cardiology, 1996), uma vez que filogeneticamente o SNA é semelhante em animais e seres humanos. Sabe-se que funcionalmente o controle do tônus vagal é similar em todos os mamíferos (Porges, 1995).

Dessa forma, o estudo da hipertensão, com a manipulação de modelos experimentais, permite aos pesquisadores estudar isoladamente os vários fatores associados com o controle da PA (Lerman e colaboradores, 2005) e determinar os possíveis mecanismos envolvidos na sua fisiopatogenia.

Um dos modelos experimentais bastante utilizado é o rato espontaneamente hipertenso (SHR), que é um modelo útil no estudo da sobrecarga pressórica, uma vez que desenvolve hipertensão de maneira gradual apresentando muitas similaridades com a hipertensão essencial humana (Bell e colaboradores, 2004). Essas semelhanças incluem: a) igual resposta a tratamento com drogas; b) aumento da resistência periférica, mesmo na ausência da expansão de volume, e c) pré-disposição genética para hipertensão, porém com etiologia desconhecida (Undenfreind e Spector, 1972; Trippodo e Frohlich, 1981).

É sabido que existe um aumento da atividade simpática no SHR. Já em 1975, Greenberg e Bohr demonstraram um aumento da resistência venosa (Greenberg e Bohr, 1975), possivelmente relacionada a um aumento da atividade simpática (Frohlich e Pfeffer, 1975; Lundin e colaboradores, 1984). Esse aumento da atividade simpática é acompanhado de um déficit da atividade vagal nos SHR, que coincide com o início da hipertrofia cardíaca (Head, 1994). Trippodo e Frohlich (1981) demonstraram a importância dos fatores neurais no desenvolvimento da hipertensão no SHR, uma vez que a ablação cirúrgica ou farmacológica do sistema nervoso simpático preveniu o desenvolvimento da hipertensão.

#### 1.4 Hipertensão e Estradiol

A maior parte do conhecimento sobre as doenças cardiovasculares está relacionada com estudos realizados em seres humanos do sexo masculino.

Porém, muitas diferenças significativas se relacionam ao sexo, principalmente no que diz respeito ao sistema cardiovascular.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da hipertensão nas mulheres geralmente estão associados com o avanço da idade e com os níveis diminuídos de 17- $\beta$ -estradiol plasmáticos, que é observado, por exemplo, na pós-menopausa (Pelzer e colaboradores, 2004).

Em mulheres na pré-menopausa os níveis de pressão arterial estão aumentados comparados com homens da mesma idade. No entanto, após a menopausa a prevalência de hipertensão duplica, sugerindo que a perda dos hormônios esteróides gonadais seja um fator de risco determinante no desenvolvimento da hipertensão (Hinojosa-Laborde e colaboradores, 2004) e que o estradiol seja importante na saúde do sistema circulatório por apresentar efeitos benéficos na parede vascular (Widder e colaboradores, 2003). Além disso, o 17- $\beta$ -estradiol tem se mostrado eficiente na reconstrução endotelial após lesão vascular (Imanishi e colaboradores, 2005).

Em sujeitos com fatores de risco para doença cardiovascular ou em portadores de doenças coronarianas, a vasomotricidade dependente do endotélio é prejudicada e a agressão vascular provocada pelos estímulos fisiopatológicos reduz a biodisponibilidade de NO endotelial, prejudicando a resposta vasodilatadora endotélio-dependente e caracterizando a disfunção endotelial (Stein e colaboradores, 2004).

Ratas SHR ooforectomizadas, por não apresentarem ovários, apresentam baixos níveis de estradiol plasmáticos e PA aumentada, características similares às mulheres em idade pós-menopausa, e portanto

constituem um modelo ideal para o objetivo deste estudo (Fortepiani e colaboradores, 2002).

### 1.5 Estatinas e a Concentração Plasmática de Colesterol

Atualmente, as estatinas, proveniente da cultura de fungos, têm sido amplamente estudadas pelos seus efeitos benéficos no organismo. Possuem como propriedade comum a inibição da síntese do colesterol endocelular (Giannini e colaboradores, 1999). O colesterol é incorporado ao organismo através da alimentação ou sintetizado a partir da acetil-CoA e tem como precursor o mevalonato. A reação é iniciada com a formação de 3-hidróxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) a partir da acetil-CoA, acetoacetil-CoA e água.

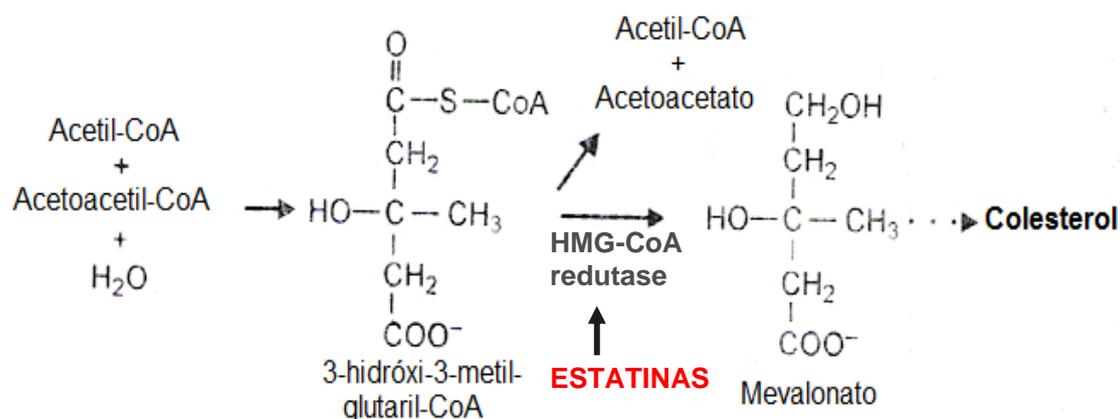


FIGURA 2. Reação de síntese do mevalonato, precursor da síntese de colesterol (adaptado de Cingolani e Houssay, 2004).

As estatinas competem com a enzima HMG-CoA redutase, impedindo que o HMG-CoA se transforme em ácido mevalônico que normalmente é transformado em colesterol após sucessivas reações. As estatinas são

utilizadas no tratamento das dislipidemias, pois apresentam ação comprovada na diminuição da formação do ácido mevalônico e, portanto, possivelmente auxiliam na redução da mortalidade por doença cardiovascular (Gama e colaboradores, 2005). Com a redução do colesterol intracelular aumenta o estímulo para a formação de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na membrana, facilitando a captação das LDLs da circulação, e com isso diminuindo seus níveis plasmáticos (Giannini e colaboradores, 1999). Possui ação menos significativa na modificação das concentrações do colesterol HDL e de triglicerídeos (Wierzbicki e colaboradores, 2003).

As estatinas podem ser divididas em naturais e sintéticas e diferem fundamentalmente em termos de potência, perfil farmacocinético, interação farmacológica e efeito indesejado relacionado à miotoxicidade (Campo e Carvalho, 2007).

A compactina (Mevastatina) foi o primeiro inibidor de HMG-CoA redutase, descoberto em 1976, originalmente isolado como produto metabólico de culturas de *Penicillium citrinium* (Liao e Laufs, 2005). Atualmente, seis estatinas são empregadas clinicamente: lovastatina, pravastatina, sinvastatina (derivado semi-sintético), fluvastatina (primeiro agente totalmente sintético), atorvastatina e rosuvastatina. Os efeitos na diminuição de LDL-colesterol ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) em pacientes hipercolesterolêmicos parecem ser semelhantes entre as estatinas. No entanto, a lovastatina e a sinvastatina parecem mais vantajosas em relação à pravastatina porque aumentam o HDL-colesterol e diminuem triglicerídeos séricos, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e colesterol VLDL (Campo e Carvalho, 2007).

A alteração de uma forma para outra ocorre com a modificação na sua fórmula estrutural, como por exemplo, a sinvastatina, que resulta da modificação da lovastatina pela adição de um radical metila (Giannini e colaboradores, 1999).

## 1.6 Estatinas e o Controle da Pressão Arterial

Além da ação conhecida na redução das concentrações de colesterol, de sua ação anti-inflamatória e antioxidante (Giannini e colaboradores, 1999) existem evidências de sua influência sobre a sensibilidade barorreflexa e portanto, sobre o controle autonômico no organismo. De fato, Patterson e colaboradores (2002) mostraram uma melhora da sensibilidade barorreflexa com o uso de estatinas, e van Dokkun e colaboradores (2002) demonstraram em ratos SHR tratados com estatinas, uma diminuição dos valores da PA. Além disso, estudos em coelhos hipertensos mostraram que a sinvastatina promoveu um aumento da síntese de óxido nítrico promovendo efeitos simpato-inibitórios com melhora da função reflexa cardiovascular possivelmente devida ao aumento da atividade vagal. Esse estudo mostrou que a sinvastatina melhorou a sensibilidade barorreflexa independentemente das concentrações de colesterol total e colesterol lipoproteínas de alta densidade (HDL), evidenciando os efeitos benéficos deste tratamento por vias ainda não bem conhecidas (Pliquett e colaboradores, 2003a).

Neste sentido, há evidências de que, além do efeito hipolipemiante das estatinas, elas possuem efeitos diretos, antiinflamatórios e antioxidantes, sobre a parede arterial (Giannini e colaboradores, 1999). Possivelmente isso se deva

a uma menor ativação de proteínas em vias de sinalização celular que condicionam a síntese de substâncias antiinflamatórias e maior expressão do NO, melhorando a vasorreatividade dependente do endotélio (Fonseca, 2005). Teoricamente as estatinas, por aumentar a biodisponibilidade de NO endotelial, poderiam diminuir a PA em hipertensos (Kishi e colaboradores, 2003).

Outro mecanismo com grande possibilidade de contribuir para a melhora do controle da pressão arterial se refere à melhora do balanço simpato/vagal. Não há dúvidas quanto à ocorrência de hiperatividade simpática nesses animais (Frohlich e Pfeffer, 1975; Judy e Farrell, 1979; Morrison e Whitehorn, 1982; Lundin e colaboradores, 1984) e, portanto, neste estudo, pretendemos avaliar a influência da sinvastatina no controle autonômico da pressão arterial em SHR. A avaliação da variabilidade da FC e PA nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral), constituem ferramenta ideal no estudo da participação dos sistemas simpático e parassimpático no controle reflexo do sistema cardiocirculatório.

