



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA**  
**SAÚDE DA FACULDADE DE MEDICINA**



**MÁRCIA REJANE SORDI BORTOLINI**

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA SINVASTATINA EM MONOTERAPIA E  
ASSOCIADA AO ENALAPRIL, EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

**UBERLÂNDIA**

**2018**

**MÁRCIA REJANE SORDI BORTOLINI**

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA SINVASTATINA EM MONOTERAPIA E ASSOCIADA AO ENALAPRIL, EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre, em nível de Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof Dr Elmiro Santos Resende.

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça.

**UBERLÂNDIA**

**2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

B739e  
2018 Bortolini, Márcia Rejane Sordi, 1972-  
Efeitos cardiovasculares da sinvastatina em monoterapia e associada  
ao enalapril, em ratos espontaneamente hipertensos [recurso eletrônico] /  
Márcia Rejane Sordi Bortolini. - 2018.

Orientador: Elmiro Santos Resende.

Coorientadora: Maria Angélica Melo e Oliveira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.33>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Sinvastatina. 3. Enalapril. 4. Hipertensão.  
5. Hipertrofia Ventricular Esquerda. I. Resende, Elmiro Santos, 1953-,  
(Orient.). II. Oliveira, Maria Angélica Melo e, 1968-, (Coorient.). III.  
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61

Rejane Maria da Silva – CRB6/1925

**MÁRCIA REJANE SORDI BORTOLINI**

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA SINVASTATINA EM MONOTERAPIA E  
ASSOCIADA AO ENALAPRIL, EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

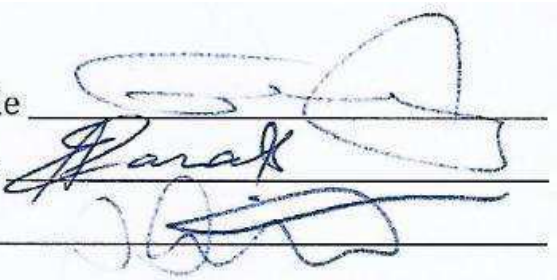
Dissertação aprovada para obtenção do  
Título de Mestre do Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Uberlândia (MG) pela banca  
examinadora formada por:

**Uberlândia, 30 de agosto de 2018**

Prof. Dr. Elmiro Santos Resende \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Álvaro Ribeiro Barale \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Carlos Ueira Vieira \_\_\_\_\_



Dedico à amada mamãe, Geni Luiza Sordi Bortolini, fostes um maravilhoso exemplo de vida à todos os que tiveram a oportunidade de conviver contigo. Fostes também quem mais me incentivou neste processo acadêmico, e mesmo nos momentos mais difíceis, as vezes quase insuportáveis de dor e sofrimento, preocupou-te que eu o conseguisse finalizar.

Cresci ouvindo de ti que “as palavras comovem, mas os exemplos arrastam” e foi isso que me fortaleceu diante da tua partida tão breve. Por ti, minha super-heroína, expresso meu **amor** infinito e eterno.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus que através de sua infinita bondade permitiu que todos, de alguma maneira, contribuíssem para execução deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

À minha amada mãe Geni, aos meus irmãos Maria Luiza, Margot Paula e Miguel Júnior e a minha tia Wilma que sempre, como família, estão juntos, cuidam, ajudam e contribuem para a continuidade da jornada, mesmo diante das dificuldades. À minha filha Valentine que apesar de sua tenra idade sabe apoiar-me e pede em orações “para dar tudo certo no Mestrado da mãe”, é um presente Divino aos moldes da vovó Geni, te amo muito.

Ao querido mestre e orientador Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Elmiro Santos Resende (Faculdade de Medicina da UFU-MG) que sempre e incansavelmente forneceu-me subsídios, em sua generosa capacidade humana, para eu continuar sem esmorecer diante da maior dificuldade, além disso, sempre me orientou os melhores caminhos a seguir com sabedoria, sensatez e delicadeza.

À co-orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça (Faculdade de Enfermagem da UFU-MG) pelas contribuições neste trabalho.

Aos Professores Dr Quintiliano Siqueira Schroden Nomelini (Faculdade de Matemática da UFU-MG) e Dr Clesnan Mendes Rodrigues (Faculdade de Enfermagem da UFU-MG) pela generosa colaboração no tratamento estatístico.

Ao Professor Dr Valdo José Dias da Silva (Departamento de Ciências Biológicas/Disciplina de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, UFMT-MG), pela disponibilidade e gentileza em fornecer parte dos animais para realização do estudo.

Aos Professores Dr Marcelo Emilio Beletti (Laboratório da Disciplina de Histologia do Departamento de Morfologia da UFU-MG) e Dr José Antônio Galo (Laboratório de Registro de Atividades Biológicas da Área de Ciências Fisiológicas do Instituto de Ciências biomédicas da UFU-MG) pela orientação e capacitação no uso dos equipamentos utilizados neste estudo, sempre gentilmente empenhados para que fosse possível o melhor resultado.

À Professora Dra Tânia Machado de Alcântara (Laboratório de Anatomia Patológica do HC/UFU-MG) pela colaboração na produção das lâminas.

À querida Ludmila Alves Ferreira, enfermeira, pela colaboração direta no experimento, sempre prestativa e disponível, em horários ímpares, para contribuir nos cuidados com os animais e na execução da intervenção medicamentosa.

Aos queridos colegas Leandro Teixeira Paranhas, Fernanda Rodrigues de Souza e Rafella Chagas Nobre Rodrigues que colaboraram incessantemente, com responsabilidade e generosidade, na finalização do processo prático do experimento. Ao colega Eduardo de Sales Cabral, pela colaboração na captura de imagens.

A todos os profissionais técnico-administrativos, dos diversos laboratórios acadêmicos utilizados nesta pesquisa, que forneceram subsídios à execução do experimento.

*“A cada dia que vivo mais me  
convenço de que o desperdício da  
vida está no amor que não damos,  
nas forças que não usamos, na  
prudência egoísta que nada arrisca e  
que, esquivando-nos do sofrimento,  
perdemos também a felicidade. A dor  
é inevitável. O sofrimento é opcional.”*

DE-ANDRADE, 1902-1987

*E o amor é indispensável.*  
(Bortolini, M. R. S., 2016)



## RESUMO

**Fundamentação teórica:** A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos países desenvolvidos e uma causa importante de morbidade, dependência e elevados custos em saúde. Por outro lado, a hipertensão arterial, que apresenta elevada prevalência nas diversas comunidades, é um fator de risco maior para as doenças cardiovasculares, doença renal e déficit cognitivo. Sabe-se, assim, que o controle dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares, dentre eles a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia, diminui a morbimortalidade. **Objetivos:** O estudo avaliou o papel da sinvastatina, em monoterapia ou associada ao enalapril, no nível pressórico, na frequência cardíaca, no peso do coração, na hipertrofia dos cardiomiócitos e no peso corporal em ratos espontaneamente hipertensos. **Materiais e métodos:** Foram utilizados ratos espontaneamente hipertensos, machos, adultos, submetidos às mesmas condições ambientais, e distribuídos em quatro grupos (controle, sinvastatina, enalapril e associação - sinvastatina mais enalapril). O experimento teve duração de quatro semanas. No início foram mensurados o peso corporal dos animais, a frequência cardíaca e a pressão arterial por pletismografia de cauda. Ao final do experimento foram mensurados o peso corporal, do coração e do ventrículo esquerdo, a frequência cardíaca, a pressão arterial e o diâmetro transversal dos cardiomiócitos. Os resultados foram comparados estatisticamente num delineamento inteiramente casualizado, no esquema fatorial em parcela subdividida, e por ANOVA. **Resultados:** Houve redução na frequência cardíaca no grupo sinvastatina quando comparado ao grupo controle. A pressão arterial sistólica nos grupos com enalapril também foi reduzida, tanto em monoterapia como na associação deste com a sinvastatina. O peso dos animais do grupo enalapril também foi menor do que os do controle. Nenhuma alteração foi observada no peso do coração e do ventrículo esquerdo em qualquer dos grupos tratados. Houve aumento no diâmetro transversal dos cardiomiócitos nos grupos sinvastatina e enalapril e nenhuma alteração quando se associou os dois medicamentos, em relação ao grupo controle. **Conclusões:** A sinvastatina em monoterapia promove uma redução da frequência cardíaca. O enalapril isolado não altera a frequência cardíaca. O enalapril e a sinvastatina, quando administrados isoladamente, aumentam o diâmetro transversal dos cardiomiócitos e esse efeito é abolido pela terapia combinada. Em combinação com o enalapril, a sinvastatina potencia a redução da pressão arterial sistólica em SHR. Há interrupção do ganho de peso com o enalapril em monoterapia, que é suprimida quando a sinvastatina está associada ao tratamento.

**Palavras-chave:** Hipertensão. Enalapril. Sinvastatina. SHR. Cardiomiócitos. Hipertrofia Ventricular Esquerda.

## ABSTRACT

**Theoretical Background:** Cardiovascular disease is the leading cause of death in developed countries and it is an important cause of morbidity, dependency and high health costs. Furthermore, hypertension has a high prevalence in the various communities and it is a major risk factor for cardiovascular disease, kidney disease and cognitive impairment. Thus, it is clear that the modification of cardiovascular risk factors reduces cardiovascular and renal morbidity and mortality. **Objective:** This study evaluated the effects of simvastatin associated with enalapril in blood pressure and transversal diameter of cardiomyocytes in spontaneously hypertensive rats. **Materials and methods:** We used spontaneously hypertensive male rats, adults, subject to the same environmental conditions, divided into four groups (control, simvastatin, enalapril and combination of simvastatin and enalapril). The experiment lasted four weeks. Earlier, the body weight, the heart rate and the systemic blood pressure by tail plethysmography were registered. At the end of experiment, the body weight, the heart and the left ventricle weight were measured. In addition, the heart rate and the systolic blood pressure were registered by plethysmography and the transversal diameters of cardiomyocytes were measured. The statistical treatment of results was done analyzing the results by a completely randomized design in a factorial and in a split plot and UNIANOVA. **Results:** There was a reduction in heart rate in the simvastatin group when compared to the control group. Systolic blood pressure in the enalapril groups was also reduced, both in monotherapy and in the association of this with simvastatin. The weight of the animals in the enalapril group was also lower than those of the control group. No change was observed in the weight of the heart and left ventricle in any of the treated groups. There was an increase in the transverse diameter of the cardiomyocytes in the simvastatin and enalapril groups and no change when the two drugs were associated, in relation to the control group. **Conclusions:** Simvastatin monotherapy promotes a reduction in heart rate. Enalapril alone does not alter heart rate. Enalapril and simvastatin, when given alone, increase the cross-sectional diameter of cardiomyocytes and this effect is abolished by combination therapy. In combination with enalapril, simvastatin potentiates the reduction of systolic blood pressure in SHR. There is interruption of weight gain with enalapril monotherapy, which is suppressed when simvastatin is associated with treatment.

**Keywords:** Hypertension. Enalapril. Simvastatin. SHR. Myocytes Cardiac. Hypertrophy Left Ventricular.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	- Mortes por DCV em 2010 e projeção para 2020 e 2030	18
Quadro 2	- Limiares de PA e recomendações para o tratamento e acompanhamento	20
Figura 1	- Hipertrofia ventricular esquerda	22
Figura 2	- Controle da liberação e formação de renina e ação da AI	28
Figura 3	- Hidrólise do enalapril	30
Figura 4	- Via de biossíntese do colesterol	33
Figura 5	- Linha do tempo: história das estatinas	38
Figura 6	- Estrutura química da sinvastatina	40
Fluxograma 1	- Protocolo experimental	44
Figura 07	- Pletismógrafo de cauda	46
Figura 08	- Power Lab 4/25T	46
Figura 09	- Cuff/transdutor	47
Figura 10	- Cuff	47
Figura 11	- Contensor	48
Figura 12	- Diâmetro dos cardiomiócitos nos quatro grupos	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Médias e desvio padrão da PAs e FC dos animais do grupo Wistar	52
Tabela 2	- Média da FC dos animais para diferentes intervenções medicamentosas	53
Tabela 3	- Média da PAs dos animais para diferentes intervenções medicamentosas	53
Tabela 4	- Média do peso dos animais para diferentes intervenções medicamentosas	54
Tabela 5	- Média dos pesos do coração e do VE dos animais para os grupos	54
Tabela 6	- Medida do diâmetro dos cardiomiócitos	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	-	Angiotensina I
AII		Angiotensina II
AT <sub>1</sub>		Angiotensina II subtipo 1
AVE	-	Acidente Vascular Encefálico
BRS	-	Sensibilidade Barorreflexa
DAP	-	Doença Arterial Periférica
DCV	-	Doenças Cardiovasculares
DRC	-	Doença Renal Crônica
DM	-	Diabetes mellitus
ECA	-	Enzima Conversora da Angiotensina
ESC	-	Sociedade Europeia de Cardiologia
ESH	-	Sociedade Europeia de Hipertensão
FPP	-	Pirofosfato de farnesil
GGPP	-	Pirofosfato de geranilgeranilo
HA	-	Hipertensão Arterial
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
HE	-	Hematoxilina/eosina
HMG-CoA	-	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HVE	-	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
IC	-	Insuficiência Cardíaca
ICC	-	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	-	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
LDL	-	Low Density Lipoproteins
mRNA	-	Acido ribonucleico mensageiro
NO	-	Óxido Nítrico
PA	-	Pressão Arterial
PA <sub>s</sub>	-	Pressão Arterial Sistólica
PA <sub>d</sub>	-	Pressão Arterial Diastólica
ROS	-	Espécies Reativas de Oxigênio
RVP	-	Resistência Vascular Periférica

- SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia
- SHR - Ratos Espontaneamente Hipertensos
- SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	18
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	18
2.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	20
2.3 HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA .....	22
2.4 MODELO HIPERTRÓFICO DO SHR.....	26
2.5 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.....	28
2.6 FÁRMACOS UTILIZADOS NO ESTUDO.....	30
2.6.1 <i>Inibidor da enzima conversora da angiotensina</i> .....	30
2.6.2 <i>Estatinas</i> .....	32
3 JUSTIFICATIVAS DO ESTUDO.....	41
4 OBJETIVO.....	42
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	42
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	42
5 MATERIAL E MÉTODOS .....	43
5.1 <i>Tipo de pesquisa</i> .....	43
5.2 <i>Local de realização e população do estudo</i> .....	43
5.3 <i>Crterios de inclusão e exclusão</i> .....	43
5.4 <i>Aspectos éticos</i> .....	44
5.5 <i>Delineamento Experimental</i> .....	44
5.6 <i>Método Experimental</i> .....	45
5.6.1 Procedimentos para o desenvolvimento experimental .....	45
5.6.2 Preparo dos medicamentos.....	45
5.6.3 Registros da FC e PAs .....	46
5.6.4 Método de cuff/transdutor com aquecimento da cauda para registro da PAs .....	47
5.6.5 Sacrifício dos animais.....	48
5.6.5 Análise dos diâmetros dos cardiomiócitos .....	49
5.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS .....	50
6 RESULTADOS .....	52
6.1 <i>Verificação da fidedignidade dos dados</i> .....	52
6.2 <i>Grupos de estudo</i> .....	52
6.2.1 Valores basais da PAs e FC .....	52
6.2.2 Frequência cardíaca dos animais X intervenção medicamentosa .....	53
6.2.3 Pressão arterial sistólica X intervenção medicamentosa.....	53
6.2.4 Pesos dos animais X intervenção medicamentosa.....	54
6.2.5 Pesos do coração e do ventrículo esquerdo X intervenção medicamentosa.....	55
6.2.6 Medidas do diâmetro dos cardiomiócitos.....	55
7 DISCUSSÃO .....	56
7.1 FATORES LIMITANTES AO ESTUDO.....	59
8 CONCLUSÕES .....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	61
ANEXO.....	78
ANEXO 1 – TERMO DE RESPONSABILIDADE DA EQUIPE EXECUTORA.....	78
ANEXO 2 - AUTORIZAÇÃO DO CBEA.....	79
ANEXO 3 – DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO DE REGISTRO DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ÁREA DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DA UFU .....	80
ANEXO 4 – DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO DA DISCIPLINA DE HISTOLOGIA DO DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA DA UFU.....	81

ANEXO 5 – PLANILHA DOS REGISTROS DE FC E PAS DOS GRUPOS WISTAR, C, S, E E A.....	82
ANEXO 6 – PROTOCOLO DE COLORAÇÃO EM H.E. (HEMATOXILINA E EOSINA) .....	86



## 1 INTRODUÇÃO

“As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um grupo de alterações de etiologia complexa e são derivadas da combinação de vários genes que se inter-relacionam e que, ao mesmo tempo, interagem com outros múltiplos fatores ambientais” (TAVARES, 2000, p. 240). Fatores como o estilo de vida não saudável (sedentarismo, dieta hipercalórica, tabagismo) devem ser evitados, pois se são eliminados esses comportamentos de risco para a saúde, existe a possibilidade de se prevenir pelo menos 80% das DCV (EUROPEAN SOCIETY, 2016). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as mudanças políticas e ambientais podem reduzir os gastos com as DCV em todos os países em ao um dólar/pessoa/ano (EUROPEAN SOCIETY, 2016).

Diversos estudos e órgãos oficiais indicam as DCV como as principais causas de óbito no mundo (MACKAY; MENSAH, 2004; SBC, 2010; MANCIA, 2013; EUROPEAN SOCIETY, 2016), além de serem uma causa importante de morbidade, dependência e de elevados custos em saúde (EUROPEAN SOCIETY, 2016). Assim, as doenças cardíacas e, em particular, o infarto agudo do miocárdio (IAM), roubam a qualidade de vida das pessoas acometidas e muitos anos preciosos de sua existência (GERBERDING, 2004).

Uma condição clínica fortemente associada às DCV é a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Objetivando o seu controle, a recomendação existente, tanto nos *Guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) como nos da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), é que o tratamento farmacológico seja iniciado tão logo seja feito o diagnóstico, isso quando abordagens não farmacológicas não produzirem o efeito hipotensor desejado (MANCIA, 2013; EUROPEAN SOCIETY, 2016).

*...a hipertensão arterial (HA), que tem uma elevada prevalência nas diversas comunidades, é um fator de risco maior para as outras DCV, doença renal e déficit cognitivo. Assim, fica claro que a modificação dos fatores de risco cardiovascular diminui a morbimortalidade cardiovascular (EUROPEAN SOCIETY, 2016, p. 2319).*

Hipercolesterolemia e hipertensão arterial (HA) estão frequentemente associadas à disfunção endotelial e sua coexistência relaciona-se ao aumento na incidência de eventos cardíacos (KOH; QUON; WALCLAWIW, 2008). Considerando que a disfunção endotelial é um fator fisiopatológico importante na hipertensão,

esses efeitos observados sugerem que a terapia com estatinas possa ser útil no controle clínico da HA (KOHA et al., 2008). Utilizando-se a associação de atorvastatina com hipotensores, no tratamento da HA em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), foi possível restabelecer o equilíbrio enzimático de metaloproteinases em membranas de cardiomiócitos, além de promover a redução da HVE (LU et al., 2016).

A HVE é uma resposta adaptativa do coração às sobrecargas sustentadas de trabalho, sejam elas de volume ou de pressão (BREGAGNOLLO et al., 2005). Dados da literatura demonstram que as condições aumentadas de carga imposta ao coração e os sistemas neuro-humorais exacerbados, entre os quais se destaca o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), modulam as características da HVE que se desenvolve na vigência de sobrecargas crônicas (MORGAN; BAKER, 1991). Assim, o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em diferentes situações como na HA, após o IAM e nas diversas miocardiopatias, está bem fundamentado visto que estes medicamentos bloqueiam a atividade do SRAA reduzindo a sobrecarga cardíaca, modulando favoravelmente os desequilíbrios neuro-humorais e reduzindo os estímulos que conduzem à HVE (BREGAGNOLLO et al., 2005).

Se a ativação do SRAA contribui para o desenvolvimento de HVE com subsequente falência cardíaca, a administração crônica de IECA ou, alternativamente, dos bloqueadores do receptor  $AT_1$  de AII (BRA) pode diminuir a magnitude da resposta hipertrófica e modificar favoravelmente os aspectos evolutivos deletérios da função ventricular na presença de HVE (BREGAGNOLLO et al., 2005).

Diversos fármacos são utilizados em situações específicas, direta ou não diretamente envolvidas nas causas de DCV. É possível afirmar, com base em resultados publicados a partir de grandes e pequenos estudos clínicos randomizados, que as estatinas, além de reduzirem o colesterol e o número de eventos isquêmicos, reduzem modestamente a PA em pacientes hipertensos, independentemente do nível de colesterol plasmático apresentado (KOHA; QUONB; WACLAWIWC, 2008) e podem, portanto, estar implicadas na prevenção das DCV.

Em pacientes hipertensos, com três ou mais fatores de risco cardiovascular e em tratamento comparativo de atorvastatina e placebo, mostraram que o

medicamento reduz o risco absoluto de doença cérebro-vascular e de acidente vascular encefálico (AVE) (SEVER et al., 2003).

O estudo de Golomb et al. (2008) fornece a primeira confirmação publicada em um grande projeto paralelo, randomizado e controlado de uma constatação que tem sido relatada com outros desenhos de pesquisas de que *os efeitos das estatinas promovem a redução da PA, considerada um segundo principal fator de risco cardiovascular*. Isso aumenta a compreensão dos efeitos das estatinas, os medicamentos prescritos no momento, os best-sellers no mundo (GOLOMB et al., 2008).

Alguns estudos analisaram o uso de estatinas em associação com agentes hipotensores. Observou-se melhor controle dos níveis pressóricos com a administração de estatinas em indivíduos hipertensos tratados com IECA (SPÓSITO et al., 1999). Assim, as estatinas em associação com IECA podem contribuir no tratamento do remodelamento cardíaco hipertensivo (SIMKO, 2007; MARTE; SANTOS, 2007), pois ambos são agentes efetivos na prevenção de hipertrofia cardíaca (TAKEMOTO, 2001).

HA e hipercolesterolemia, dois importantes fatores de risco para DCV frequentemente estão presentes no mesmo indivíduo. Portanto, o tratamento poderá abranger as propriedades benéficas de medicamentos utilizados para tratar a progressão da aterosclerose em pacientes hipertensos (GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010, p. 157).

Portando, considerando que um fenótipo hipertensivo cursa com outros fatores que condicionam um risco cardiovascular total mais elevado, torna-se necessário o tratamento simultâneo de todos os fatores de risco identificados em tal situação clínica. A intervenção sobre o estilo de vida inadequado dos indivíduos com HA e o uso criterioso de terapêuticas farmacológicas anti-hipertensivas e anti-dislipidêmicas, podem representar medida adequada na abordagem terapêutica na HA (EUROPEAN SOCIETY, 2016; MANCIA et al., 2013).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

As DCV continuam a ser uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, apesar de avanços diagnósticos e terapêuticos terem sido mais recentemente incorporados aos cuidados com a saúde. Estes desenvolvimentos ocorreram de forma mais evidente em países de alta renda e derivaram principalmente de medidas preventivas, como a legislação anti-tabagista, indicando que as desigualdades entre os países persistem, assim como os fatores de riscos, como a obesidade e o diabetes (EUROPEAN SOCIETY, 2016).

Cerca de 1/3 das mortes em todo mundo são atribuídas às DCV que ocupam o topo da lista das causas de morte (MACKAY; MENSAH, 2004; BRASIL, 2011; WHO, 2014). Destes 32% de óbitos, 75% ocorrem nos países pobres (MACKAY; MENSAH, 2004).

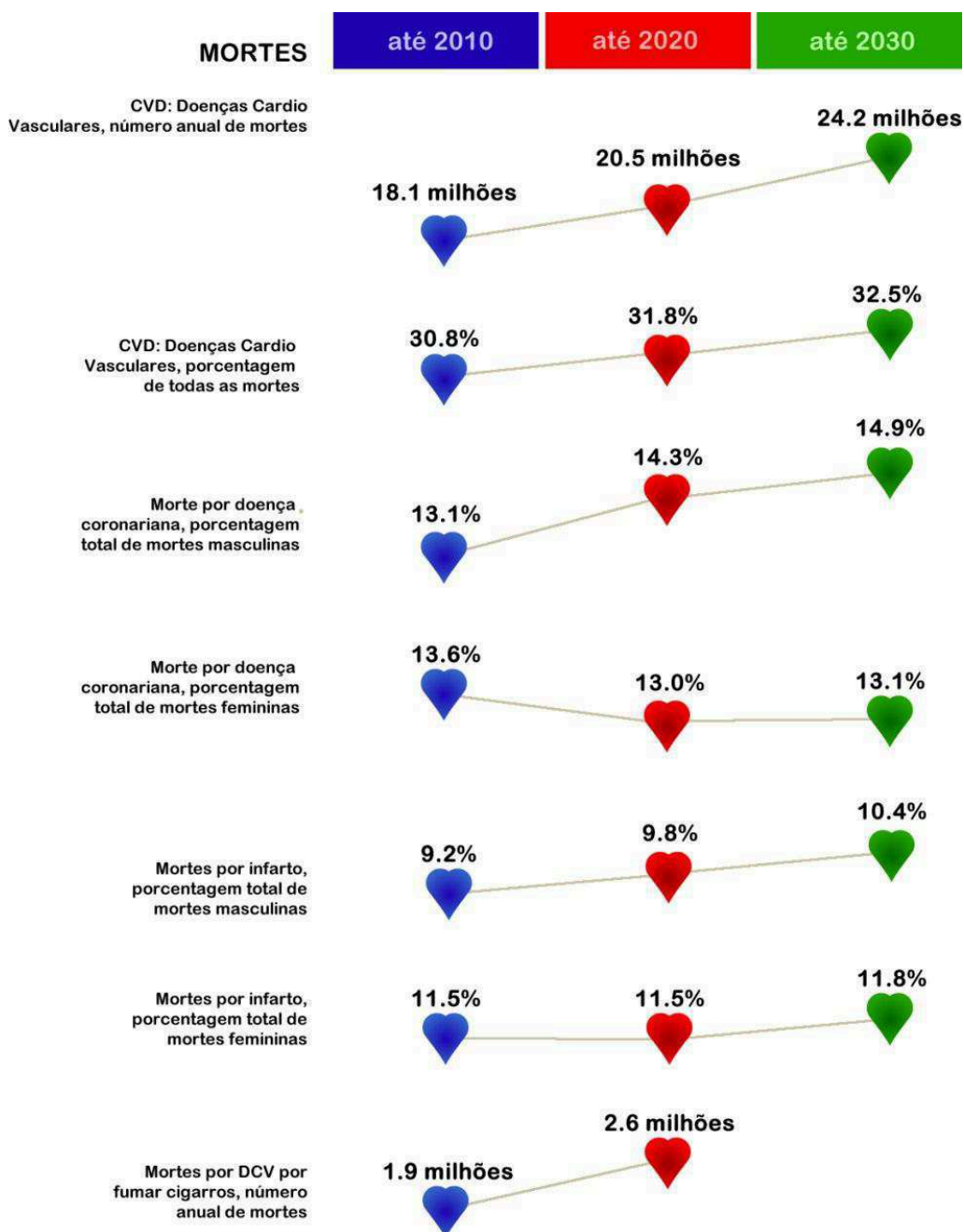
No Brasil as DCV foram responsáveis por 29% das mortes no ano de 2007 (BRASIL, 2011), 31,3% em 2009, ocorrendo principalmente nas regiões nordeste e norte do país (DUNCAN et al., 2011), 28,7% em 2010 e 27,4% em 2015 (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). Apesar de haver uma tendência de redução, a mortalidade por DCV no Brasil ainda permanece alta (SCHMIDT et al., 1989; SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017) e deixou de ser uma causa de óbito típica do público masculino acometendo também mulheres e crianças (MACKAY; MENSAH, 2004). Esses dados corroboram a gravidade da situação e devem servir de alerta aos pacientes, profissionais e administradores de saúde.