Dessa forma, as estatinas surgem como uma possibilidade de atuar não só na redução das concentrações plasmáticas de colesterol, mas também auxiliando no tratamento da disfunção autonômica e provavelmente na redução dos níveis de PA.

**HIPÓTESE**



## **2. HIPÓTESES**

*H1 : A sinvastatina melhora o balanço simpato/vagal, independentemente dos efeitos do estrogênio na circulação, em ratas espontaneamente hipertensas.*

*H0 : A sinvastatina não interfere no balanço simpato/vagal em ratas espontaneamente hipertensas.*

## **OBJETIVOS**



### **3. OBJETIVO**

#### 3.1 Geral

O presente estudo propõe-se a estudar o efeito da administração de sinvastatina sobre o controle autonômico da pressão arterial de ratas espontaneamente hipertensas na ausência do estrogênio.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

A thick black L-shaped bar is positioned at the bottom right of the page, starting from the left edge and extending to the right, then turning 90 degrees upwards to extend to the right edge.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 ANIMAIS

Foram utilizadas 14 ratas espontaneamente hipertensas, provenientes do biotério da Universidade de São Paulo (USP), com idade de 16 semanas, pesando em torno de 150 a 200g. Os animais foram mantidos no biotério do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde permaneceram 5 animais em cada caixa, com ração padrão e água *ad libitum*. A temperatura ambiente foi mantida entre 22 e 24°C e o ciclo claro-escuro foi de 12 horas (07:00-19:00, período claro).

Todos os procedimentos experimentais adotados para os animais obedeceram às normas estabelecidas pela Comissão de Pesquisa e ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS (Goldin; Raymundo, 1997).

### 4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram divididos em 2 grupos experimentais, abaixo relacionados:

Grupo SHR Controle **(SC)**: ratas hipertensas ooforectomizadas sem administração de sinvastatina (n = 8).

Grupo SHR Tratado **(ST)**: ratas hipertensas ooforectomizadas com administração de sinvastatina por um período de 7 dias (n = 6).

O cálculo do tamanho de amostra foi feito utilizando o software computer *Programs for Epidemiologists* (PEPI – versão 4.04x), sendo o número de amostras (n=10) estimado, considerando uma diferença mínima entre os grupos de 2 desvios-padrão, uma probabilidade mínima de erro tipo I de 5% ( $\alpha=0.05$ ) e uma probabilidade de erro tipo II de 20% ( $\beta=0.2$ ), com base nos estudos realizados anteriormente (Fortepiani et al., 2002; Pliquet e colaboradores, 2003a; Sironi et al., 2005).

Após os procedimentos experimentais os animais foram mortos e as carcaças encaminhadas ao biotério do ICBS para armazenamento apropriado até a coleta pelo Departamento Municipal de Limpeza Urbana (DMLU) para sua incineração.

## 4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 4.3.1 Determinação da hipertensão dos animais

Para determinação dos níveis de hipertensão arterial foi realizado registro da PAS por pletismografia caudal, com os animais acordados, utilizando o sistema da KENT SCIENTIFIC (RTBP1001 Rat Tail Blood Pressure System for rats and mice, Litchfield, USA). Quando os animais estavam com 16 semanas, deu-se início à adaptação ao sistema de registro que consistiu na colocação do animal no cilindro, uma vez por dia, durante 7 dias. Na 17<sup>a</sup> semana procedeu-se à coleta dos registros da PA.

#### 4.3.2 Ooforectomia

Na semana seguinte às medidas de PA, as ratas foram submetidas ao procedimento cirúrgico de ooforectomia, que consistiu inicialmente na anestesia intraperitoneal via intraperitoneal com uma mistura de quetamina (90 mg/kg) e cloridrato de xilazina (20 mg/kg) (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1985. NIH Publication N°. 86-23).

Foi feita uma incisão bilateral de aproximadamente 1,5 cm na pele e tecido subcutâneo, entre a crista íliaca e as costelas, sendo feita uma segunda incisão no tecido muscular. Introduziu-se uma pinça até encontrar uma massa de gordura que delimitava o ovário, sendo este exposto e ligado abaixo da trompa uterina, procedendo-se da mesma maneira no outro lado do animal. As incisões foram então suturadas e os animais colocados em caixas individuais para recuperação da cirurgia (Slatter, 1998).

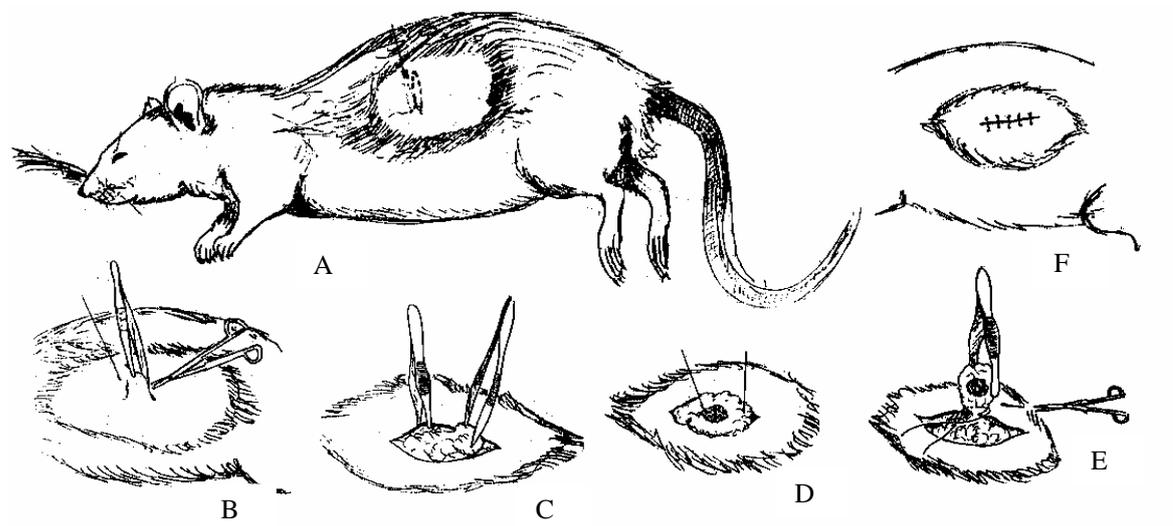


FIGURA 3. Procedimento cirúrgico de ooforectomia. Fonte: (Baker e colaboradores, 1979).

#### 4.3.3 Administração de Sinvastatina

Segundo protocolo já estabelecido por Barp e colaboradores (2002), quatro semanas após a ooforectomia é um período que seguramente há um declínio significativo na produção hormonal. Dessa forma, foi iniciada a administração de Sinvastatina, por gavagem, uma vez ao dia, durante 7 dias. A dose utilizada foi de 5 mg/kg, diluída em água, conforme protocolo já estabelecido por Oliveira e colaboradores (2004). A utilização de água como veículo para diluição diminui a interferência nos resultados obtidos. Respeitando o mesmo volume e período, o grupo controle recebeu somente água por gavagem.

O tratamento por 7 dias teve como objetivo verificar se o uso de sinvastatina promove alterações no controle reflexo da PA a curto-prazo, uma vez que um estudo piloto realizado em nosso laboratório apontou uma diminuição da PA com 15 dias de tratamento. O objetivo deste estudo foi determinar o efeito da sinvastatina sobre o balanço simpato/vagal, independentemente das alterações encontradas nos valores de PA. Essa descoberta apresenta importância clínica, uma vez que demonstra a eficiência do uso de sinvastatina já nos primeiros dias de tratamento.

#### 4.3.4 Cateterização

O procedimento cirúrgico foi baseado na descrição feita por Waynforth e Flecknell (1992).

As ratas foram anestesiadas via intraperitoneal com uma mistura de quetamina (90 mg/kg) e cloridrato de xilazina (20mg/kg) para implantação dos cateteres confeccionados em tubos tygon PE-50 (diâmetro interno de 0,05 mm) com aproximadamente 5 cm, conectados a tubos de polietileno PE-10 (diâmetro interno de 0,01 mm), com aproximadamente 2,5 cm (Clay Adams, USA). Os animais foram mantidos aquecidos com lâmpada de 60W a uma distância que garantisse o aquecimento com segurança do momento da anestesia até a total recuperação dos animais. Os cateteres de polietileno estavam preenchidos com solução fisiológica de NaCl 0,9% contendo heparina sódica (Liquemine – Roche, 5.000 U) na proporção de 0,5 mL para 0,02 mL, respectivamente, para manterem-se desobstruídos durante a lavagem que precedia cada registro de pressão. Através de uma incisão na região ventral do animal, os cateteres foram posicionados no interior da artéria carótida e veia jugular para posterior registro crônico de pressão arterial e administração de drogas, respectivamente, e exteriorizados na região dorsal do pescoço. Os sinais de PA e FC foram obtidos 24 horas após o procedimento cirúrgico de cateterização com o animal acordado e com livre movimentação na caixa.

A dose de anestésico utilizada era a recomendada pelo *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1985. NIH Publication N°. 86-23).

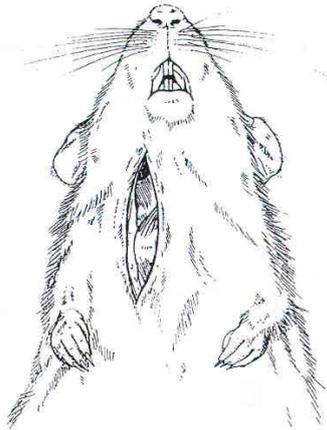


FIGURA 4. Local de dissecação para cateterização da artéria carótida e veia jugular.