Os índices brasileiros das DCV resultam em elevados gastos para o sistema de saúde, o que indica a necessidade de se intensificar ações de prevenção destas doenças no país. Os gastos com internações e consultas em 2015 feitos pelo SUS com as DCV totalizaram, aproximadamente, R\$ 5,1 bilhões, sendo que R\$ 2,7 bilhões ocorreram com internações. Em 2017, os custos do SUS, em bilhões, com morbidade, mortalidade e medicamentos perfizeram, respectivamente, R\$ 4,2, R\$ 21,1, R\$ 1,82, sendo que o total dos custos com as DCV foi da ordem de R\$ 37,1. A esta situação já grave é preciso salientar que a prevalência dessas doenças tende a aumentar nos próximos anos, principalmente com o envelhecimento da população e mudança dos seus hábitos de vida (DATASUS apud SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO;

LAND, 2017). Somam-se, a esses altos gastos, os elevados custos com órteses, próteses e materiais especiais (OPME) que foi de 557,6 milhões em 2010 para 715,3 milhões em 2015, registrando um aumento de 28%, aproximadamente (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

As projeções de mortes por DCV para as décadas de 2020 e 2030 elaboradas em 2004, estão reproduzidas no Quadro 1.

Quadro 1 – Mortes por DCV em 2010 e projeções para 2020 e 2030



Fonte: Adaptado de MACKAY; MENSAH, 2004, p.25.

*A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) reconhece a necessidade de uma ação integrada contra as DCV e propôs aos países membros que estabeleçam a meta global de reduzir a taxa de mortalidade por DCV em 25% na década de 2013-2020 em relação à década precedente (WHO, 2017, p. 61).*

Em um dado momento da evolução de várias DCV pode surgir a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Epidemiologicamente, a HVE é um importante fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovasculares, independente do nível de pressão arterial (OPIE et al., 2006) mas torna-se particularmente importante na HA: “A HVE é considerada um preditor de grande relevância da morbidade e mortalidade cardiovasculares e a HA é o seu principal fator causal” (TAVARES, 2000, p. 239). Além disso, a HVE está associada à ocorrência de outros fatores de risco cardiovascular como a obesidade, o aumento da resistência à insulina e fatores genéticos que, por sua vez, também contribuem para a hipertrofia cardíaca (TAVARES, 2000).

## **2.2 Hipertensão Arterial**

Estudos iniciados na década de 1920, e posteriormente melhor avaliados no Estudo de Construção e Pressão Arterial do ano de 1959, com quase 5 milhões de adultos acompanhados entre os anos de 1934 e 1954, relatam uma forte relação direta entre o nível de pressão arterial (PA) e o risco de complicações clínicas e morte (SOCIETY OF ACTUARIES, 1959 apud WHELTON et al, 2017). A PA é um traço quantitativo prototípico conhecido por ter numerosos determinantes bioquímicos, fisiológicos, ambientais e genéticos (WARD, 1990 apud SCHORK et al., 1995, p. 164).

Em estudos observacionais, como os de Lewington et al. (2002) e Rapsomaniki et al. (2014), demonstraram a associação entre maior PA sistólica (Pas) e PA diastólica (Pad) com o aumento do risco de DCV, conforme relatado mais recentemente por Whelton et al. (2017). Verificou-se que um aumento de 20 mmHg na PAs (115 mmHg<PAs<180 mmHg) e 10 mmHg na PAD (75 mmHg<PAD<105 mmHg) foi associado à duplicação do risco de AVE (acidente vaso encefálico), doença cardíaca ou outra doença vascular (LEWINGTON et al., 2002).

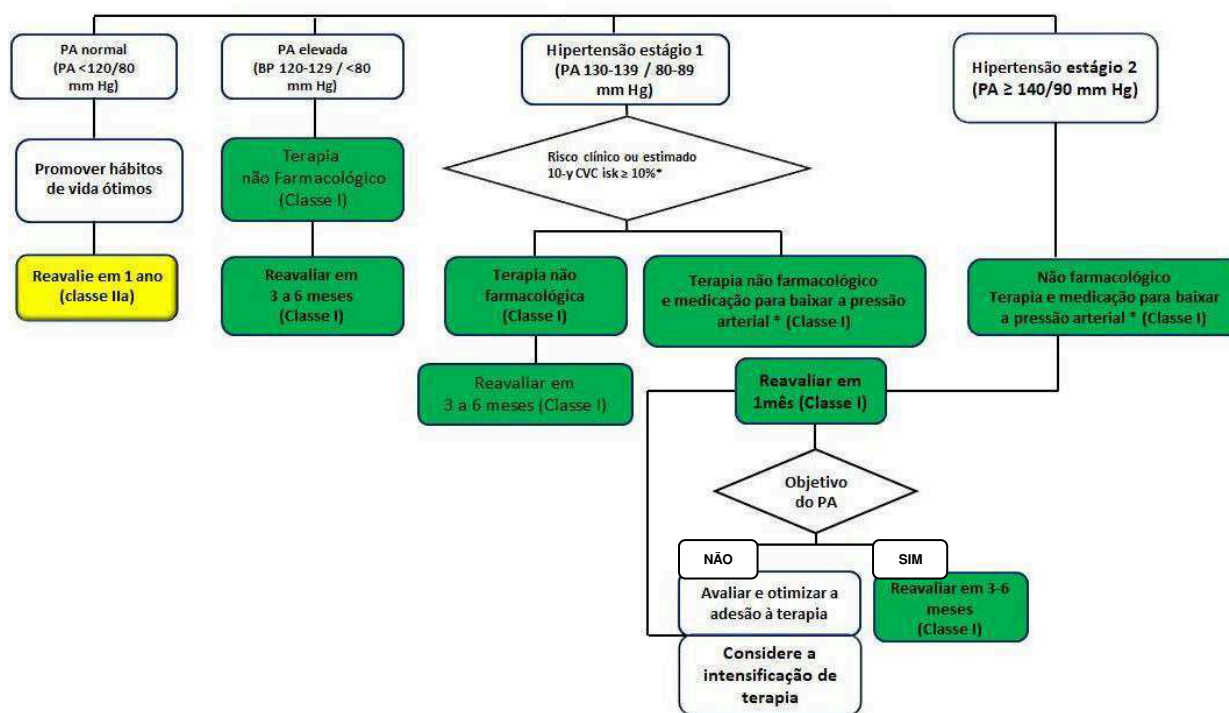
Adotando-se o critério de diagnóstico para a HA caracterizado por elevação sustentada da PA superior a 140/90 mmHg, estágio 2 de hipertensão (BRASIL, 2010; MALACHIAS et al, 2016; WHELTON et al, 2017). A prevalência na população

urbana adulta brasileira varia entre 22,3% a 43,9%, dependendo da cidade onde o estudo foi conduzido (BRASIL, 2006; MALACHIAS et al, 2016). Mozaffarian et al., 2015, apresentaram dados norte-americanos em que a HA estava presente em 69% dos pacientes com IAM, 77% com AVE, 75% com insuficiência cardíaca (IC) e 60% com doença arterial periférica (DAP).

No estudo de Manhattan do Norte, o percentual de eventos atribuíveis à hipertensão foi maior em mulheres (32%) do que em homens (19%) e maior em negros (36%) do que em brancos (21%) (WILLEY et al., 2014). Em 2012, a hipertensão foi a segunda principal causa atribuída de doença renal terminal, atrás apenas do *Diabetes mellitus* (DM), e foi responsável por 34% dos casos de IRC incidente na população dos EUA (SARAN et al., 2015).

O quadro 2 apresenta um algoritmo sobre os limiares de PA e as recomendações para tratamento e acompanhamento de pacientes.

Quadro 2 – Limiares de PA e recomendações para o tratamento e acompanhamento



Fonte: Guidelines Made Simple, 2017, p. 14

Pacientes com comorbidades, como DM e doença renal crônica (DRC) devem ser avaliados como apresentando alto risco para HA e, assim, quando se encontrarem com hipertensão estágio 2 e PA=160/100 mmHg devem ser

prontamente tratados, cuidadosamente monitorados e sujeitos a ajustes posológicos da medicação, conforme o necessário para o controle da PA (GUIDELINES MADE SIMPLE, 2017).

A HA e a dislipidemia são fatores de risco conhecidos e sinérgicos para o desenvolvimento de DCV (GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010) e estão comumente associados ao tabagismo, DM, obesidade, sedentarismo e alcoolismo, dentre outros (III CBHA, 1998; MOZAFFARIAN et al, 2015). Doenças como a HA e a hipercolesterolemia favorecem o aumento da fragilidade capilar e a redução da atividade e da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), fatores que podem inibir a vasodilatação arterial (CREAGER et. al., 1990) e aumentar o risco de HA e de DCV. Dados de estudo que avaliou pacientes com hipercolesterolemia mostraram hiperreatividade pressórica, reforçando a hipótese de que esta situação possa interferir na pressão arterial sistêmica (BARRETO FILHO, 2003).

Embora o uso de tabaco tenha diminuído substancialmente nos Estados Unidos, ele continua sendo a segunda principal causa de mortes e incapacidades (MOZAFFARIAN et al, 2015).

A principal relevância de ações visando à identificação e o controle da HA reside na possibilidade de redução das suas complicações (BRASIL, 2006). Além disso, é preciso ter em mente que a manutenção da motivação do paciente em não abandonar o tratamento seja, talvez, uma das batalhas mais árduas que profissionais de saúde enfrentam em relação ao paciente hipertenso (BRASIL, 2006). Portanto, cabe a estes profissionais assumirem a responsabilidade junto aos pacientes se quisermos obter melhores resultados terapêuticos na HA.

### **2.3 Hipertrofia Ventricular Esquerda**

A hipertrofia cardíaca, descrita no século XIX por William Osler, se estabelece após três fases. Inicialmente ocorre o desenvolvimento da HVE mas os mecanismos compensatórios colocados em ação permitem manter, mesmo com a estrutura modificada, um fluxo sanguíneo tecidual adequado às necessidades metabólicas teciduais; por fim ocorre a descompensação com o coração hipertrófico e dilatado, incapaz de conservar sua função (SAMÉSINA; AMODEO, 2001).

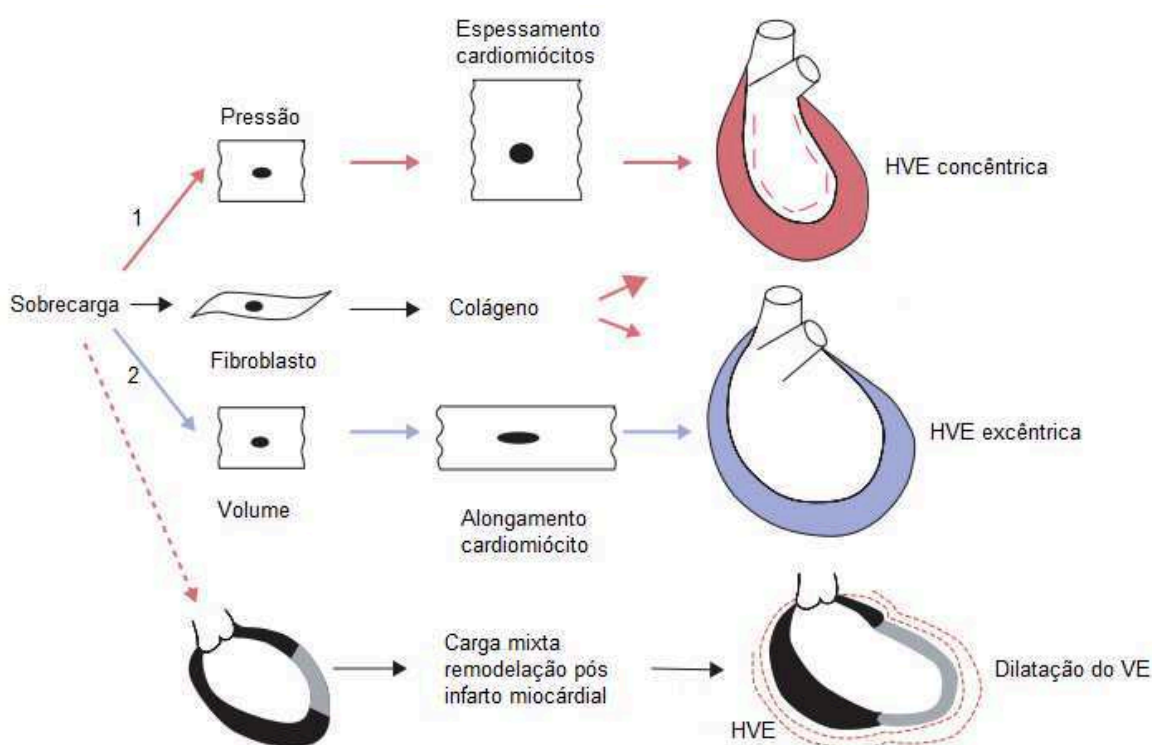
A HA leva à HVE e também a alterações vasculares e intersticiais, com alterações nas fibras colágenas e nos miócitos (ANVERSA et al, 1975). A



remodelação miocárdica, caracterizada por modificações na geometria, na composição do tecido cardíaco e na expressão gênica, é uma resposta adaptativa a diversos estímulos como a ativação neurohormonal, a sobrecarga de pressão e volume, a inflamação e outros agentes físicos e biológicos (ANVERSA et al, 1975).

A HVE concêntrica é um mecanismo compensatório à sobrecarga de pressão crônica, que leva ao aumento da espessura do cardiomiócito reduzindo a luz ventricular, como demonstrado no caminho 1 da figura 1 (OPIE et al., 2006). Diferentemente, a HVE excêntrica é um mecanismo compensatório à situação de sobrecarga volumétrica que leva ao estresse diastólico da parede e origina um aumento longitudinal da célula, caminho 2 da figura 1 (OPIE et al., 2006).