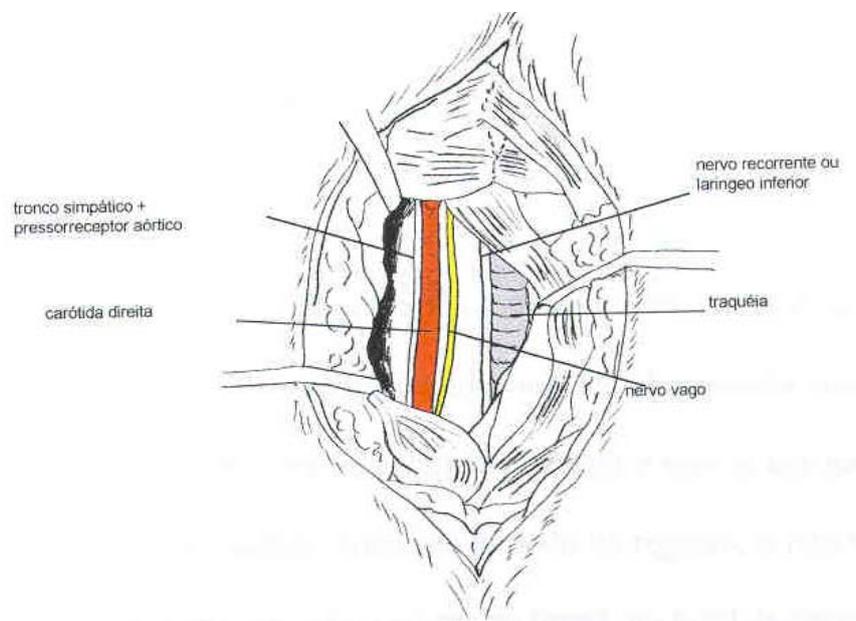


FIGURA 5. Exposição da artéria carótida.

#### 4.3.5 Registro da Pressão Arterial

Os sinais de PA e FC foram obtidos 24 horas após o procedimento cirúrgico de cateterização com o animal acordado e com livre movimentação na caixa.

Os animais permaneceram conscientes e com livre movimentação durante as medidas cardiovasculares, pois a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm, que permitiu livre movimentação do animal pela caixa durante todo o período do experimento. Para registrar as modificações na pressão arterial e frequência cardíaca, a extensão estava conectada a um transdutor eletromagnético (P23 Db, Gould-Statham, Oxnard, CA, EUA), acoplado a um pré-amplificador de sinais (Hewlet-Packard 8805C, Puerto Rico, EUA) e conectado a um sistema computadorizado de aquisição de dados (CODAS, DATAQ Instruments, Akron, OH, EUA), especialmente desenvolvido para obtenção de medidas cardiovasculares. Os sinais de PA e FC foram registrados durante 20 minutos a uma frequência de amostragem de 2 kHz por canal e gravados usando computador (XPS-D300; Dell Computer Corporation, Austin, TX, EUA) permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento e posterior mensuração dos valores de PAS, pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e FC pelo intervalo de pulso (IP), determinada a partir do intervalo entre dois picos sistólicos. Um disco removível “zip” foi utilizado para armazenar os resultados. Após realizar os registros, a PA e a FC foram analisadas observando um intervalo de 0,5 segundo o que permitiu a verificação de todos os batimentos cardíacos do animal.

#### 4.3.6 Avaliação da Sensibilidade Reflexa Pressorreceptora

A sensibilidade reflexa pressorreceptora foi avaliada através dos registros de sistograma e tacograma, pelo índice alfa  $[LF\ IP / LF\ PAS + HF\ IP / HF\ PAS]^{0.5}$ , realizados a partir da relação entre as oscilações da PAS e o IP, nas regiões de baixa e alta frequência.

#### 4.3.7 Seqüência Experimental

Os experimentos do estudo seguiram a seguinte seqüência:



Onde:

A – B: Adaptação dos animais ao cilindro (componente do aparelho de pressão caudal) e coleta de sangue;

B – C: Pletismografia Caudal;

C: Ooforectomia;

C – D: Recuperação da cirurgia de ooforectomia;

D – E: Tratamento com sinvastatina/água por gavagem;

E – F: Avaliações hemodinâmicas e coleta de sangue.

#### 4.3.8 Variabilidade no Domínio da Freqüência (Análise Espectral Modelamento Auto-regressivo).

Cada batimento cardíaco foi identificado através da utilização de algoritmo implementado no Windaq/DATAQ, que automaticamente realizou a detecção dos IP, do evento sistólico da onda do sinal de pressão arterial.

Após esta leitura automática foi realizada uma verificação por inspeção visual, para identificar e/ou corrigir alguma marcação não correta. Em seguida foi gerada a série temporal de cada sinal a ser estudado, isto é, o intervalo de pulso cardíaco (tacograma) e da pressão arterial sistólica (sistograma). Quando necessário, utilizou-se a interpolação linear da série tacograma e sistograma, para retirar as distorções indesejáveis. Os dados foram armazenados em arquivos em formato texto e utilizados, posteriormente, em um programa de análise espectral autorregressiva linear 24 horas, o qual detectou a freqüência central, número e potência de cada componente. A faixa de freqüência de interesse para análise espectral no rato encontra-se no intervalo que vai de 0 até 3Hz. A potência espectral foi integrada em três faixas de freqüência de interesse: HF, entre 0,75 e 3,0 Hz; LF, entre 0,20 e 0,75 Hz e muito baixas freqüências (VLF), menores que 0,20 Hz. Devido ao nosso tempo de coleta dos sinais de interesse para a análise espectral, esse estudo não aborda as faixas VLF.

A variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) e a VFC pelo IP no domínio do tempo foi expressa através da média dos desvios padrões, em intervalos de tempos iguais (10 minutos).

A variabilidade no domínio da frequência (análise espectral) da PAS e da FC representada pelo IP foi expressa pela densidade espectral em mmHg<sup>2</sup>, para sistograma e ms<sup>2</sup> para tacograma. Tanto para o sistograma quanto para o tacograma foram comparados potências de LF e de HF.

#### 4.3.9 Medidas das concentrações de colesterol plasmático total

As amostras de sangue para verificação das concentrações de colesterol plasmático foram coletadas na 16<sup>a</sup> semana e após o tratamento com sinvastatina (21<sup>a</sup> semana). As concentrações de colesterol total foram analisados a partir de amostras de 100 µL de sangue, coletadas do plexo retro-orbital com tubos para hematócrito. Após centrifugação, o plasma foi utilizado para as leituras em espectrofotômetro, com comprimento de onda de 550 nm.

As amostras foram analisadas através do kit comercial da In Vitro Diagnóstica, que utiliza o método enzimático colorimétrico (Allain e colaboradores, 1974). Neste método as reações ocorrem com um grau elevado de especificidade, onde todo o colesterol presente reage com a enzima colesterol esterase e por uma cascata de reações origina o peróxido de hidrogênio. Os reagentes utilizados nas reações são: enzimas colesterol esterase, colesterol oxidase, peroxidase, além do sistema cromóforo, composto por fenol e 4-aminoantipirina. O método se baseia no princípio de hidrolização dos ésteres de colesterol, presentes na amostra em estudo, pela ação da enzima colesterol esterase até atingir a forma de colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre é então oxidado pela enzima colesterol oxidase, a colest-4-en-ona e peróxido de hidrogênio. Na presença de peroxidase e

peróxido de hidrogênio, o fenol e a 4-aminoantipirina são oxidados formando a antipirilquinonimida que é um produto corado, sendo determinado espectrofotometricamente na faixa de 500 a 600 nm.

Neste teste o colesterol é determinado após a hidrólise enzimática (pela ação da enzima colesterol esterase) e oxidação (pela ação da enzima colesterol oxidase), formando o indicador quinoneimina a partir do peróxido de hidrogênio e 4-aminofenazona na presença de fenol e peroxidase. A análise do colesterol total foi feita a partir de amostras de plasma sanguíneo dos animais. Os resultados do estudo foram expressos em mg/dL.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o software GraphPad InStat, versão 3.0 para Windows 95 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA).

Para avaliação das diferenças entre os grupos foi utilizado o teste t. Os resultados foram apresentados através das médias  $\pm$  desvios padrões, sendo considerado significativo  $p \leq 0,05$ .

**RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS

### 5.1 DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL POR PLETISMOGRAFIA CAUDAL

A PA medida na 17<sup>a</sup> semana de idade não apresentou diferença significativa entre os grupos (TABELA 1).

TABELA 1 – Valores da pressão arterial sistólica por pletismografia caudal

|            | SC<br>(n = 8) | ST<br>(n = 6) |
|------------|---------------|---------------|
| PAS (mmHg) | 175 ± 31      | 154 ± 15      |

Valores são apresentados em médias ± desvio padrão. Controles (SC) e tratadas com sinvastatina (ST). ( $p < 0.05$ )

### 5.2 DETERMINAÇÃO DO BARORREFLEXO

A sensibilidade barorreflexa, determinada a partir das respostas bradicárdica e taquicárdica reflexas não apresentou diferenças significativas entre os grupos (TABELA 2).

TABELA 2 – Sensibilidade Barorreflexa

|         | SC<br>(n = 8) | ST<br>(n = 6) |
|---------|---------------|---------------|
| Alfa LF | 0,59 ± 0,25   | 0,56 ± 0,19   |
| Alfa HF | 1,75 ± 0,63   | 2,21 ± 0,98   |

Valores são apresentados em médias ± desvio padrão. Controles (SC) e tratadas com sinvastatina (ST). ( $p < 0.05$ )

### 5.3 DETERMINAÇÃO DIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA

A PA (SC =  $189 \pm 17$ ; ST =  $180 \pm 15$  mmHg) e a FC (SC =  $166 \pm 12$ ; ST =  $175 \pm 17$  ms) medida através do intervalo de pulso (IP), não mostraram diferença significativa entre os grupos de ratas SHR controle e tratadas com sinvastatina (FIGURA 6).