FIGURA 1: Hipertrofia ventricular esquerda



Fonte: OPIE et al. (2006, p. 356)

Devido à sobrecarga mecânica produzida pela pós-carga ventricular na HA e imposta ao coração, ocorre um aumento da massa ventricular devido ao incremento dos componentes musculares e intersticiais (BRAUNWALD, 1981; OPIE ETA al., 2006). Este fato decorre da multiplicação, em paralelo, do número de miofibrilas, de expansão da massa mitocondrial e do aumento da matriz extracelular de colágeno (BRAUNWALD, 1981). Estas modificações conduzem à redução do diâmetro da

cavidade do ventrículo esquerdo e redução do estresse sistólico da parede, em consonância com a lei da Laplace (BRAUNWALD, 1981; OPIE ET AL., 2006).

Além do estresse mecânico analisado anteriormente, sabe-se que a HVE é também resultado da ação do SRAA ao ativar diferentes vias hipertróficas.

Uma hipótese fundamental é que, de acordo com a natureza do estímulo de sinalização, o miócito pode sobreviver, levando à hipertrofia benigna, ou sofrer apoptose (morte celular programada), que promove insuficiência e dilatação do ventrículo esquerdo (SUGDEN, 2001; BAINES; MOLKENTIN; 2005). Essas vias moleculares hipertróficas, portanto, resultam em padrões adaptativos ou mal-adaptativos (OPIE, 2006). Uma dessas vias é ativada quando, por exemplo, a angiotensina II é liberada no miocárdio em resposta a uma sobrecarga mecânica abrupta (SADOSHIMA et al., 1993) ou ao aumento do estresse sistólico da parede cardíaca (MODESTI et al., 2000; MODESTI et al., 2002). Outros aspectos derivados da hiperativação do SRAA serão discutidos adiante.

Vários elementos fisiopatológicos estão associados à hipertrofia ventricular decorrente da HA e sua importância e intensidade são variáveis de conformidade com o estágio evolutivo da doença (BRAUNWALD; BRISTOW, 2000). Dentre estes elementos destacam-se a isquemia relativa e o acúmulo de colágeno com fibrose ventricular, fatores que pioram tanto o desempenho sistólico como o diastólico do ventrículo esquerdo e podem precipitar o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em pacientes hipertensos (BRAUNWALD; BRISTOW, 2000).

Considerando que a maioria das doenças cardíacas é acompanhada de aumento da massa cardíaca e que os cardiomiócitos tem pouca possibilidade de divisão na fase adulta, o aumento da massa miocárdica deve-se, em geral, aos mecanismos da hipertrofia (FRANCHINI, 2001).

As alterações estruturais, funcionais e metabólicas do coração que conduzem à hipertrofia incluem modificação do metabolismo energético, aumento de volume de miócitos cardíacos, fibrose extracelular e aumento na espessura da parede das artérias coronárias (OPIE et al., 2006).

Sobrecargas de pressão e de volume, apesar de produzirem características fenotípicas e funcionais diferentes, têm um fator patogênico em comum que é a sobrecarga hemodinâmica crônica impondo modificações adaptativas ao coração (FRANCHINI, 2001), ou seja, a HVE é uma resposta adaptativa e compensatória do

coração objetivando normalizar a força na parede ventricular (LORELL; CARABELLO, 2000).

Alguns destes mecanismos envolvidos ativam receptores no sarcolema que, para traduzir e amplificar os sinais para a hipertrofia, envolvem a participação de segundos mensageiros (FRANCHINI, 2001). Estes mensageiros funcionam como intermediários na comunicação entre os estímulos extracelulares e os fatores de transcrição específicos, modificando a síntese proteica e conduzindo à hipertrofia (FRANCHINI, 2001).

Além das condições hemodinâmicas, outros fatores são colocados em ação e contribuem para a HVE. Dentre estes fatores, mecanismos endócrinos têm sido apontados, dentre eles a hiperativação do SRAA. Constatou-se que a AII ativa a fibrose e o crescimento de cardiomiócitos (GEISTERFER, A. A.; PEACH, M. J.; OWENS, G.K, 1988; SUZUKI et. al., 1993). Além da produção sistêmica da AII é preciso lembrar que no miocárdio também estão expressos todos os elementos do SRAA, sendo possível a produção e regulação local de AII (SUZUKI et. al., 1993). Por outro lado, os vários elementos do SRAA cardíaco são ativados durante condições de sobrecarga hemodinâmica (KOJIMA et. al., 1994; BRUCKSCHLEGEL et. al., 1995) o que poderia indicar sua contribuição para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (FRANCHINI, 2001).

Além disso, estudos encontraram no miocárdio, em regimes de sobrecarga pressórica, expressões aumentadas de mRNA para o angiotensinogênio, renina, ECA e receptor de AII ( $AT_1$ ); também a porcentagem de miócitos contendo ECA,  $AT_1$ , renina, AI e AII está aumentada na sobrecarga pressórica (SCHUNKERT et. al., 1990; KOJIMA et. al., 1994). Estes fatos comprovam o papel importante do SRAA cardíaco no desenvolvimento de HVE (KOJIMA et. al., 1994).

Diversas outras vias de sinalização celular são necessárias ao processo hipertrófico e estão envolvidas na hipertrofia miocárdica em resposta à sobrecarga hemodinâmica crônica (FRANCHINI, 2001). Tais conhecimentos dão suporte a diversas abordagens farmacológicas direcionadas à modulação da HVE.

Além dos já assinalados, outros aspectos podem contribuir para estas ações benéficas da inibição da produção ou da ação da AII e foram descritos especialmente no modelo SHR. Em experimento utilizando-se estes animais o uso crônico de enalapril promoveu redução dos níveis pressóricos a qual foi acompanhada de redução da expressão de transportadores de membrana

relacionados ao sódio ( $\text{Na}^+$ ) (VERDONCK et al, 2003). Embora existam controvérsias referentes ao influxo de  $\text{Na}^+$  nas células na presença de HVE, parece claro que os transportadores de  $\text{Na}^+$  apresentam uma ação mais intensa na presença de  $\text{Ang II}$  e, portanto, têm um papel importante como mediadores na hipertrofia cardíaca.

Outro aspecto relacionado aos transportadores de  $\text{Na}^+$  diz respeito ao aumento do potencial arritmogênico presente na HVE. Um estudo clínico, conduzido em pacientes com fibrilação atrial, verificou que o uso de enalapril associado à pravastatina foi mais efetivo na manutenção do ritmo sinusal (KOMATSU et al., 2009). Este efeito do enalapril também reduziu transportadores de sódio, e seus reguladores associados, em membranas apicais celulares ao longo do néfron, além de reduzir a abundância renal da enzima conversora da angiotensina (ECA) (YANG; LEONG; McDONOUGH, 2007).

## **2.4 Modelo Hipertrófico do SHR**

Os ratos têm sido utilizados em laboratório como um modelo para estudos sobre fisiologia, farmacologia, toxicologia, nutrição, comportamento, imunologia e neoplasias há mais de 150 anos. Sua utilização em larga escala se deve ao seu menor tamanho, facilidade de manipulação e de reprodução (STEEN, 1999; AITMAN, 2008). Os modelos murinos têm, portanto, um papel importante nos diversos estudos voltados à investigação de patologias diversas, desde aspectos relacionados ao genoma (STEEN, 1999) até os de mecanismos fisiopatológicos homólogos ao do ser humano e presentes nas diversas doenças (JACOB, 1999). Portanto, parece razoável supor que estudos de modelos animais de hipertensão arterial podem fornecer informações úteis e importantes sobre a HA em humanos (TRIPPODO; FROHLICH, 1981).

O rato é particularmente útil em experimentos na pesquisa cardiovascular e vários estudos construíram extensos conhecimentos nas áreas de endocrinologia, metabolismo e fisiologia, além de fornecerem detalhadas descrições acerca de sua anatomia e histologia. Estes animais possuem tamanho apropriado e conveniente para pesquisas laboratoriais (GILL et al., 1989).

A linhagem Wistar SHR, desenvolvida em 1963, é uma variante de animais que permite o estudo da HA e da hipertrofia cardíaca (OKAMOTO; AOKI, 1963). Os

animais SHR foram obtidos a partir de endogamia seletiva da cepa WKY 18 sendo, os ratos Wistar-Kyoto normotensos, portanto, mais apropriados à constituição de grupos controle para a comparação com os SHR (OKAMOTO; AOKI, 1963). Os SHR foram cruzados entre si por mais de 130 gerações e são praticamente homozigotos em quase todos os *loci genômicos* (OKAMOTO; AOKI, 1963; SCHORK et al., 1995; ATANUR et al., 2010).

Os ratos SHR começam a apresentar o fenótipo hipertensivo após seis à oito semanas de nascimento, sendo já considerados hipertensos entre a oitava e 16ª semanas (YAMORI, 1984; EBATA et al., 1991) e atingem um padrão pressórico estável para hipertensão entre 20ª e 28ª semanas (YAMORI, 1984). Nestes animais o mecanismo de produção da hipertensão não está definido, mas depende, em parte, dos níveis de íons sódio e cloreto na dieta, podendo coexistir maior ativação do sistema SRAA cerebral que pode ser um fator desencadeante da hipertensão espontânea (FLISER et al., 1998).

Os SHR desenvolvem muitas lesões de órgãos-alvo que incluem hipertrofia do músculo cardíaco, insuficiência cardíaca e disfunção renal (FROHLICH, 1986). Existem semelhanças entre a hipertensão essencial humana e a do SHR uma vez que ambas apresentam elevação da resistência vascular periférica total, com constrição arteriolar e venular e caráter progressivo da doença vascular e renal (FROHLICH, 1986).

Os SHR são, portanto, um modelo comumente usado para pesquisa cardiovascular da HA (BENDEL; EILAM, 1992; FARZAN JR; DA-SILVA; SALGADO, 2001; YAO et al., 2009; ATANUR et al., 2010) pois estes animais apresentam diversas características hemodinâmicas e fisiopatológicas semelhantes àquelas que ocorrem no paciente com HA essencial (YAO, 2009, FARZAN JR; DA-SILVA; SALGADO, 2001). Como na hipertensão essencial (OKAMOTO; AOKI, 1963), também nestes animais a HA é de origem multigênica podendo ser influenciada por fatores ambientais, sendo seu controle pressórico multifatorial (TRIPPODO; FROHLICH, 1981).

A partir deste pressuposto, diversos modelos murinos experimentais foram desenvolvidos para estudos do comportamento da pressão arterial e da hipertrofia cardíaca resultante. Diferentes vias foram identificadas na regulação da PA, como a do SRAA, da endotelina, dos mediadores do sistema nervoso autônomo, além das decorrentes da ação de diversos hormônios. Na produção de modelos de HVE foram

utilizadas induções hormonais, estenoses produzidas nas vias de saída dos ventrículos e sobrecargas volumétricas, impondo aos ventrículos um ambiente físico e bioquímico diverso e indutor de HVE. Todos estes estudos permitiram melhor conhecimento dos mecanismos presentes na HA e, ao mesmo tempo, dos determinantes da HVE. Ainda assim, muitas questões ainda permanecem não completamente elucidadas (FERNANDES et. al., 2007).

Com relação à HVE, os padrões apresentados pelos SHR são de hipertrofia concêntrica que permanece estável por longo tempo seguido de um período de transição e perda desta estabilidade, o que fornece um modelo adequado para o estudo de mecanismos de disfunção cardíaca e emprego de tratamentos-teste em diferentes fases da doença (YAO, 2009).

## **2.5 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona**

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ao atuar sinergicamente com o sistema nervoso simpático, estimula a secreção de aldosterona e exerce atividade essencial no controle da excreção de sódio, no volume de líquido circulante e no tônus vascular (RANG et al., 2007). Agindo desta maneira, o SRAA modula o equilíbrio hidroeletrolítico e regula a PA (TAVARES, 2000; GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010) desempenhando importante papel na patogênese de doenças renais, DCV e na HA (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010) e remodelando a rede arterial de resistência envolvida na regulação pressórica (TOUYZ, 2005).

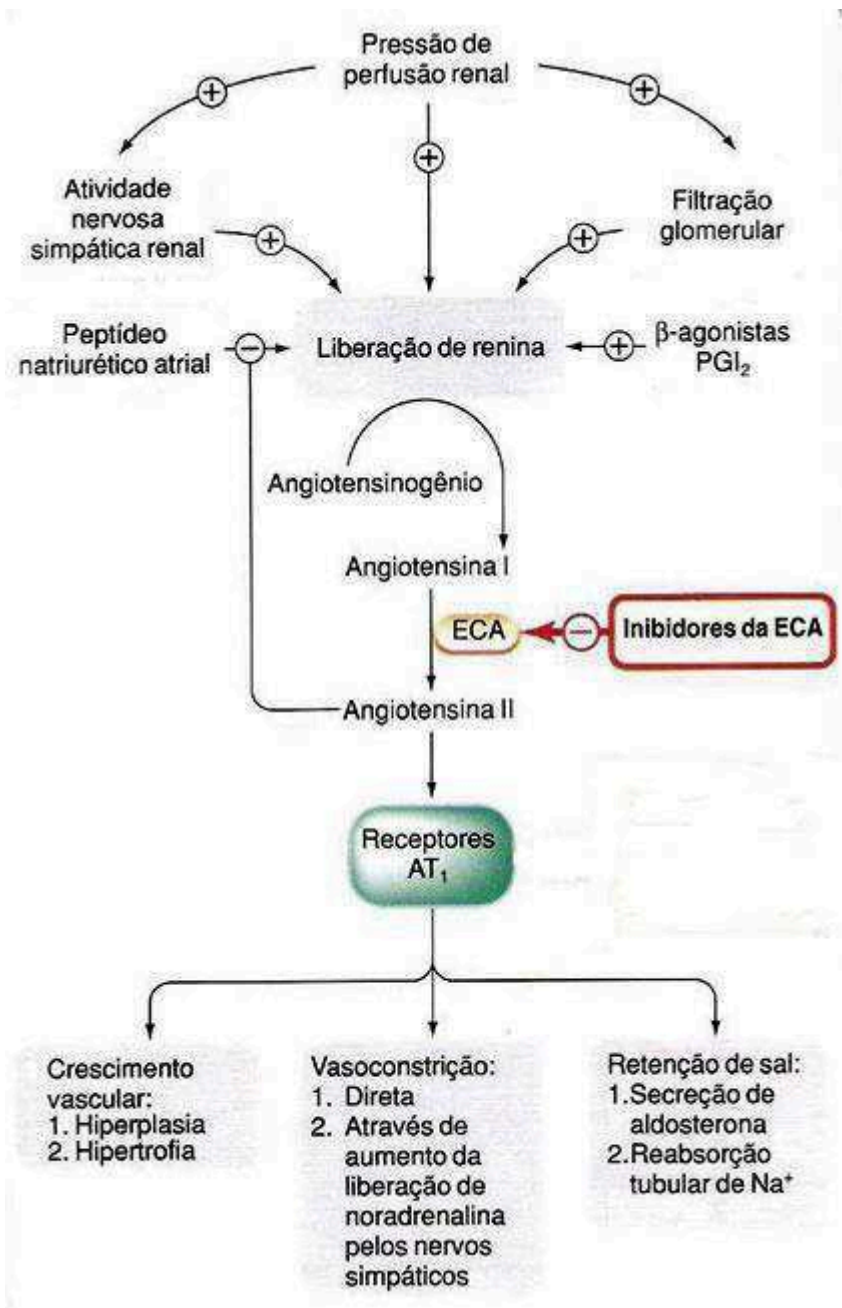
A renina, o angiotensinogênio, a AI, AII e ECA constituem os elementos principais do SRAA (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010). O controle da liberação e formação da renina, e ação da AII se dá conforme Figura 2.