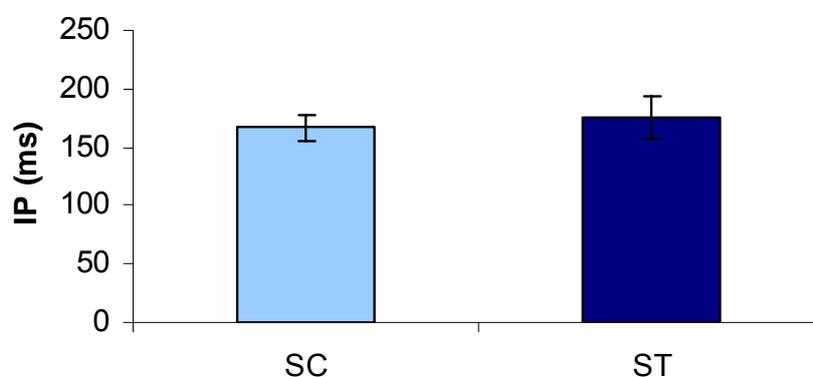


FIGURA 6. Frequência Cardíaca expressa pelo intervalo de pulso (IP), nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST). Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão ( $p < 0.05$ ).

### 5.4 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DO TEMPO

#### 5.4.1 Variabilidade da pressão arterial sistólica

A VPAS, expressa pelas médias dos desvios padrões, apresentou-se significativamente maior no grupo SHR controle ( $9,13 \pm 2,31$  mmHg) em relação ao grupo tratado com sinvastatina ( $6,16 \pm 1,23$  mmHg) (FIGURA 7).

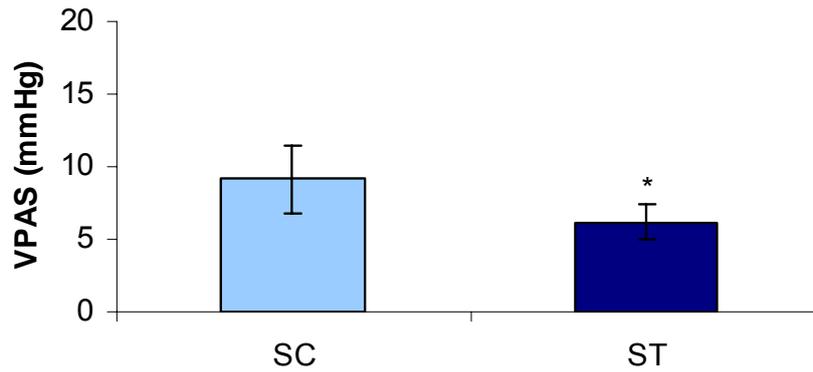


FIGURA 7. Variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST). Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão (\* $p < 0.05$  em relação ao grupo controle).

#### 5.4.2 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A VFC não apresentou diferença significativa entre os grupos (SC = 7,74  $\pm$  1,32 ms; ST = 8,43  $\pm$  2,17 ms) (FIGURA 8).

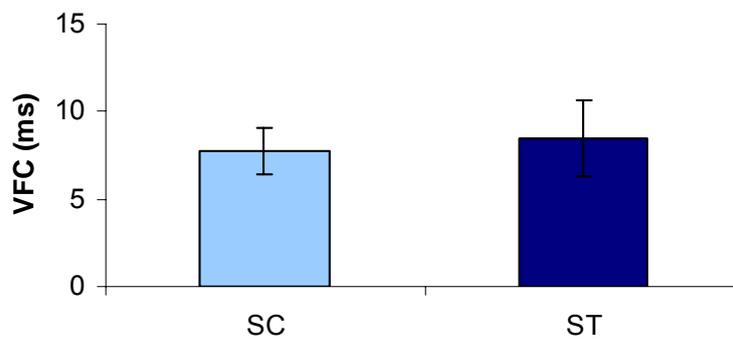


FIGURA 8. Variabilidade da FC (VFC) nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST). Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão ( $p < 0.05$ ).

## 5.5 VARIABILIDADE NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA

### 5.5.1 Banda de baixa frequência (LF) no sistograma

O grupo ST apresentou uma diminuição significativa na banda de LF no sistograma (ST =  $11,09 \pm 5,40$  e SC =  $26,64 \pm 16,47$  mmHg<sup>2</sup>) (FIGURA 9).

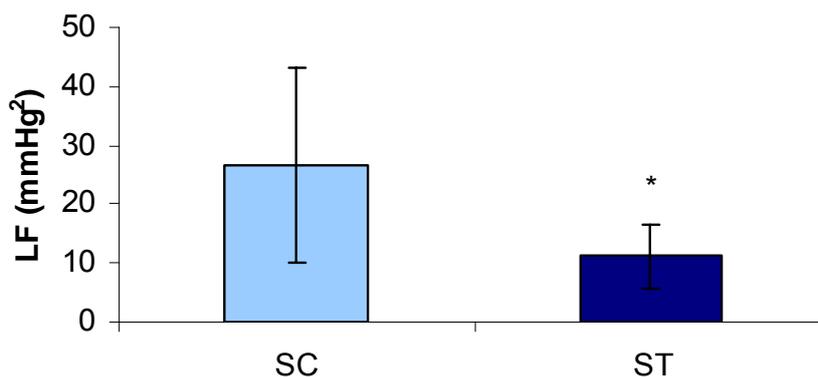


FIGURA 9 – Banda de LF do sistograma nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastatina (ST). Valores em médias  $\pm$  desvio padrão, (\*p<0.05 em relação ao grupo controle).

### 5.5.2 Banda de alta frequência (HF) no sistograma

Em relação à banda de HF não foi observada diferença significativa entre os grupos (SC =  $6,84 \pm 4,72$  e ST =  $3,65 \pm 1,00$  mmHg<sup>2</sup>).

### 5.5.3 Banda de baixa frequência (LF) no tacograma

Os grupos não apresentaram diferença significativa na banda de LF no tacograma (SC =  $8,01 \pm 5,32$  e ST =  $4,16 \pm 4,37$  ms<sup>2</sup>).

#### 5.5.4 Banda de alta frequência (HF) no tacograma

Em relação à banda de HF não foi observada diferença significativa entre os grupos (SC =  $16,92 \pm 6,67$  e ST =  $17,24 \pm 10,95$  ms<sup>2</sup>).

#### 5.5.5 Valores Normalizados da Banda de LF no Tacograma (ms<sup>2</sup>)

Os valores de potência da banda LF, expressos por Unidades Normalizadas (UN), mostraram-se reduzidos no grupo ST (SC =  $30,97 \pm 10,91$  e ST =  $17,38 \pm 8,12$  ms<sup>2</sup>) (FIGURA 10) quando comparados ao SC.

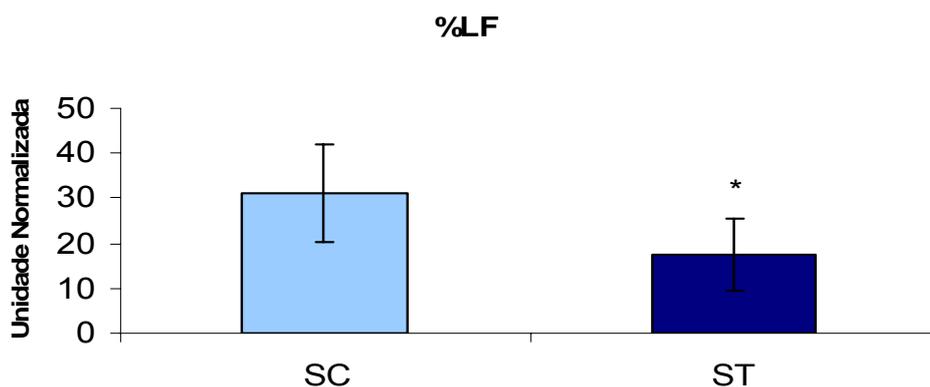


FIGURA 10 – Valores das potências normalizados da banda de baixa frequência (LF) do IP nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastativa (ST). Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão (\* $p < 0,05$  em relação ao grupo controle).

#### 5.5.6 Valores Normalizados da Banda de HF no Tacograma (ms<sup>2</sup>)

Os valores de potência da banda HF, expressos por UN, mostraram-se aumentadas no grupo ST (SC =  $69,02 \pm 10,91$  e ST =  $82,61 \pm 8,12$  ms<sup>2</sup>) (FIGURA 11).

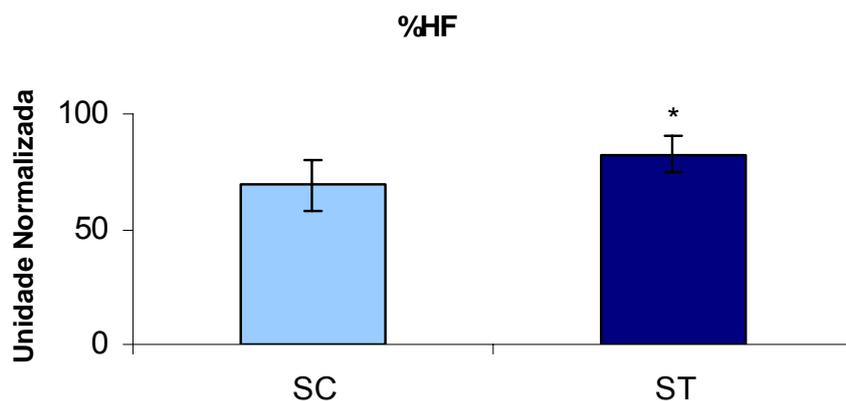


FIGURA 11 – Valores das potências normalizados da banda de alta frequência (HF) nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastativa (ST). Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão. (\* $p < 0.05$  em relação ao grupo controle).

#### 5.5.7 Balanço Autonômico (LF/HF) no tacograma

Os valores do balanço autonômico apresentaram-se estatisticamente reduzidos no grupo ST (SC =  $0,48 \pm 0,25$  e ST =  $0,22 \pm 0,12$  ms<sup>2</sup>) (FIGURA 12).

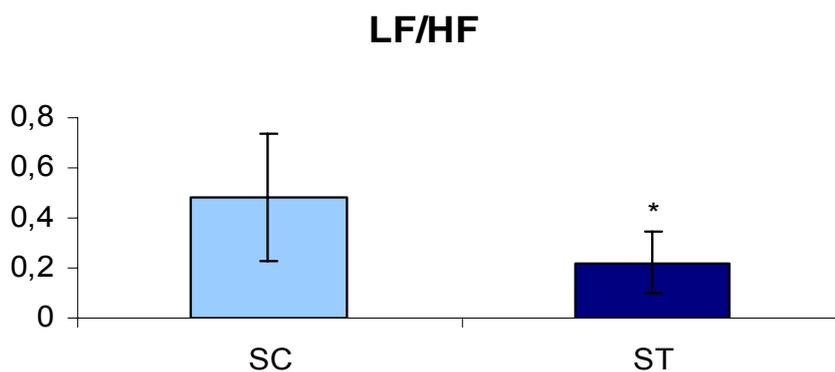


FIGURA 12 – Balanço autonômico (LF/HF) no tacograma, nos grupos de ratas SHR controle (SC) e tratadas com sinvastativa (ST). Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão. (\* $p < 0.05$  em relação ao grupo controle).

## 5.6 CONCENTRAÇÕES DE COLESTEROL PLASMÁTICO TOTAL

Os valores de colesterol plasmático não diferiram significativamente em nenhum momento entre os grupos, tanto na 16<sup>a</sup> semana (SC =  $61,36 \pm 14,30$  e ST =  $57,61 \pm 12,62$  mg/dL) quanto na 22<sup>a</sup> semana após o tratamento com água/sinvastatina (SC =  $66,45 \pm 13,16$  e ST =  $70,64 \pm 6,99$  mg/dL).

**DISCUSSÃO**



## 6. DISCUSSÃO

Esta dissertação teve como objetivo estudar os efeitos da administração de sinvastatina sobre o controle autonômico da pressão arterial e da frequência cardíaca em ratas SHR na ausência de estrogênio.

A necessidade de encontrar drogas que reduzam o colesterol plasmático nos remete a estudos epidemiológicos pioneiros como o Projeto Framingham (Gordon e colaboradores, 1977), mostrando que elevadas concentrações de colesterol HDL na corrente circulatória, determinam uma proteção contra doença coronariana, enquanto o colesterol LDL predispõe a essas doenças. Brown e Goldstein (1985) identificaram o papel do LDL na patogênese da aterosclerose (Brown e Goldstein, 1985).

Motivado a encontrar uma forma para reduzir o colesterol, Endo (2004) identificou um metabólito de um fungo capaz de bloquear a produção de colesterol celular, inibindo parcialmente a enzima envolvida na via da síntese de colesterol, a HMG-CoA redutase.

O desenvolvimento e a modificação da compactina levam à liberação de moléculas que diminuem o colesterol, as estatinas, que revolucionaram a habilidade de diminuir as concentrações plasmáticas de colesterol e, portanto, controlar os riscos cardiovasculares da população mundial. Devido a esse grande potencial, não é surpreendente que essas drogas sejam consideradas, em termos clínicos e econômicos, agente farmacêutico de tanto sucesso para a aterosclerose quanto foi a penicilina para as doenças infecciosas (Roberts, 1996).

No presente estudo foi observado que, apesar do uso da sinvastatina, as ratas SHR ooforectomizadas não apresentaram alterações significativas das concentrações de colesterol plasmáticas no grupo tratado. Por outro lado, o tratamento com sinvastatina determinou um aumento significativo na atividade vagal, associada a uma redução da atividade simpática sobre a PA e FC.

### 6.1 As estatinas e a regulação da pressão arterial

Embora os efeitos benéficos das estatinas sejam normalmente associados à redução das concentrações plasmáticas de colesterol, nesse estudo, observamos que em animais normocolesterolêmicos, como as ratas SHR ooforectomizadas, esse efeito parece ter sido abolido, uma vez que as concentrações plasmáticas de colesterol, medidas antes do tratamento com sinvastatina, não diferiram significativamente daquelas observadas após o tratamento. Esse resultado demonstra que os efeitos sobre o controle da PA e da FC não foram devidos às diferenças nas concentrações de colesterol nem aos níveis da PA, uma vez que o tratamento não modificou significativamente estes valores. Ao contrário, provavelmente os benefícios da sinvastatina se devam a outros efeitos ainda não bem conhecidos dessa droga. Essa idéia é confirmada por outros estudos que destacam os efeitos benéficos da sinvastatina, independentes das concentrações de colesterol plasmático. Li e colaboradores (2006), encontraram uma melhora no aprendizado e na memória de camundongos tratados com sinvastatina. Em outro estudo, realizado em humanos normocolesterolêmicos, houve uma redução da produção de

leucócitos sem, no entanto, mostrar redução das concentrações de colesterol LDL (Zineh e colaboradores, 2006).

Os efeitos benéficos das estatinas são confirmados ainda pelos achados de Pliquett e colaboradores (2003a) que, após a administração de sinvastatina em coelhos normocolesterolêmicos, observaram uma redução na atividade simpática renal sem qualquer alteração nas concentrações de colesterol total ou HDL.

Dessa forma, não há dúvidas de que as estatinas não alteram apenas as concentrações plasmáticas de colesterol, mas provocam muitos outros efeitos sobre o organismo.

Além disso, estudos demonstram que as estatinas melhoram a função endotelial, ativando a enzima óxido nítrico sintetase endotelial (Kaesemeyer, 1999) e aumentam a capacidade antioxidante (Bauersachs e colaboradores, 2001; Wagner e colaboradores, 2000), melhorando a função autonômica na insuficiência cardíaca (Pliquett e colaboradores, 2003a). Por outro lado, sabe-se também que é o aumento da concentração de HDL plasmático que previne e corrige a disfunção endotelial (Norata e Catapano, 2005), no entanto não foi foco deste estudo verificar se houve alteração nesta relação e sim determinar se a administração de sinvastatina, sem modificar a concentração de colesterol total, poderia ter outros efeitos sobre o controle neurogênico da PA e FC.

Nossos achados mostraram uma melhora significativa no balanço simpato/vagal, evidenciada na relação entre os componentes LF/HF. O grupo controle apresentou uma relação LF/HF 118% maior do que o grupo submetido ao tratamento com sinvastatina, demonstrando que o componente simpático de

regulação da PA e FC estava significativamente mais ativado nesse grupo do que no tratado com sinvastatina.

Nossos resultados corroboram com os achados de Pliquett e colaboradores (2003a) que demonstraram em coelhos com insuficiência cardíaca, uma depressão tanto do componente LF quanto do HF, enquanto os animais tratados com sinvastatina apresentaram recuperação desses componentes com melhora da função autonômica.

O aumento na unidade normalizada do componente LF, observada em condições patológicas como na hipertensão, muda a relação simpato/vagal em direção a um predomínio da modulação simpática e determina alterações da VFC (Pliquett e colaboradores, 2003b). Esses autores demonstraram em coelhos normocolesterolêmicos um aumento da VFC com o uso de sinvastatina, provavelmente devido à restauração do tônus vagal. Além disso, pacientes hipercolesterolêmicos, com doença arterial coronariana, tratados durante dois anos com estatinas, também apresentaram um aumento da VFC. Os autores atribuíram esse resultado possivelmente à melhora no balanço simpato/vagal, observado pelo aumento do componente HF e diminuição do LF em unidades normalizadas (Pehlivanidis e colaboradores, 2001). Esse efeito é extremamente desejável, uma vez que o aumento da VFC contribui para a diminuição da VPAS. Por outro lado, Hamaad e colaboradores (2005) verificaram um aumento da VFC com ação das estatinas apenas sobre a atividade simpática de pacientes com insuficiência cardíaca, com pouca ou nenhuma ação na atividade parassimpática.

Nossos resultados mostraram que a VFC, vista no tacograma, não apresentou diferença significativa entre os grupos quanto aos valores absolutos

dos componentes HF e LF. No entanto, quando analisamos os componentes HF e LF em unidades normalizadas, bem como a relação LF/HF, vemos que há uma melhora no balanço simpato/vagal nos animais tratados. De fato, o tratamento com sinvastatina, promoveu uma redução de 56% no componente LF e um aumento de 20% no componente HF, em relação ao grupo controle. Essa alteração no balanço simpato/vagal, em favor do componente HF, provavelmente seja responsável pela menor VPAS encontrada no grupo tratado.

As complicações associadas com a hipertensão podem ocasionar lesões incluindo aterosclerose, lesão renal, entre outros (Su e Miao, 2005). Os níveis de PA são importantes no prognóstico dessas lesões em pacientes ou animais hipertensos. Entretanto, o nível de PA não é o único determinante de lesão em órgão alvo, mas também a VPAS e a sensibilidade barorreflexa (Parati e colaboradores, 1987, Su e Miao, 2001). Isso implica que o tratamento antihipertensivo pode não apenas reduzir os valores de PA, mas também reduzir a VPAS e melhorar a sensibilidade barorreflexa, sendo importante fator de proteção ao sistema cardiovascular (Xie e colaboradores, 2006).

Estudos demonstram um prejuízo do barorreflexo em SHR machos (Widdop e colaboradores, 1990; Shan e colaboradores, 1999). No entanto, até a presente data, não encontramos na literatura estudos relacionando o uso de estatinas com a atividade barorreflexa em ratas SHR ooforectomizadas, ou mesmo em ratos machos espontaneamente hipertensos. Nossos resultados mostram que não houve diferença significativa na atividade barorreflexa entre os grupos, apesar da diferença encontrada na VPAS. Embora o resultado esperado fosse que a atividade barorreflexa influenciasse a VPAS, já que

comandam a frequência cardíaca e, portanto, interferem nos valores de pressão arterial, Su e colaboradores (1992) demonstraram que o controle barorreflexo sobre o coração não está relacionado com a VPAS, tanto em ratos normotensos quanto hipertensos. De qualquer forma, é preciso considerar que nossos achados são resultados de um tratamento de curta duração com 5mg/kg de sinvastatina. Estudos ainda não publicados de nosso laboratório demonstram que o tratamento com a mesma dose, porém durante 15 dias, alterou o controle baroreflexo sobre o coração.