A renina é uma enzima proteolítica secretada pelas células justaglomerulares renais sendo liberada diretamente na circulação sanguínea em resposta a diversos estímulos fisiológicos e fisiopatológicos, como na redução da perfusão renal ou do conteúdo de Na<sup>+</sup> e no aumento da atividade simpática (RANG et al., 2007; GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010). Apesar destes efeitos esta proteína não está diretamente associada às alterações dos níveis pressóricos (NAFTILAN et. al., 1989; SOUBRIER et. al., 1990).

O angiotensinogênio é uma globulina plasmática produzida pelo fígado que ao sofrer ação da renina, transforma-se em AI (RANG et al., 2007) que pode influenciar

diretamente os níveis da All e, como consequência, alterar os níveis pressóricos (WALKER et al., 1979; JEUNEMAITRE et al., 1992). Além deste efeito hipertensivo, alterações de pares de bases no íntron 16 do gene que codifica o angiotensinogênio podem produzir HVE (IWAI et. al., 1994).

FIGURA 2 – Controle da liberação e formação de renina e ação da All



Fonte: Adaptado RANG et al. (2007, p. 304)

A ECA (peptidil-dipeptidase) converte a AI em AII ativando este potente vasoconstrictor (RANG et al., 2007; GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010). Uma isoforma da ECA está presente em alguns tecidos e pode promover produção local da AII em diversos leitos vasculares independente da AII veiculada pelo sangue

(RANG et al., 2007). Estudos demonstraram que a atividade da ECA e o SRAA tecidual miocárdico encontram-se ativados em modelos animais de insuficiência e hipertrofia cardíaca (DZAU, 1992; BAKER; BOOZ; DOSTAL, 1992).

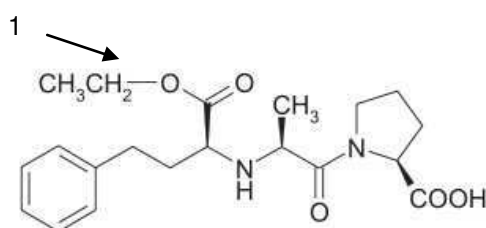
A All é o mediador final do SRAA e desempenha um papel crucial na homeostasia cardiovascular (TOUYZ et al., 1999); é, aproximadamente, 40 vezes mais potente do que a noradrenalina para promover o aumento da PA (RANG et al., 2007) devido ao seu potente efeito vasoconstritor periférico (TOUYZ et al., 1999; RANG et al., 2007). Suas principais ações são induzir a hipertrofia e a hiperplasia em artérias de resistência reduzida, de células endoteliais e dos cardiomiócitos (TOUYZ et al., 1999). Estas ações são mediadas por receptores específicos da membrana celular (TOUYZ et al., 1999; RANG et al., 2007) que são  $AT_1$  (Figura 2) e/ou  $AT_2$ . Os efeitos vasculares desencadeados pela estimulação dos  $AT_2$  são sutis e opostos aos dos  $AT_1$  (RANG et al., 2007). Assim, devido a estas ações, a All pode desempenhar um papel patofisiológico importante no desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial (TOUYZ et al., 1999).

## 2.6 Fármacos utilizados no estudo

### 2.6.1 Inibidor da enzima conversora da angiotensina

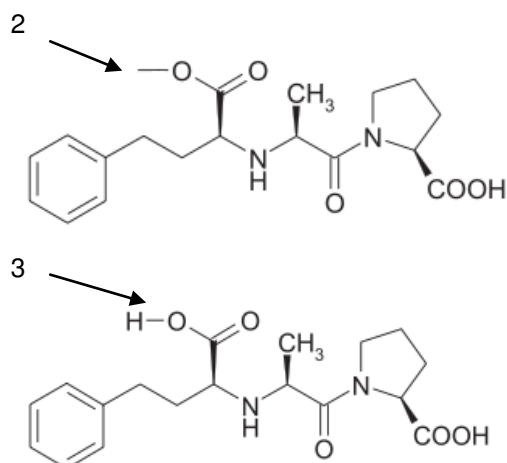
O maleato de enalapril ((S)-1-[N-[1-etoxicarbonil-3-fenilpropil]L-alanyl]-L-prolina, é um pró-fármaco que, hidrolisado a enalaprilato ((S)-1-[N-[1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline)) (Figura 3), tem sido utilizado no tratamento da HA e da IC (TABACOVA; KIMMEL, 2001; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001) desde sua aprovação pelo FDA em 1985 (FDA, 1985).

FIGURA 3 – Hidrólise do Enalapril



Maleato de enalapril (Enalapril)





### Enalaprilato (Ácido enalaprílico)

Fonte: Adaptado de TABACOVA e KIMMEL (2001, p. 468).

É comercializado na forma de maleato de enalapril por apresentar maior absorção intestinal que o enaprilato (TABACOVA; KIMMEL, 2001; BULÁRIO ENALAPRIL, 2006). Depois de hidrolisado no fígado, o enalapril inibe a ECA resultando em redução dos níveis séricos de AII, aumento da renina plasmática devido à remoção do feedback negativo da renina, e diminuição da secreção de aldosterona (BULÁRIO ENALAPRIL, 2006) Estes efeitos produzem redução nos níveis da PA.

Além disso, o enalapril pode inibir a ação da bradicininase II com bloqueio da degradação da bradicinina, um potente vasodilatador (BULÁRIO ENALAPRIL, 2006). O aumento dos níveis séricos desta substância está relacionado ao aparecimento de tosse em muitos pacientes em tratamento (BULÁRIO ENALAPRIL, 2006).

Mesmo considerando que o mecanismo principal de ação hipotensora do enalapril é a supressão do SRAA, este fármaco mantém o efeito anti-hipertensivo em pacientes com baixos níveis séricos de renina (BELFAR, 2009).

É importante ressaltar que o enalapril exerce seus efeitos inibindo a conversão de AI em AII e que a redução desta última está associada ao menor estímulo do receptor  $AT_1$  e, conseqüentemente, à redução do efeito hipertrófico no VE (BASSO et al., 2007). Um efeito adicional encontrado foi o prolongamento da expectativa de vida nos grupos de animais tratados com o enalapril, em comparação com animais controle.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) são fármacos com efeito hipotensor eficazes no tratamento da HAS (BREGAGNOLLO et al., 2005; SBC, 2010), sendo amplamente utilizados na clínica (MANCIA, 2013). Além disso,

estão associados à redução da HVE (BREGAGNOLLO et al., 2005) induzindo modificações, tanto do componente muscular quanto da matriz de colágeno (NOBRE et al., 2008).

Estudos clínicos e experimentais demonstraram que o tratamento com IECA reduz a hipertrofia e o remodelamento das câmaras cardíacas em pacientes hipertensos ou com cardiopatia isquêmica (PFEFFER, J. M.; FISCHER; PFEFFER, M. A., 1995; BREGAGNOLLO et al., 2005). Ratos com coartação da aorta tratados experimentalmente com IECA, apresentaram prevenção ou regressão da hipertrofia ventricular esquerda (KOJIMA et. al., 1994; BRUCKSCHLEGEL et. al., 1995).

O enalapril tem, como principal ação farmacológica, a redução da PA (CONSENSUS, 1987; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001) e sua adição à terapia convencional em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica (ICS) pode melhorar os sintomas e reduzir a mortalidade (CONSENSUS, 1987). Além disso, o enalapril apresenta atividade antioxidante, melhora a disfunção endotelial, atenua a progressão da aterosclerose e acrescenta nefro e cardioproteção (CONSENSUS, 1987). Estes efeitos somados retardam a progressão da disfunção cardíaca em pacientes com IC atenuando o processo de dilatação do ventrículo esquerdo após o infarto agudo do miocárdio (IAM) (CONSENSUS, 1987).

### **2.6.2 Estatinas**

As estatinas têm sido estudadas desde a década de 1970 (Figura 5) e atuam inibindo a hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA - Figura 4) que é a enzima envolvida na biossíntese do colesterol, sendo, portanto, um alvo terapêutico importante no tratamento da hipercolesterolemia (TOBERT, 2003).

Estudos demonstraram que as estatinas são efetivas na prevenção de eventos clínicos cardiovasculares (VAUGHAN; MURPHY; BUCKLEY, 1996; TURNER et al., 2007; EUROPEAN SOCIETY, 2016; GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010), tanto primários como secundários (EUROPEAN SOCIETY, 2016; GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010). Esse grupo de fármacos apresenta, portanto, efeitos protetores cardiovasculares (SIMKO, 2007), atenuando a disfunção endotelial e favorecendo o controle da pressão arterial (PA) (TURNER et al., 2007).

Em experimento randomizado de Wassmann et al. (2001) com ratos normocolesterolêmicos e SHR tratados com atorvastatina, observou-se redução da

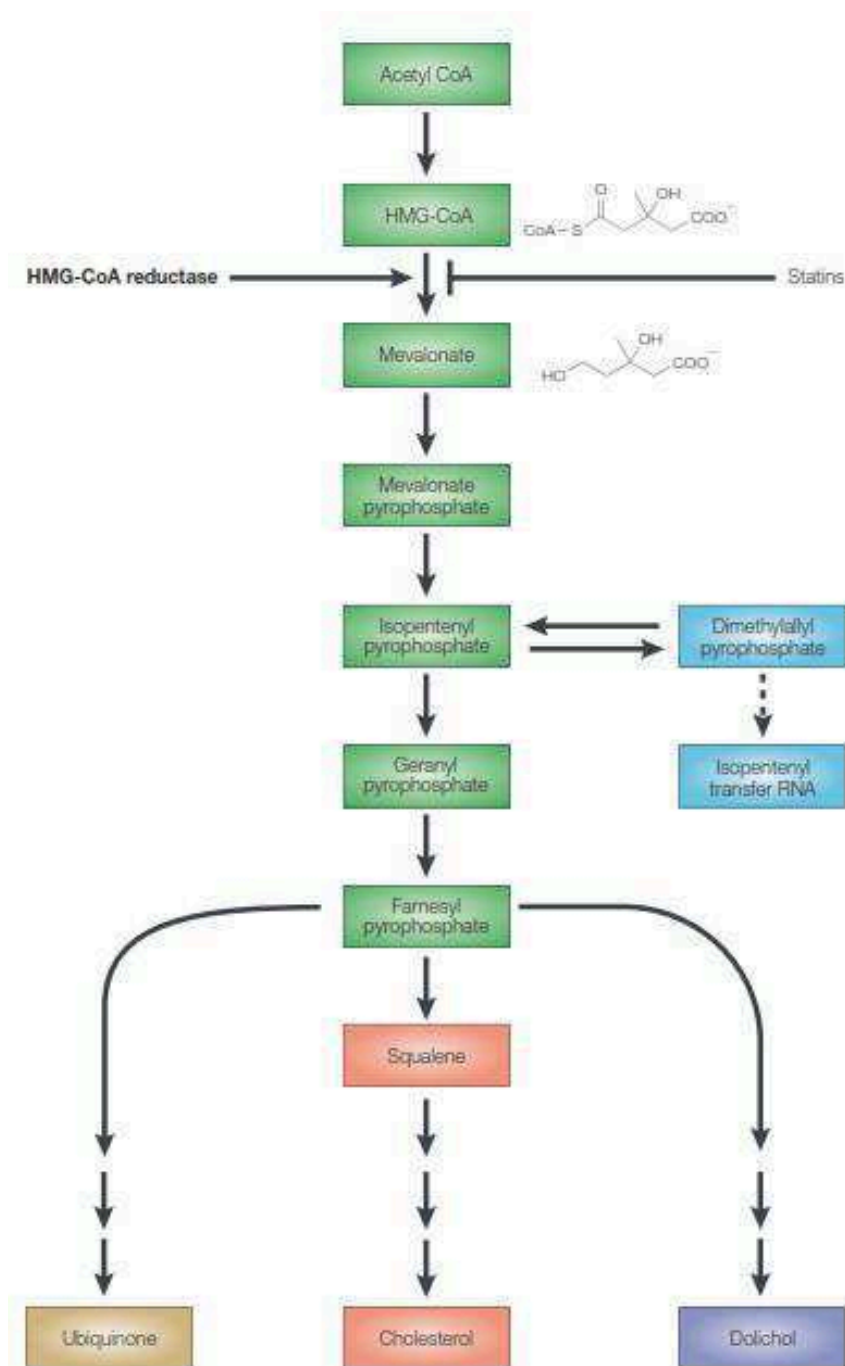
pressão arterial sistólica (PAs). O efeito hipotensor tem sido atribuído à melhora da função endotelial e, conseqüentemente, a maior vasodilatação, reduzindo, assim, a resistência vascular periférica (RVP) (WASSMANN et al., 2001). Neste mesmo experimento identificou-se diminuição significativa da expressão dos receptores de angiotensina II (AII), subtipo 1 (AT<sub>1</sub>), na parede dos vasos, o que pode contribuir para o menor efeito vasoconstritor decorrente da AII. Este achado foi também observado em outro estudo (HERNÁNDEZ-PERERA, 1998) e sugere que a atorvastatina, além de seus efeitos sobre as lipoproteínas de baixa densidade (Low Density Lipoproteins/LDL), substância capaz de produzir lesão do endotélio, também atua em outras vias que estão atreladas ao aumento da RVP, tais como a da AII.

Além de promover a redução de lipídeos, outras propriedades pleiotrópicas podem contribuir para os benefícios induzidos pelas estatinas na modulação da PA, sendo que resultados expressivos foram observados experimentalmente (GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010). Dentre os efeitos pleiotrópicos observados incluem-se: melhora na função endotelial, aumento da biodisponibilidade de NO (óxido nítrico) (KISHI et al., 2003) e expressão de propriedades anti-oxidantes (KISHI et al., 2008).

Os efeitos pleiotrópicos vasculares das estatinas foram avaliados em estudo de Susic et al. (2003) que encontraram redução significativa da PA em animais SHR, mas não observaram redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Em outro estudo (GOLOMB et al., 2008), a sinvastatina e a pravastatina reduziram a PAs e a PAD, embora a magnitude da resposta hipotensora tenha sido modesta entre os não hipertensos que também receberam doses relativamente baixas de estatina.

As estatinas impedem a síntese de outros intermediários isoprenólicos importantes da via biossintética do colesterol, como pirofosfato de farnesil (FPP) e pirofosfato de geranylgeranilo (GGPP), porque inibem a síntese de mevalonato, (Figura 4) (LIAO, 2002). Esses metabólitos intermediários servem como anexos lipídicos importantes para a modificação pós-tradução de uma variedade de pequenas porções de GTPase (McTAGGART, 2006). A isoprenilação de proteínas proporciona as âncoras lipofílicas que facilitam a localização subcelular e o tráfego intracelular de proteínas associadas à membrana (VAN AELST e D'SOUZA-SCHOREY, 1997; LIAO, 2002).

FIGURA 4 – Via de biossíntese do colesterol



Fonte: TOBERT (2003, p. 518)

Foi demonstrado também que as cascatas Ras-PI3K/Akt-eNOS e Ras-ERK1 / 2-RSK-eNOS estão envolvidas na regulação da PA mediada pelo efeito da sinvastatina no núcleo do trato solitário (NTS) (CHENG et al, 2013).

Moreira et al. (2013) sugerem que o tratamento com sinvastatina a curto prazo induz redução na atividade simpática no coração e nos vasos nos animais SHR, independentemente de mudanças na PA. Assim, a sinvastatina inibiria o agravamento da hipertrofia cardíaca em modelo de rato hipertenso e com grande

variabilidade pressórica (TAKAYAMA et al., 2011; CHEN et al., 2015) sem modificar o comportamento da PA (TAKAYAMA et al., 2011). Melhora na função microcirculatória cerebral e na perfusão tecidual podem ser verificadas com a sinvastatina ampliando seu potencial preventivo de eventos isquêmicos, principalmente cerebrovasculares, induzidos pela hipertensão arterial (FREITAS et al., 2017).

FIGURA 5 – Linha do tempo: história das estatinas



Fonte: Adaptado de TOBERT (2003, p. 519)

Além dos IECA (já abordados anteriormente), as estatinas também têm-se mostrado com capacidade de prevenir, ou até mesmo de induzir a regressão da HVE (TAKEMOTO, 2001; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001; SIMKO, 2007). A literatura indica que as estatinas melhoram o prognóstico de pacientes com HVE independentemente dos seus efeitos conhecidos na redução dos níveis circulantes de LDL-col (TAKEMOTO, 2001; SIMKO, 2007).

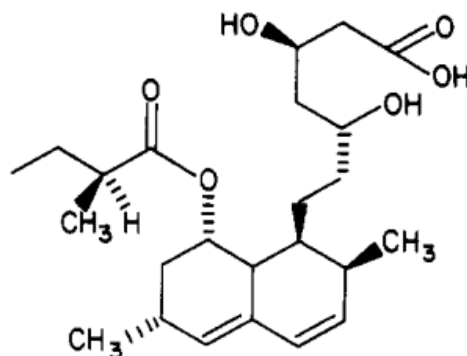
As estatinas também mostram-se úteis na redução da fibrose miocárdica, no aumento da densidade da rede capilar miocárdica e na atenuação da instabilidade elétrica do coração hipertrofiado (SIMKO, 2007). As estatinas também auxiliam na melhora das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e associam-se à diminuição da mortalidade cardiovascular (SIMKO, 2007), também por reduzirem a PA (TAKEMOTO, 2001).

Como já mencionado, o mecanismo de ação anti-dislipidêmica das estatinas está relacionado à inibição da HMG-CoA, sendo um medicamento bastante eficaz na redução das concentrações plasmáticas de LDL-col (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001) por limitar a biossíntese do colesterol no fígado (PRODUCT INFORMATION-ZOCOR, 1999-2014; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001) e, como consequência, aumentar o número de receptores de LDL-col (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001). Além disso, as estatinas inibem diferentes componentes funcionais e estruturais envolvidos no processo aterosclerótico (WASSAMANN, 2001) como, por exemplo, a hipertrofia e proliferação de células musculares lisas e deposição de fibrina e de colágeno nos vasos. Com seu uso também ocorre melhora da função endotelial, redução dos níveis de citocinas inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio (ROS) (VAUGHAN, 1996; GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010).

A sinvastatina, uma lactona inativa sintetizada a partir do *Aspergillus terreus*, é hidrolisada no fígado até ácido mevanolênico ( $\beta$ -hidroxiácido), que é o principal metabólito ativo e inibidor da HMG-CoA redutase (ALBERTS et. al., 1980 apud HOFFMAN et. al., 1986; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001) (Figura 6). É a presença de um grupo metil que torna a sinvastatina um derivado semi-sintético mais potente que a lovastatina (ALBERTS et. al., 1980 apud HOFFMAN et. al., 1986; TOBERT, 2003).

A sinvastatina foi aprovada para uso clínico pelo FDA em 1991 (FDA, 1991) mas desde 1988 já estava liberada para comercialização na Suécia (TOBERT, 2003).

FIGURA 6 – Estrutura química da sinvastatina



Fonte: ALBERTS et. al., 1980 apud HOFFMAN et. al. (1986, p. 849)

As estatinas, tendo como exemplo a sinvastatina, são indicadas como terapia coadjuvante à dieta para reduzir o risco de morbimortalidade por DCV (GRUNDY, 1988 apud ARMITAGE, 2007; PEDERSEN; TOBERT, 1996 apud ARMITAGE, 2007; PRODUCT INFORMATION, 1999-2014). Seu emprego pode reduzir o risco de infarto do miocárdio não fatal e a necessidade de procedimentos de revascularização em pacientes com alto risco de eventos isquêmicos coronarianos e de acidente vascular cerebral, como ocorre no *Diabetes mellitus*, doença dos vasos cerebrais e periféricos e história prévia de eventos isquêmicos (CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATORS, 2005; PRODUCT INFORMATION-ZOCOR, 1999-2014).

A sinvastatina foi também associada à redução do risco de mortalidade após infarto agudo do miocárdio em idosos com idade inferior a 80 anos (FOODY et. Al., 2006).



### 3 JUSTIFICATIVAS DO ESTUDO

Apesar de termos tido notáveis avanços no tratamento das DCV, o cenário já descrito reforça a necessidade de estudos na busca de um tratamento mais eficaz, tanto visando à prevenção como à recuperação da função cardíaca, particularmente na presença de remodelação hipertrófica do VE como acontece na HA.

Assim, nas situações clínicas de risco vascular e muscular elevado, que constitui a cadeia de eventos que leva aos estágios avançados de doenças cardiovasculares e que se conhece como *continuum cardiovascular*, proposto por Dzau e Braunwald (1991), a prevenção primária e secundária das DCV se torna ainda mais necessária. Neste contexto, o controle dos chamados fatores de risco cardiovascular, como a HA e a hipercolesterolemia, deve ser intensificado reconhecendo-se que os benefícios esperados com a prevenção podem proporcionar também redução de custos futuros em decorrência dos eventos isquêmicos e do comprometimento da função muscular do VE que podem ser evitados.

Visto que os IECA e as estatinas apresentam importante papel na redução da PA e da hipercolesterolemia, respectivamente, além de apresentarem outros efeitos benéficos ao AVC, o uso isolado e concomitante destes dois fármacos em um modelo de HA (SHR) deve ser estudado, pois poderá permitir um melhor entendimento de aspectos relacionados ao controle pressórico e à HVE nestes animais e mesmo orientar novas pesquisas de ordem terapêutica.

## **4 OBJETIVO**

### **4.1 Objetivo principal**

-Avaliar o papel da sinvastatina, associada ou não ao enalapril, nos níveis pressóricos sistólicos em animais SHR.

### **4.2 Objetivos secundários**

-Avaliar o efeito da sinvastatina e/ou do enalapril na PA, frequência cardíaca, no peso do coração e do ventrículo esquerdo e no peso corporal dos animais;

-Verificar o efeito destes fármacos na HVE analisando-se o diâmetro transversal dos cardiomiócitos.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### ***5.1 Tipo de pesquisa***

Este estudo caracterizou-se como uma intervenção experimental e de laboratório, prospectivo, de abordagem qualitativa e quantitativa.

### ***5.2 Local de realização e população do estudo***

Foram utilizados 30 animais adultos, machos, da linhagem SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) provenientes do Centro de Bioterismo e Experimentação Animal (CBEA) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e do Departamento de Ciências Biológicas da disciplina de Fisiologia da UFTM. Os experimentos foram realizados no CBEA da UFU, conforme autorização (Anexo 2), em colaboração com o Prof. Dr. José Antônio Galo, do Laboratório de Registro de Atividades Biológicas da Área de Ciências Fisiológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da UFU (Anexo 3) e com o Prof Dr Marcelo Emilio Beletti, do Laboratório da Disciplina de Histologia do Departamento de Morfologia da UFU (Anexo 4). A pesquisa foi realizada após autorização da instituição e aprovação do projeto pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Uberlândia, sob protocolo nº115/11

### ***5.3 Critérios de inclusão e exclusão***

Foram considerados elegíveis para inclusão no estudo ratos adultos, machos, saudáveis que apresentavam fenótipo hipertensivo (SHR) e com peso médio de 300g. O peso médio foi calculado pelo teste de Shapiro-Wilk a 0,05 com desvio padrão 43,2. Sendo que três animais morreram antes da finalização do experimento. Os animais morreram, possivelmente, pelo excesso de estresse causado ao serem contidos no contensor para aferição da FC e PAs, e em processo de hipertermia. Considerando que é natural desta linhagem animal, SHR, apresentar maior estresse diante das manipulações experimentais. Sendo dois desses animais eram do grupo associação e um do grupo controle.

## 5.4 Aspectos éticos

Foram fornecidas instalações e alimentação adequadas, cuidados para evitar dor e sofrimento, submetendo os animais à analgesia quando necessário, assepsia e eutanásia, conforme a legislação vigente. Após o final do experimento, os animais foram colocados no refrigerador ( $< 0^{\circ}\text{C}$ ) do CBEA e descartados posteriormente conforme protocolo vigente na instituição.

## 5.5 Delineamento Experimental

Para os procedimentos iniciais de aferição do instrumento de medida pressórica e aferição da FC, foram utilizados quatro ratos Wistar. Do total de 30 animais SHR que iniciaram o experimento, três morreram antes da finalização do protocolo, sendo um do grupo controle (no contensor, durante o período de aquecimento) e dois do grupo associação (ambos no contensor acrílico, sendo um durante o período de aquecimento e outro durante a aferição da PA). O experimento foi finalizado com um total de 27 animais SHR distribuídos em quatro grupos para tratamento, dispostos da seguinte forma: n=6 (seis) para o grupo 1 (C=controle), n=8 (oito) para o grupo 2 (S=sinvastatina), n=7 (sete) para o grupo 3 (E=enalapril) e n=6 (seis) para o grupo 4 (A=associação de sinvastatina e enalapril), conforme fluxograma abaixo.

FLUXOGRAMA 1 – Protocolo experimental

	GRUPOS	PERÍODO DE ADAPTAÇÃO	PERÍODO DE INÍCIO DO EXPERIMENTO	TEMPO DE DURAÇÃO DO EXPERIMENTO
1	SHR Controle =C	T=10 dias	T=0 e Pi	T=4 semanas
2	SHR Sinvastatina =S	T=10 dias	T=0 e Pi	T=4 semanas
3	SHR Enalapril =E	T=10 dias	T=0 e Pi	T=4 semanas
4	SHR Sinvastatina+Enalapril =A	T=10 dias	T=0 e Pi	T=4 semanas

T=0 e Pi - início do experimento (pesagem dos animais, aferição da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) por pletismografia de cauda, tratamento com *enalapril 15 mg/kg/dia* e *sinvastatina 10 mg/kg/dia*, via oral por gavagem);

T=4 - final do experimento (pesagem dos animais, aferição da FC e PA por pletismografia de cauda, sacrifício dos animais por sobrecarga anestésica, abertura do tórax com remoção e pesagem do coração, confecção das lâminas com cortes do ventrículo esquerdo e histomorfometria);

## **5.6 Método Experimental**

### *5.6.1 Procedimentos para o desenvolvimento experimental*

Inicialmente utilizou-se um grupo de quatro ratos Wistar provenientes do CBEA/UFU, para controle da fidedignidade dos registros obtidos no aparelho Power Lab 4/25T que seria, posteriormente, empregado para aferição de dados dos animais SHR do protocolo experimental. Nestes animais foram estimadas as médias das variáveis pressão arterial sistólica (PAs) e FC. Para verificação da normalidade das medidas obtidas, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, ao nível de 0,05 de significância. Após esta verificação, foi calculado o intervalo de confiança para a média, ao nível de 0,95 de confiança.