Da mesma forma, resultados de estudos em coelhos normocolesterolêmicos mostram que a atividade barorreflexa encontra-se significativamente aumentada com o uso de sinvastatina apenas na dose de 3 mg/kg. Nesses animais, todas as doses utilizadas (0,3, 1,5 e 3 mg/kg) não reduziram as concentrações de colesterol total e também não alteraram os valores de PA. Esse fato demonstra que a melhoria da atividade barorreflexa pode ser influenciada pela dose de sinvastatina. Além disso, é preciso considerar que, sob condições fisiológicas os coelhos são conhecidos por apresentarem uma PA mais instável, mais baixa e com maior variabilidade do que os ratos (Sato e colaboradores, 1995). Dessa forma, a discordância observada entre os nossos resultados e aqueles encontrados em coelhos, pode ser explicada pelas diferenças metodológicas entre os estudos como a dose e o tempo de administração de sinvastatina, a espécie, o sexo dos animais e as diferenças observadas na forma de regulação da PA entre ratos e coelhos.

Outro aspecto que deve ser analisado ao interpretar os resultados refere-se ao fato de que as fêmeas deste estudo foram ooforectomizadas e, portanto, perderam o efeito protetor do estrogênio sobre o sistema

cardiovascular de forma aguda. Muitos estudos em ratos demonstram que o estrogênio, entre muitos outros efeitos, pode aumentar a biodisponibilidade do NO nos vasos (Lantin-Hermoso e colaboradores, 1997; Clausin-Glaser e colaboradores, 1997; Chen e colaboradores, 1999), pois aumenta a expressão gênica da isoforma induzível da NO sintase (Binko e Majewski, 1998). Além disso, o estrogênio também altera as concentrações plasmáticas de lipídios, coagulação, sistemas fibrinolíticos e sistemas antioxidantes, além de alterar a produção de moléculas vasoativas como o NO e as prostaglandinas, todos envolvidos no desenvolvimento da doença cardiovascular (Mendelsohn e Karas, 2007). Nosso objetivo foi identificar se a sinvastatina apresentava algum efeito benéfico no controle autonômico da PA e FC, independente daqueles mediados pelo estrogênio na circulação. Sendo assim, é razoável acreditar que, na ausência de estrogênio, a melhora no balanço simpato/vagal se deva a outros efeitos da sinvastatina.

Além disso, a estrutura química e as propriedades funcionais dessa classe de substâncias devem ser consideradas como importantes na definição de suas ações no organismo. A Lovastatina, pravastatina e a própria sinvastatina são derivadas de fungos, enquanto a atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina e a rosuvastatina são compostos totalmente sintéticos. Dessa forma, as diferentes propriedades farmacocinéticas da droga podem resultar em diferenças na solubilidade, tempo de atuação, bem como sua metabolização (Schachter, 2005) e assim ocasionar diferenças nos seus efeitos sob o organismo.

Pelo exposto, não há dúvidas de que a utilização das estatinas apresenta inúmeras vantagens para o organismo. No entanto, não podemos

deixar de considerar a sua contribuição ao dano aos miócitos pela participação do colesterol na organização das proteínas na célula muscular esquelética (Draeger e colaboradores, 2006). É preciso ser bastante criterioso no momento de decidir sobre a sua utilização no tratamento de doenças, considerando os riscos e os benefícios dessa terapia.

Nesse estudo, evidenciamos uma melhora no balanço simpato/vagal em fêmeas hipertensas, independente dos benefícios atribuídos ao estrogênio na circulação. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos nesse efeito.

**CONCLUSÕES**



## 7. SUMÁRIO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES

- A PA medida no início do experimento, por pletismografia caudal, não mostrou diferença significativa entre os grupos.
- As concentrações plasmáticas de colesterol, medidas antes do tratamento com sinvastatina, não diferiram significativamente daquelas observadas após o tratamento. Portanto, os efeitos sobre o controle da PA e da FC não foram devidos às diferenças nas concentrações de colesterol.
- As respostas bradicárdicas e taquicárdicas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, apesar da diferença encontrada na VPAS.
- A VPAS apresentou-se significativamente diminuída no grupo tratado com sinvastatina, mas a VFC não apresentou diferenças significativas entre os grupos.
- Houve uma melhora significativa no balanço simpato/vagal, evidenciada na relação entre os componentes quando analisamos os componentes HF e LF em unidades normalizadas, bem como a relação LF/HF.
- A alteração no balanço simpato/vagal, em favor do componente HF, provavelmente seja responsável pela menor VPAS encontrada no grupo tratado.
- O grupo controle apresentou o componente simpático significativamente mais ativado que o grupo submetido ao tratamento com sinvastatina.

Os resultados confirmam a hipótese de que a sinvastatina melhora o balanço simpato/vagal em ratas espontaneamente hipertensas, independente da participação do estrogênio.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

A thick black L-shaped line is positioned at the bottom right of the page, starting from the right side and extending horizontally to the left, then turning vertically upwards.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOUD, F. M., M.D. THAMES. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Sheperd J.T and F.M. Abboud (eds) – **Handbook of Physiology**. The cardiovascular system. Cardiovascular reflex and circulatory integration. Bethesda. American Physiological Society, v.3, p. 675-753, 1983.

AJIKI, K., MURAKAWA, Y., YANAGISAWA-MIWA, A., USUI, M., YAMASHITA, T., OIKAWA, N., INOUE, H. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 71(15), p. 1316-20, Jun 1993.

AKSELROD S. Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. **Trends Pharmacol Sci** v.9, p. 6–9, 1988.

AKSELROD, S. Components of heart rate variability: basic studies. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. 147-63, 1995.

BARBOSA FILHO, J., BARBOSA, P.R.B., CORDOVIL, I. Autonomic modulation of the heart in systemic arterial hypertension. **Arq Bras Cardiol**, v.78 (2), p. 189-95, 2002.

BAUERSACHS, J., GALUPPO, P., FRACCAROLLO, D., CHRIST, M., ERTL. G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in

rats with heart failure after myocardial infarction. **Circulation**. v.104, p.982-85, 2001.

BELL, D.; KELSO, E.J.; ARGENT, C.H.; LEE, G.R.; ALLEM, A.R.; McDERMOTT, B.J. Temporal characteristics of cardiomyocyte hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. **Cardiovascular Pathology**. V.13, p.71-78, 2004.

BERNARDI L., RICORDI L., LAZZARI P., SOLDA, P., CALCIATI, A., FERRARI, M.R., VANDEA, I., FINARDI, G., FRATINO, P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes: a possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation*, v. 86, p. 1443-52, 1992.

BERNE, R.M., LEVY, M.N., KOEPPEN, B.M., STANTON, B.A. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

BERNTSON, G.G., CACIOPPO, J.T., QUIGLEY, K.S. Autonomic determinism – the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. **Psychol Rev**, v.98, p. 459-87, 1991.

BEZERRA, D.G., MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. Beneficial effect of simvastatin and pravastatin treatment on adverse cardiac remodeling and glomeruli loss in spontaneously hypertensive rats. **Clin Sci**, v. 108, p. 349-55, 2005.

BIGGER JT, FLEISS JL, ROLNITZKY LM, STEINMAN RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. **Circulation**, v. 88(3), p. 927-34, Sep 1993.

BINKO, J. MAJEWSKI, H.  $17\beta$ -Estradiol reduces vasoconstriction in endothelium-denuded rat aortas through inducible NOS. **Am J Physiol.** v.274, p.H853-H859, 1998.

BRADBURY S, EGGLESTON C. Postural hypotension. A report of three cases. **Am Heart J**, v. 1, p. 73-86, 1925.

BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Nobel Lecture, 9 December 1985. <http://nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/1985/brown-goldstein-lecture.pdf>.

CAMPO, V.L., CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Quim. Nova**, v. 30 (2), p. 425-430, 2007.

CANNON, W.B. **The Wisdom of the Body**. New York: W.W. Norton;1939.

CAULIN-GLASER, T., GARCIA-GARDENA, G., SARREL, P., SESSA, W.C., BENDER, J.R.  $17\beta$ -Estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release independent of cytosolic  $Ca^{2+}$  mobilization. **Circ Res.** v.81, p. 885-92, 1997.

CERUTTI, S., BIANCHI, A.M., MAINARDI, L.T. Spectral analysis of the heart rate variability signal. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. 63-74, 1995.

CHEN, Z. YUHANNA, I.S., GALCHEVA-GARGOVA, Z.I., KARAS, R.H., MENDELSON, M.E. SHAUL, P.W. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. **J Clin Invest.** v.103, p. 401-6, 1999.

CINGOLANI , H.E., HOUSSAY, A.B. **Fisiologia Humana.** 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

COUMEL, P., MAISON-BLANCHE, P., CATULI, D. Heart rate and heart rate variability. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. 207-21, 1995.

DELBOSC, S., CRISTOL, J, DESCOMPS, B., MIMRAN, A., JOVER, B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. **Hypertension**, v.40, p. 142-7, 2002.

DOUGHERTY, C.M., BURR, R.L. Comparison of Heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. **Am J Cardiol**, v. 70(4), p. 441-8, Aug 15, 1992.

DRAEGER A, MONASTYRSKAYA K, MOHAUPT M, HOPPELER H, SAVOLAINEN H, ALLEMANN C, BABIYCHUK EB. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. **J Pathol**, v.210(1), p. 94-102, Sep 2006.

ECKBERG, D.L. Human respiratory-cardiovascular interactions in health and diseases. In: Koepchen H.P., Huopaniemi, T., editors. **Cardiorespiratory and motor coordination.** Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, p. 253-8, 1991.

ENDO, A. The discovery and development of the statins. In: Gaw A. Packard C.J., Shepherd, J. eds. **Statins: The HMG-CoA Reductase Inhibitors in perspectiva**, 2edn. London: Taylor and Francis, 2004.

FONSECA, F.A.H. Farmacocinética das estatinas. **Arq Bras Cardiol**. V. 85(5), p. 9-14, 2005.

FRIEDMAN, B.H., THAYER, J.F. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. **J Psychom Res**. v.44, p. 133-51, 1998.

FRITSCH, J.M., ECKBERG, D.L. GRAVES, L.D., WALLIN B.G. Arterial-pressure ramps provoke linear increases of heart period in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 251, p. R1086-90, 1986.

FROHLICH, E.D., PFEFFER, M.A. Adrenergic mechanisms in human hypertension and in spontaneously hypertensive rats. **Clin Sci Mol Med**, v.2, p. 225s-38s, 1975.

FURNIVAL, C.M., LINDEN, R.J., SNOW, H.M. Chronotropic and inotropic effects on dog heart of stimulating efferent cardiac sympathetic-nerves. **J Physiol** (London), v.230, p.137-53, 1973.

GAMA, M.P.R.; PELLEGRINELLO, S.; ALONSO, S.S.Q.; COELHO, J.F.; MARTINS, C.F.L.; BIAGINI, G.L.K. Rbdomiolíse devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**. V. 49(4), p. 604-609, 2005.

GIANNINI, S.D.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; ISSA, J.S. Aspectos terapêuticos das dislipidemias – Tratamento farmacológico – Vastatinas: semelhanças e diferenças. **Ver. Soc. Cardiol Estado de São Paulo**, 1999.

GOLDIN, J.R. & RAYMUNDO, M.M. Pesquisa em saúde e direito dos animais. 2° ed. **HCPA**, Porto Alegre: RS, 1997.

GORDON, T., CASTELLI, W.P., HJORTLAND, M.C., KANNEL, W.B. The prediction of coronary heart disease and atherosclerosis. In: Rifkind B.M., Levy, R.I., eds. **Hyperlipidemia: Diagnosis and Therapy**. New York: Grune and Stratton Inc., p. 71-8, 1977.

GREENBERG, S., BOHR, D.F. Venous smooth muscle in hypertensive. Enhanced contractility of portal veins from spontaneously hypertensive rat. **Cir Res**, v.36 (6 Suppl 1), 1975.

GUS I, HARZHEIM E, ZASLAVSKY C, MEDINA C, GUS M. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol**, v.83(5), p.429-33, 2004.

GUYTON, A.C. e HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 10° ed. Rio de Janeiro: **Editora Guanabara Koogan S.A.**, 2002.

HAINSWORTH, R. The control and physiological importance of heart rate. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. 3-19, 1995.

HALL, M.C., STEEL, J.D., STEWART, G.A. Cardiac monitoring during exercise tests in horse. 2. Heart-rate responses to exercise. **Aust Vet J**, v.52, p. 1-5, 1976.

HAMAAD, A., SOSIN, M., LIP, GY, MacFADYEN, R.J. Short-term adjuvant atorvastatin improves frequency domain indices of heart rate variability in stable systolic heart failure. **Cardiovasc Drugs Ther.** v.19(3), p.183-7, May 2005.

HARTIKAINEN JE, MALIK M, STAUNTON A, POLONIECKI J, CAMM AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. **J Am Coll Cardiol**, v.28(2), p. 296-304, Aug 1996.

HEAD, G.A. Cardiac baroreflex and hypertension. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.21, p. 791-802, 1994.

HERMSDORFF, H.H.M.; PELÚZIO, M.C.G.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, S.E. Evolução histórica dos valores de referência para perfil lipídico: o que mudou e por quê. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v. 19(2), p. 86-93, 2004.

HINOJOSA-LABORDE, C.; CRAIG, T.; ZHENG, W.; JI, H.; HAYWOOD, J.R.; SANDBERG, K. Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl Salt-Sensitive rats. **Hypertension**. V. 44, p. 405-409, 2004.

HUIKURI HV, LINNALUOTO MK, SEPPANEN T, AIRAKSINEN KE, KESSLER KM, TAKKUNEN JT, MYERBURG RJ. Circadian rhythm of heart rate

variability in survivors of cardiac arrest. **Am J Cardiol**, v.70(6), p.610-5, Sep (1) 1992.

IMANISHI, T.; KOBAYASHI, K.; HANO, T.; NISCHIO, I. Effect of estrogen on differentiation and senescence in endothelial progenitor cells derived from bone marrow in spontaneously hypertensive rats. **Hypertens Res**. V. 28, p. 763-772, 2005.

IRIGOYEN, M.C, MOREIRA, ED, CESTARI, IA, KRIEGER, EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. **Braz J Med Biol Res**, v.24(2), p. 219-22, 1991.

IRIGOYEN, M.C.; LACCHINI, S., DE ANGELIS, K., MICHELINI, L.C. Fisiopatologia da Hipertensão: O que avançamos? **RSCESP**, v.1, p. 20-45, 2003.

IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. **Arq Bras Cardiol**, v.82 (suppl 4), p. 7-22, 2004.

JIANG, J., ROMAN, R.J. Lovastatin Prevents Development of Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v.30, p. 968-74, 1997.

JUDY, W.V., FARELL, S.K. Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. **Hypertension**, v. 1, p. 605-14, 1979.

KAESEMEYER, W.H. Pravastatin sodium activate endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. **J Am Coll Cardiol.** v. 30, p. 234-241, 1999.

KINDLON, D.J., TREMBLAY, R.E., MEZZACAPPA, E., EARLS, F., LAURENT, D., SCHAAL, B. longitudinal patterns of heart-rate and fighting behavior in 9-year-old and 12-year-old boys. **J Am Acad Child Psychiatry,** v.34, p.371-7, 1995.

KISHI, T., HIROOKA, Y. MUKAI, Y., SHIMOKAWA, H., TAKESHITA, A. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens.** V.21, p.379-86, 2003.

KOH, K.K., QUON, M.J., HAN, S.H., CHUNG, W., AHN, J.Y., SEO, Y., KANG, M.H., AHN, T.H., CHOI, I.S., SHIN, E.K. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. **Circulation,** v.110, p.3687-92, 2004.

KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, J.E. Fisiopatologia da Hipertensão. **RSCESP.** V. 9(1), p. 1-7, 1999.

La ROVERE M.T., BIGGER J.T., MARCUS F.I., MORTARA A., SCHWARTZ P.J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction- , v.351, p. 478-84, 1998.

La ROVERE M.T., PINNA GD, HOHNLOSER SH, MARCUS FI, MORTARA A, NOHARA R, BIGGER JT JR, CAMM AJ, SCHWARTZ PJ; ATRAMI

INVESTIGATORS. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. **Circulation**, v.103(16), p. 2072-7, Apr 24, 2001.

LANTIN-HERMOSO, R.L. ROSENFELD, C.R., YUHANNA, I.S., GERMAN, Z., CHEN, Z., SHAUL, P.W. Estrogen acutely stimulates nitric oxide synthase activity in fetal pulmonary artery endothelium. **Am J Physiol**. v.273, p. L119-L126, 1997.

LERMAN, L.O., CHADE, A.R., SICA, V. and NAPOLI, C. animal models of hypertension: an overview. **J Lab Clin Med**, v.146, p. 160–173, 2005.

LEVY, M.N. autonomic interactions in cardiac control. **ANN N Y ACAD SCI**, V. 601, P. 209-21, 1990.

LI, L., CAO, D., KIM, H., LESTER, R., FUKUCHI, K. Simvastatin enhances learning and memory independent of amyloid load in mice. **Ann Neurol**. v.60(6), p. 729-39, dec 2006.

LIAO D., CAI, J., BARNES, R.W., TYROLER H.A., RAUTAHARJU, P., HOLME, I., HEISS, G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension : The ARIC study. **Am J Hypertens**, v. 9 (12 pt1), p. 1147-56, 1996.

LIAO, D.; CARNETHON, M.; EVANS, G. W.; CASCIO, W. E.; HEISS, G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes. the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Diabetes** , v. 51, december 2002.

LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol**, v.45, p.89-118, 2005.

LOPES, H.F., CONSOLIM-COLOMBO, F.M., HACHUL, D., CARVALHO, M.E. do, PILEGGI, F., SILVA, H.B. Hormonal and cardiovascular reflex assessment in a female patient with pure autonomic failure. **Arq Bras Cardiol**, v.75(3), p. 239-42, 2000.

LUNDIN, S., RICKSTEN, S.E., THOREN, P. Interaction between "mental stress" and baroreceptor reflexes concerning effects on heart rate, mean arterial pressure and renal sympathetic activity in conscious spontaneously hypertensive rats. **Acta Physiol Scand**, v.120, p.273-81, 1984.

McCRATY, R., TILLER, W.A., ATKINSON, M., Head heart entrainment: a preliminary survey. **Brain min applied neurophysiology ECG neurofeedback meeting**, Key West, p. 1-9, 1996.

MALIK, M., CAMM, A.J. Preface. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. ix-x, 1995.

MALLIANI, A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. 173-88, 1995.

MATOS A.C., LADEIA A.M. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. **Arq Bras Cardiol**, v.81(3), p. 297-302, 2003.

MENDELSON, M.E., KARAS, R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **New Eng J Med.** v. 340(23), p. 1801-1811, 2007.

MICHELINI, L.C., MORRIS, M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise. **Ann N Y Acad Sci**, v.897, p. 198-211, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estatísticas de Mortalidade - Brasil 1992. Brasília: Ministério da Saúde/ Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (CENEPI), 1996.

MORRISON, S.F., WHITEHORN, D. baroreceptor reflex gain is not diminished in spontaneous hypertensive. **Am J Physiol.** v.243, p. R500-5, 1982.

MOSS, A.J. Preface. In: Malik M., Camin A.J., editors. Heart rate variability, Armonk, NY.: **Futura Publ. Comp.**, Inc., p. iii-iv, 1995.

MONTANO, N., T. G. RUSCONE, A. PORTA, F. LOMBARDI, M. PAGANI, ANDA. MALLIANI. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 90: 1826–1831, 1994.

MOSS, A.J. Preface. In: Malik M., Camm AJ, editors. Heart rate variability. Armonk, N.Y.: Futura Publ. Comp., Inc. p.iii–iv, 1995.

MOSTARDA, C.T. Papel dos pressorreceptores nas alterações cardiorrespiratórias induzidas pelo infarto do miocárdio. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Nefrológicas) Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2006.