Os animais SHR foram acasalados no CBEA/UFU e, após o nascimento, os ratos foram confinados em caixas de polipropileno, com no máximo cinco animais em cada, com grade de metal, higienizadas conforme protocolos específicos deste biotério e tratados até alcançarem o peso mínimo de 200 g. Foram então acondicionados no biotério II com condições ambientais mantidas constantes para todos os grupos, no que se refere à temperatura ( $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ ), umidade relativa do ar ( $60\pm 10\%$ ), nível de ruído reduzido e luminosidade dia/noite de 12h, com iluminação artificial.

Os ratos foram alimentados com ração do tipo Bio Base: Bio-Tec, fornecida pela própria instituição, e água filtrada, ambas administradas “ad libitum”.

No início da intervenção medicamentosa os animais foram divididos nos quatro grupos com peso médio por animal de 300 g.

### *5.6.2 Preparo dos medicamentos*

Os medicamentos, maleato de enalapril 10 mg<sup>1</sup> (NEO QUÍMICA, 2014) e sinvastatina 20 mg<sup>2</sup> (BIOLAB SANUS, 2014) foram macerados, em gral e pistilo de porcelana, diluídos em água para beber em 20 ml e em 5 ml, respectivamente, acondicionados em copos descartáveis com capacidade para 50 ml e

---

<sup>1</sup> Neo Química-Genérico, L81140516 e F08-11, registro na Anvisa nº 1.5584.0108, medicamento de referência: Renitec® da Merck Sharp & Dohme.

<sup>2</sup> BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda, L2040087 e F03-12, registro na Anvisa nº 1.0974.0084, Vaslip® é o próprio de referência.

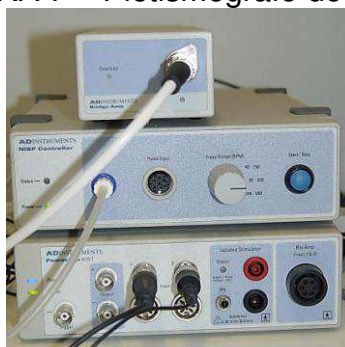
identificados por grupo experimental e fármaco; este procedimento foi realizado diariamente.

Esses medicamentos foram administrados via oral, pelo método de gavagem, na dose de 15 mg/kg por dia de enalapril (BOMFIM; DE-LACERDA, 2003) e 10 mg/kg por dia de sinvastatina (LENDINGHAM; LAVERTY, 2005), diariamente, entre 13 h e 15 h, por quatro semanas (28 dias consecutivos).

### 5.6.3 Registros da FC e PAs

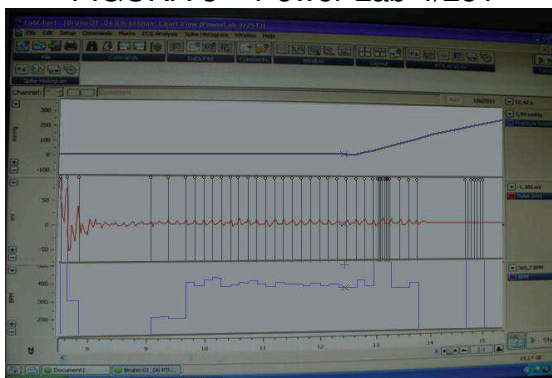
Os dados relativos à FC e à PAs foram obtidos por pletismografia de cauda (Fig. 7), uma mensuração não invasiva, ao início (momento basal) e ao final (quatro semanas) do experimento, e registrados no aparelho Power Lab 4/25T (Fig. 8) (AdSinstrument's NIBP Controller), programa Lab Chart versão 7.0.

FIGURA 7 – Pletismógrafo de cauda



Fonte: Foto do próprio autor, 2012

FIGURA 8 – Power Lab 4/25T



Fonte: Foto do próprio autor, 2012

#### 5.6.4 Método de cuff/transdutor com aquecimento da cauda para registro da PAs

O método de registro indireto de PA por cuff/transdutor (manguito com sensor de pulso pneumático, Fig. 9 e 10) foi feito após aquecimento da cauda do animal (BORG; VIBERG, 1980). Para medida, o animal foi colocado no contensor de acrílico e mantido em aquecimento prévio em temperatura aproximada de 35°C, por 10 minutos, tendo sido utilizado um aquecedor da *Insight* com capacidade para quatro contensores com animais.

Os animais tiveram um período de adaptação para a mensuração da PA (KUBOTA, 2006), realizando-se a aferição em dois dias não consecutivos, com um intervalo de 10 dias, sendo a manipulação dos animais realizada pelo mesmo experimentador.

Após o período de adaptação, iniciaram-se os registros basais da PAs e da FC. Os animais foram colocados nos contensores (Fig. 9) e, em seguida, alocados para aquecimento prévio a 35°C, por 10 min. Após este procedimento, um contensor com o animal foi retirado do aquecedor, colocado em caixa de polipropileno com maravalha e o cuff foi anexado na cauda do animal. A obtenção dos registros ocorreu no período da manhã, com intervalo de 2 minutos cada aferição, sendo registradas seis leituras (Anexo 5) dos ciclos cardíacos (YAO et al., 2009), considerando-se a média obtida destes registros como o valor de referência. Assim o animal ficou contido por, aproximadamente, de 23 minutos considerando o tempo em que ficou submetido à hipertemia até o registro final das leituras.

FIGURA 9 – Cuff/transdutor



Fonte: Foto do próprio autor, 2012

FIGURA 10 – Cuff



Fonte: Foto do próprio autor, 2012

FIGURA 11 - Contensor



Fonte: Foto do próprio autor, 2012

### 5.6.5 *Sacrifício dos animais*

Para retirada do coração os animais foram submetidos à eutanásia seguindo-se para isso a Resolução nº714 de 20 de junho de 2002 do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) e orientações da Comissão Europeia e da American Veterinary Medical Association. Respeitando-se o anexo I da Resolução nº714 do CFMV/2002, utilizou-se sobrecarga anestésica com cetamina 60 mg/kg, xilazina 10 mg/kg e midazolam 2 mg/kg, sendo administrados via intra-peritoneal (IP).

Após ocorrer a sedação completa do animal, este foi posicionado em decúbito dorsal e iniciada a incisão na parede torácica até abertura suficiente para retirada do coração do animal. O coração foi pesado e em seguida separou-se o ventrículo esquerdo que também foi pesado, os resultados foram registrados e os tecidos imediatamente acondicionados em frascos contendo solução conservante e identificados com dados do experimento e do animal de origem. Este material foi encaminhado para processamento histológico (Anexo 6).



Em seguida, a carcaça foi encaminhada para refrigeração e posterior descarte pelo CBEA-UFU, conforme legislação vigente.

#### 5.6.5 Análise dos diâmetros dos cardiomiócitos

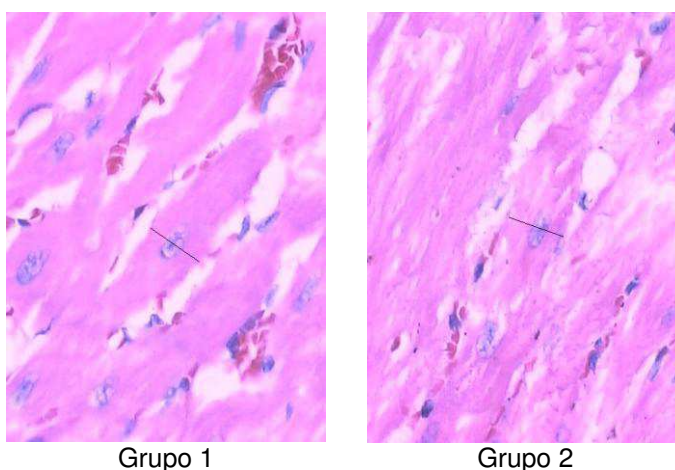
Para análise dos diâmetros transversais dos cardiomiócitos procedeu-se o processamento histológico com confecção das lâminas conforme descrito no Anexo 6, sendo utilizada a coloração de hematoxilina/eosina (HE).

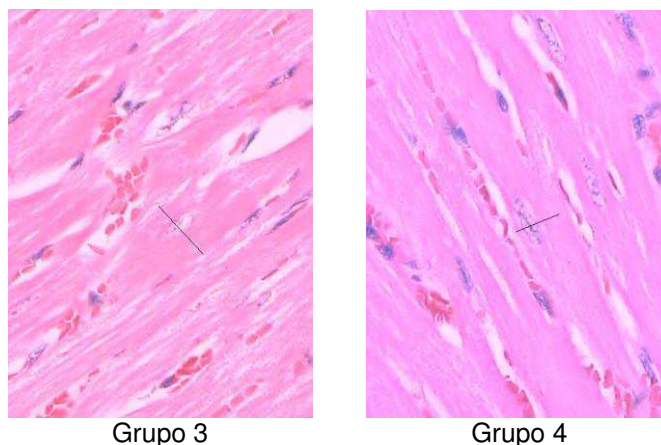
As lâminas foram confeccionadas sendo obtidos cinco cortes oblíquos de cada ventrículo, um corte por lâmina, ou seja, cinco lâminas por animal. Em seguida foram mensurados os menores diâmetros parte central de cinco células (com núcleos visíveis), em cinco campos diferentes.

Para as medidas foram realizadas análises em imagens digitais capturadas aleatoriamente em microscópio binocular Olympus BX40, com objetiva de 40X. Para a mensuração dos valores dos diâmetros dos cardiomiócitos foi utilizado o software ImageJ 1.52a (National Institute of Health).

As medidas foram realizadas pelo mesmo observador que não tinha acesso à qual grupo pertencia à lâmina avaliada.

FIGURA 12 – Diâmetro dos cardiomiócitos ( $\mu\text{m}$ )





Fonte: Foto do próprio autor, 2017

### 5.7 Tratamento estatístico dos dados

Os registros obtidos no Power Lab 4/25T foram analisados pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Após esta verificação foi calculado o intervalo de confiança para a média ao nível de 0,95 de confiança.

Utilizou-se um intervalo de confiança para média com aproximação à uma distribuição t-Student. A equação para cálculo do intervalo de confiança (IC) para média ( $\mu$ ) populacional é apresentado a seguir:

$$IC(\mu)_{1-\alpha} : [LI; LS] : \left[ \bar{x} - t_{(n-1); \alpha/2} \frac{S}{\sqrt{n}}; \bar{x} + t_{(n-1); \alpha/2} \frac{S}{\sqrt{n}} \right] \quad (1)$$

Formato em que,  $LI$  é o limite inferior e  $LS$  o limite superior do intervalo de confiança estimado,  $1 - \alpha$  é o nível de confiança da fórmula 1 fixado em 95% ( $\alpha$  é o nível de significância de 0,05),  $t$  refere-se a probabilidade  $\alpha/2$  unicaudal da distribuição de t-Student;  $n$  é o tamanho da amostra,  $n - 1$  é o grau de liberdade da distribuição de t-Student (MORETTIN, 2009).

As análises estatísticas de delineamento experimentais são feitas a partir de técnicas como a de modelos lineares ou análise de variância em que, satisfazendo as pressuposições, a cada fator o teste compara o valor da estatística  $F$  com os percentis da distribuição  $F$ -Snedecor, ao nível de significância de 0,05. Quando significativo, a comparação de médias foi realizada a partir do teste de Tukey para comparações múltiplas (BANZATTO; KRONKA, 1995; PIMENTEL; GOMES, 2000; MORAIS, 2001).

Foi realizado o estudo das pressuposições do modelo linear empregando-se, para testar a normalidade dos resíduos, os testes de Kolmogorov–Smirnov

com correção de Lilliefors ( $K-S$ )<sup>23</sup>(LILLIEFORS, 1967) para tamanho de amostras superiores a 50 e Shapiro-Wilk para inferiores a 50; para homogeneidade das variâncias utilizou-se os testes de Bartlett ( $\chi^2$ )<sup>24</sup>(BARTLETT, 1937) e Durbin-Watson ( $DW$ ) (DURBIN; WATSON, 1950) para independência dos resíduos.

Satisfeitas estas pressuposições para as variáveis peso do animal, PA e FC, foi realizado um estudo de análise de variância para delineamento inteiramente casualizado, em esquema fatorial (2x4), em parcela subdividida no tempo, com 8 repetições, em que a parcela são os grupos com intervenção medicamentosa e subparcela o tempo (inicial e final).

Para as variáveis peso do coração e ventrículo esquerdo, foi realizado um estudo de análise de variância para delineamento inteiramente casualizado, com 8 repetições, em que os tratamentos foram os grupos com intervenção medicamentosa. Para a variável peso do coração não foram satisfeitas as pressuposições iniciais de normalidade e assim foi realizado a transformação logarítmica.

O modelo linear avaliado foi em delineamento inteiramente casualizado, com dois fatores (grupo e tempo), em esquema de parcela subdividida, definido por:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \tau_{(i)k} + \delta_j + \gamma_{ij} + \varepsilon_{ijk} \quad (2)$$

As análises foram realizadas utilizando-se o ambiente *R*: A Language and Environment for Statistical Computing<sup>26</sup>(R-PROJECT, 2010).

Para avaliação do diâmetro dos cardiomiócitos, foi considerada como repetição a média de todas as medidas realizadas em cada animal do experimento. Foi adotado esquema de Anova de um fator, já que em análises anteriores o fatorial completo com os fatores uso de enalapril (níveis: sim ou não) e uso de sinvastatina (níveis: sim ou não) analisado mostrou interação. Os tratamentos foram comparados entre si com o teste de Tukey. Os resíduos do modelo seguiram normalidade e homocedasticidade.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Verificação da fidedignidade dos dados

Observa-se, na Tabela 1, que nas duas variáveis testadas (PAs e FC) no grupo Wistar (4 animais) para verificação da fidedignidade dos dados, há intersecção entre os intervalos de confiança e, desta forma, conclui-se que as médias obtidas nos animais são estatisticamente iguais, exceto para a PAs do animal quatro em que a média foi estatisticamente igual à média do animal um, diferindo das médias dos animais dois e três. Esta diferença foi considerada pequena e pode-se inferir daí a fidedignidade dos valores registrados.