NAPOLI, C.; WILLIAMS-IGNARRO, S.; NIGRIS, F.; LERMAN, L.O.; ROSSI, L.; GUARINO, C.; MANSUETO, G.; Di TUORO, F.; PIGNALOSA, O.; De ROSA, G.; SICA, V. & IGNARRO, L.J. Long-term combined beneficial effects of physical training and metabolic treatment on atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v.101, n. 23, p. 8797-8802, 2004.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**, NIH Publication N°. 86-23, 1985.

NORATA, G.D., CATAPANO, A.L. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. **Vasc Health Risk Manag.** v.1(2), p. 119-29, 2005.

OLIVEIRA, V.L.L. MOREIRA, E D ; IDA, F ; SANTOS, M S B ; BARRETO FILHO, J A S ; IRIGOYEN, M. C. ; KRIEGER, E M . Statin treatment increases afferent pathway sensitivity of baroreflex. **Circulation**, v.110, n. 17, p. 200-200, 2004.

PAGANI, M., LOMBARDI, F., GUZZETTI, S., RIMOLDI, O., FURLAN, R., PIZZINELLI, P., SANDRONE, G., MALFATTO, G., DELL'ORTO, S., PICCALUGA, E., TURIEL, M., BASELLI, G., CERUTTI, S., and MALLIANI, A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ. Res.** v. 59, p. 178–193. 1986.

PAGANI, M.; MONTANO, N.; PORTA, A.; MALLIANI, A.; ABOUD, F. M.; BIRKETT, C.; Somers, V. K. Relationship between spectral components

of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. **Circulation**, v.95, p. 1441–8, 1997.

PARATI, G., POMIDOSSI, G., ALBINI, F., MALASPINA, D., MANCIA, G.  
Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. **J Hypertens**. v.5, p.93-8, 1987.

PATTERSON, D.; DICK, J.B.C.; STRUTHERS, A.D. Intensive statin treatment improves baroreflex sensitivity: another cardioprotective mechanism for statins? **Heart**. v. 88, p. 415-416, 2002.

PEHLIVANIDIS, A.N., ATHYROS, V.G., DEMITRIADIS, D.S.,  
PAPAGEORGIU, A.A., BOULOUKOS, V.J., KONTOPOULOS, A.G.  
Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. **Atherosclerosis**. v.157, p.463-69, 2001.

PELZER, T; JAZBUTYTE, V.; HU, K.; SEGERER, S.; NAHRENDORF, M.;  
NORDBECK, P.; BONZ, A.W., MUCK, J.; FRITMEIER, K-H.; HEGELE-  
HARTUNG, C.; ERTL, G.; NEYSES, L. The estrogen receptor- $\alpha$  agonist 16 $\alpha$ -LE2 inhibits cardiac hypertrophy and improves hemodynamic function in estrogen-deficient spontaneously hypertensive rats. **Cardiovasc Res**. V. 67(4), p.604-612, 2005.

PLIQUETT, R.U.; CORNISH, K.G.; PEULER, J.D.; ZUCKER, I. H. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. **Circulation** V.107, p. 2493-2498, 2003a.

PLIQUETT, R.U., CORNISH, K.G., ZUCKER, I.H. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. **J Appl Physiol**, v. 95, p. 700-4, 2003b.

PORGES, S.W., Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. **Psychophysiology**, v.32, p. 301-18, 1995.

ROBERTS, W.C. The underused miracle: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. **Am J Cardiol**. V.78, p. 377-8, 1996.

ROSENBLUETH, A., SIMEONE, F.A. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.110, p.42-55, 1936.

RUGH, K.S., JIANG, B., HATFIELD, D., GARNER, H.E., HAHN, A.W. Cardiac cycle length variability in ponies at rest and during exercise. **J Appl Physiol**. v.73, p.1572-7, 1992.

RYAN S.M., GOLDBERGER A.L., RUTHAZER R., MIETUS J., LIPSITZ L.A. Spectral analysis of heart rate dynamics in elderly persons with postprandial hypotension. **Am J Cardiol**, v. 69(3), p. 201-5, Jan 1992.

SALIASHVILI, G., DAVIS, W.W., HARRIS, M.T., LE, N., BROWN, V. Simvastatin improved arterial compliance in high-risk patients. **Vasc and Endovasc Surg**. V.38, n6, p. 519-23, 2004.

SATO, K. CHATANI, F. SATO, S. Circadian and short-term variabilities in blood pressure and heart rate measure by telemetry in rabbits and rats. **J Auton Nerv Syst.** v.54, p.235-46, 1995.

SAUL, J.P., ARAI, Y., BERGER, R.D., LILLY, L.S., COLUCCI, W.S., COHEN, R.J. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. **Am J Cardiol**, v. 61(15), p. 1292-9, Jun 1988.

SCHACHTER, M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. **Fundam Clin Pharmacol.** v.19 (1), p. 117-25, 2005.

SHAN, Z., DAÍ, S., SU, D. Relationship between baroreceptor reflex function and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol. (Heart Circ Physiol.** v.46, p. H1200-1206, 1999.

SINGH, M. JUNEJA R., BALI H.K., VARMA J.S. Autonomics functions in restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis: a comparison. **Am Heart J**, v. 136(3), p. 443-8, Sep 1998 (b).

SIRONI,L.; GIANAZZA, E.; GELOSA,P.; GUERRINI, U.; NOBILI E.; GIANELLA, A.; CREMONESI, B.; PAOLETTI, R.; TREMOLI, E. Rosuvastatin, but not simvastatin, provides end-organ protection in stroke-prone rats by antiinflammatory effects. **Arterioscler Thromb vasc Biol.** V. 25, p. 598-603, 2005.

STEIN, R; GÜTHS, H.; RAMOS, S.S. Exercício, inflamação e disfunção endotelial na doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.** v. 02, p. 01-04, 2004.

SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**, 2ed. v.1. São Paulo: Manole, 1998.

SOARES, P.P., da NÓBREGA, A. C.; USHIZIMA, M. R.; IRIGOYEN, M. C. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. **Auton Neurosci**, v.113(1-2), p. 24-31, Jun (30) 2004.

SU, D.F., CERUTTI, C., BARRES, C., JULIEN, C., VINCENT, M.PAULTRE, C., SASSARD, J. Arterial baroreflex control of heart period is not related to blood pressure variability in conscious hypertensive and normotensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 19(11), p. 767-76, 1992.

SU, D.F., MIAO, C.Y. Blood pressure variability and organ damage. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. v.28, p. 709-15, 2001.

SU, D.F., MIAO, C.Y. Reduction of blood pressure variability: a new strategy for the treatment of hypertension. **Trends Pharmacol Sci**. v. 26, p. 388-90, 2005.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measure, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v.93, p. 1043-65, 1996.

TRIPPODO, N.C. e FROHLICH, e.d. Similarities of genetic (spontaneous) hypertensive: man and rat. **Circ Res**, v.48, p.309-19, 1981.

- TULPPO, M.P., MÄKIKALLIO, T.H., SEPPÄNEN, T., LAUKKANEN, R.T., HUIKURI, H.V. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.274, p. 424-9, 1998.
- UNDENFREIND, S. e SPECTOR, S. Spontaneously hypertensive rat. **Science**, v.176, p.1155-6, 1972.
- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*, v. ,p. 4-48, 2006.
- van de BORNE P, MONTANO N, PAGANI M, OREN R, SOMERS VK. Absence of low frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. **Circulation**, v.95 (6), p. 1449-1454, 1997.
- van DOKKUM, R.P.E., HENNING, R.H.; ZEEUW, D. Statins: cholesterol, blood pressure and beyond. **J Hypertension**. V. 20, p. 2351-2353, 2002.
- van RAVENSWAAIJ-ARTS, C.M.A, KOLLÉE, L.A.A., HOPMAN, J.C.W., STOELINGA, G.B.A., VANGEIJN, H.P. Heart-rate-variability. **Ann Intern Med**, v.118, p. 436-47, 1993.
- von BORELL, E., LANGBEIN, J., DESPRÉS, G., HANSEN, S., LETERRIER, C., MARCHANT-FORDE, J., MARCHANT-FORDE, R., MINERO, M., MOHR, E., PRUNIER, A., VALANCE, D., VEISSIER, I. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals – a review. **Physiol Behav**, 2007 Jan 20 [epub ahead of print].

- WAGNER, A.H., KOHLER, T., RUCKSCHLOSS, U., JUST, I., HECKER, M.  
Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** V.20, p. 61-9, 2000.
- WAYNFORTH, H.B.; FLECKNELL, P.A. **Experimental and Surgical Technique in the Rat.** 2nd. ed. London: Academic Press, p. 276-278, 1992.
- WIDDOP, R.E., VERBERNE, A.J., LOUIS, W.J., JARROTT, B. The effect of ketanserin on cardiovascular reflexes in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Eur J Pharmacol.** v.186, p. 17-28, 1990.
- WIERZBICKI, A. S.; POSTON, R.; FERRO, A. The lipid and non-lipid effects of statins. **Pharmacol Ther.** v. 99(1), p. 95-112, Jul 2003.
- WYDDER, J.; PELZER, T.; POSER-KLEIN C.; HU, K.; JAZBUTYTE,V.; FRITZEMEIER, K-H.; HEGELE-HARTUNG, C.; NEYSES, L.; BAUERSACHS, J. Improvement of endothelial dysfunction by selective estrogen receptor- $\alpha$  stimulation in ovariectomized SHR. **Hypertension.** V. 42, p. 991-996, 2003.
- XIE, H, SHEN, F., ZHANG, X., JIANG, Y., SU, D. Blood pressure variability, baroreflex sensitivity and organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with various antihypertensive drugs. **Eur J Pharmacol.** v. 543, p.77-82, 2006.
- ZINEH, I., WELDER, G.J., DeBELLA, A.E., ARANT, C.B., WESSEL, T.R., SCHOFIELD, R.S. Atorvastatin effect on circulating and leukocyte-

produced CD40 ligand concentrations in people with normal cholesterol levels: a pilot study. *Pharmacotherapy*. V.26(11), p. 1572-7, Nov 2006.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)