Tabela 1. Média e desvio padrão da PAs e FC dos animais do grupo Wistar

Pressão Arterial				
Animais	Média	Desvio-padrão	IC 95%	
			LI	LS
1	121,95	6,88	104,28	139,63
2	140,59	5,14	127,37	153,81
3	130,85	2,73	123,84	137,86
4	115,30	3,17	107,14	123,47
Frequência Cardíaca				
Animais	Média	Desvio-padrão	IC 95%	
			LI	LS
1	224,87	53,66	86,94	362,80
2	342,84	61,51	184,72	500,97
3	333,95	41,96	226,10	441,81
4	297,11	30,95	217,55	376,68

\*IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior.

### 6.2 Grupos de estudo

#### 6.2.1 Valores basais da PAs e FC

Os valores iniciais, ou basais, da mensuração de todos os parâmetros avaliados permite garantir a homogeneidade dos dados que pode ser verificado conforme apresentado nas tabelas abaixo (PAs, FC, Peso corporal) em que no tempo inicial todos apresentam a mesma letra maiúscula "A". análise estatística

garantida pelo teste de Tukey com 0,05, ou seja, garante a menor diferença estatística.

### 6.2.2 Frequência cardíaca dos animais X intervenção medicamentosa

Na comparação intergrupos, a FC ao final do experimento diminuiu no grupo S, quando comparada ao grupo C. Não houve diferença da FC no grupo E em comparação ao grupo A (Tabela 2). No tempo inicial de avaliação não houve diferença entre os grupos experimentais.

Na comparação intragrupos houve diminuição da FC ao final do experimento no grupo S e aumento no grupo C. Não houve diferença significativa da FC nos grupos E e A (Tabela 2).

Tabela 2. Média da FC (bpm) dos animais para diferentes intervenções medicamentosas

Tempo	Intervenção Medicamentosa			
	Controle(C)	Sinvastatina(S)	Enalapril(E)	Sinvastatina e Enalapril(A)
Inicial	354,56bA	403,08aA	404,57aA	419,79aA
Final	413,76aA	336,49bB	365,80aAB	388,14aAB
CV <sub>Medicamento</sub> = 15,25%		CV <sub>Tempo</sub> = 11,46%		
<b><math>D=0,06</math>; <math>\chi^2=0,26</math>; <math>DW = 2,00</math></b>				

\*Médias seguidas por letras distintas minúsculas na coluna e maiúsculas na linha diferem entre si pelo Teste de Tukey ( $p < 0,05$ ); CV: coeficiente de variação;  $D$ ,  $\chi^2$  e  $DW$ : estatísticas dos testes Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors para normalidade dos resíduos, Bartlett para homogeneidade das variâncias e Durbin-Watson para independência dos resíduos, respectivamente; valores em negrito indicam normalidade e independência dos resíduos e homogeneidade das variâncias ao nível de 0,05 de significância.

### 6.2.3 Pressão arterial sistólica X intervenção medicamentosa

A PAs foi estatisticamente semelhante no tempo inicial de avaliação em todos os grupos (Tabela 3).

A comparação intergrupos ao final do experimento mostrou que a PAs diminuiu nos grupos E e A, quando comparados com os grupos C e S em que aumentou. Não houve diferença entre os grupos E e A (Tabela 3).

A comparação intragrupos mostrou que em C, S e A houve diferença significativa entre a PAs inicial e final ao término do experimento. A PAs final diminuiu à inicial no grupo A, ou seja, diminuiu, ocorrendo o contrário para os

grupos C e S, em que aumentou. Não houve diferença significativa entre a PAs inicial e final no grupo E (Tabela 3).

Tabela 3. Média da PAs (mmHg) dos animais para diferentes intervenções medicamentosas

Tempo	Intervenção Medicamentosa			
	Controle(C)	Sinvastatina(S)	Enalapril(E)	Sinvastatina e Enalapril(A)
Inicial	235,65bA	228,90bA	224,89aA	246,08aA
Final	264,71aA	259,13aA	212,19aB	219,42bB
CV <sub>Medicamento</sub> = 7,73%		CV <sub>Tempo</sub> = 10,92%		
<b>D=0,10; <math>\chi^2=7,43</math>; DW = 1,88</b>				

\*Médias seguidas por letras distintas minúsculas na coluna e maiúsculas na linha diferem entre si pelo Teste de Tukey a 0,05; CV: coeficiente de variação; D,  $\chi^2$  e DW: estatísticas dos testes Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors para normalidade dos resíduos, Bartlett para homogeneidade das variâncias e Durbin-Watson para independência dos resíduos, respectivamente; valores em negrito indicam normalidade e independência dos resíduos e homogeneidade das variâncias ao nível de 0,05 de significância.

#### 6.2.4 Pesos dos animais X intervenção medicamentosa

A comparação intergrupos mostrou que, para os tempos inicial e final (Tabela 4), a intervenção não promoveu alteração significativa nos pesos dos animais.

Foi observado aumento de peso corporal final em relação ao inicial em três grupos (C, S e A), sendo que apenas os animais tratados em monoterapia com enalapril não apresentaram aumento do peso corporal durante o período experimental (Tabela 4).

Tabela 4. Média do peso (g) dos animais para diferentes intervenções medicamentosas

Tempo	Intervenção Medicamentosa			
	Controle(C)	Sinvastatina(S)	Enalapril(E)	Sinvastatina e Enalapril(A)
Inicial	297,5bA	297,2bA	310,0aA	296,5bA
Final	314,0aA	316,0aA	307,9aA	314,8aA
CV <sub>Medicamento</sub> = 18,23%		CV <sub>Tempo</sub> = 3,72%		
<b>D=0,09; <math>\chi^2=0,06</math>; DW = 2,28</b>				

\*Médias seguidas por letras distintas minúsculas na coluna e maiúsculas na linha diferem entre si pelo Teste de Tukey a 0,05; CV: coeficiente de variação; D,  $\chi^2$  e DW: estatísticas dos testes Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors para normalidade dos resíduos, Bartlett para homogeneidade das variâncias e Durbin-Watson para independência dos resíduos, respectivamente; valores em negrito indicam normalidade e independência dos resíduos e homogeneidade das variâncias ao nível de 0,05 de significância.

### 6.2.5 Pesos do coração e do ventrículo esquerdo X intervenção medicamentosa

Não houve diferença no peso do ventrículo esquerdo (VE) e do peso total do coração entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 5. Média dos pesos (g) do coração e do VE dos animais para os grupos

Intervenção Medicamentosa	Peso coração <sup>1</sup>	Peso VE
Controle	1,63a	0,95a
Sinvastatina	1,57a	0,92a
Enalapril	1,52a	0,89a
Sinvastatina e Enalapril	1,48a	0,85a
CV (%)	23,77	15,57
<b><math>W=0,93</math> <math>\chi^2=4,02</math>; <math>DW = 1,86</math></b>		<b><math>W=0,98</math>; <math>\chi^2=4,23</math>; <math>DW = 1,50</math></b>

\*Médias seguidas por letras distintas na coluna diferem entre si pelo Teste de Tukey a 0,05; CV: coeficiente de variação;  $W$ ,  $\chi^2$  e  $DW$ : estatísticas dos testes Shapiro-Wilk para normalidade dos resíduos, Bartlett para homogeneidade das variâncias e Durbin-Watson para independência dos resíduos, respectivamente; valores em negrito indicam normalidade e independência dos resíduos e homogeneidade das variâncias ao nível de 0,05 de significância; <sup>1</sup> transformação logarítmica.

### 6.2.6 Medidas do diâmetro dos cardiomiócitos

A comparação intergrupos mostrou que não houve diferença entre os grupos C e A assim como entre os grupos E e S, mas quando comparados os grupos E e S com os grupos A e C, houve diferença significativa (Tabela 6), ou seja, aumentou em E e S e diminuiu em C e A.

Tabela 6. Média das medidas do diâmetro ( $\mu\text{m}$ ) dos cardiomiócitos

Grupo	Média	Erro padrão	IC 95%	
			LI	LS
Controle	68,271b	2,777	62,527	74,015
Sinvastatina	85,083a	2,405	80,109	90,057
Enalapril	77,469a	2,571	72,151	82,787
Associação	64,390b	2,777	58,646	70,134

\*IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior.

## 7 DISCUSSÃO

Considerando-se a importância da abordagem ampliada na terapêutica medicamentosa da HA, o presente estudo utilizou a sinvastatina, um agente redutor do colesterol (VAUGHAN; MURPHY; BUCKLEY, 1996; KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001; TURNER et al., 2007) mas que apresenta efeitos pleiotrópicos significativos, inclusive relacionados à redução da inflamação e incremento da resposta vasodilatadora (VAUGHAN; MURPHY; BUCKLEY, 1996; WASSMANN et al., 2001; GIRARDI; RAPOSO; COUTO, 2010), comparando seu efeito isolado sobre a PA àquele obtido com o enalapril, um hipotensor que inibe a ECA (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2001) e àquele derivado da associação desses fármacos.

Um relevante efeito cardiovascular encontrado neste estudo diz respeito à FC, reduzida nos animais que receberam apenas sinvastatina, ação comprovada também na remodelação da cromatina no núcleo celular que se apresenta mais clara.

No limite de nosso conhecimento esta ação não foi relatada até o presente momento (SPÓSITO et. al., 1999; CUNHA; SALGADO, H. C.; SALGADO, C. O. M., 2000; TERZOLI et. al., 2005; BECK et. al., 2012) e deve merecer futuras investigações. Os relatos sobre a sinvastatina a curto prazo foram apresentados por Moreira et. al. em 2013 e dizem respeito a uma indução da melhora na variabilidade da pulsação, redução na modulação simpática do coração e dos vasos do SHR, independentemente de mudanças na pressão arterial. Portanto esta ação bradicardizante pode estar relacionada à uma eventual modulação do SNA, particularmente vinculado ao efeito das catecolaminas que podem agir tanto no cronotropismo quanto causar vasodilatação e, conseqüentemente, reduzir a PA e a pós-carga ao VE (MATSUDA et al., 2008).

Trata-se de amostra de animais SHR, com grupos homogêneos, um modelo consagrado para experimentação com aplicabilidade em humanos. Sendo que a mensuração dos valores FC e PAs em um grupo wistar foram registrados (Tabela 1) e o tratamento estatístico garantiu fidedignidade dos dados após concluir que há intersecção entre os intervalos de confiança. A perda de animais pode estar relacionada ao grande estresse que esses animais foram submetidos, aquecimento e contensão, durante o experimento.



Por outro lado, o efeito hipotensor da sinvastatina isoladamente (LENDINGHAM; LAVERTY, 2005; OLTMAN et. al., 2007) não ocorreu no modelo utilizado, contudo potencializou quando em associação, parecendo indicar que pode estar ligado aos efeitos no controle autônomo sobre o coração adicionados aos efeitos periféricos vasodilatadores da sinvastatina esperados na microcirculação. Este resultado, no entanto, precisa ser investigado à luz da análise do padrão de resposta da pressão arterial diastólica (PA<sub>d</sub>), dependente da resistência vascular sistêmica e não apenas na pressão sistólica aferida nos animais.

Em outros estudos, de maneira semelhante ao encontrado no presente modelo, o enalapril reduziu a PAs quando em monoterapia. Este efeito indica que o eixo renina-angiotensina-aldosterona está ativo e participa da HA dos animais SHR. Além deste fato, quando o enalapril foi associado à sinvastatina, houve potencialização do efeito hipotensor (RICHER et. al., 1998; SPÓSITO et. al., 1999; BASSO et. al., 2003; LENDINGHAM; LAVERTY, 2005; OLTMAN et. al., 2007). Este é um aspecto intrigante e acrescenta conhecimentos quanto ao comportamento da HA em animais SHR, podendo estar também relacionado à redução do tônus simpático que foi descrito em relação ao enalapril e à sinvastatina (LIM; KOH; LIM, 2014), como já mencionado. Quanto a um eventual significado clínico dessa resposta hipotensora amplificada, embora os dados não possam ser transpostos para o modelo humano, apesar de que este animal apresenta uma resposta hipotensora muito fidedigna em relação ao humano, deve ser lembrado que em cerca de 2/3 dos casos de HA, a monoterapia não é suficiente para se atingir as reduções da PA recomendadas nas Diretrizes de HA (SBC, 2010), o que indica um potencial terapêutico especial da associação enalapril-sinvastatina.

Além destas ações sobre a FC e PAs, a sinvastatina, isoladamente ou em associação com o enalapril, não alterou o peso do coração ou do VE dos animais mostrando que a hipertrofia cardíaca característica do modelo SHR deve resultar de outras vias de estimulação que não apenas o estresse mecânico decorrente da HA, uma vez que houve redução da PA na associação. Esta constatação parece corroborar resultados estudos prévios (CUNHA; SALGADO, H. C.; SALGADO, C. O. M., 2000).

Tanto a sinvastatina quanto o enalapril em monoterapia produziram aumento do diâmetro dos cardiomiócitos produzindo uma fibra muscular cardíaca mais espessa, ou seja, produzindo hipertrofia dos componentes musculares do VE, porém com redução compensatória de outros agentes de hipertrofia uma vez que o peso do coração e do VE não foram alterados. Esta constatação conduz a discussões muito recentes em relação aos processos autofágicos celulares e, por consequência, ao conceito de qualidade e funcionalidade do proteossoma ao garantir a homeostase do ambiente interno celular modulando o volume de proteínas estocadas e não funcionantes (ZHAO et al., 2015). Embora o aumento do diâmetro dos cardiomiócitos possa ter outra explicação que não o aumento da produção proteica, este aspecto não pode ser esquecido devido à cardioproteção conhecida dos fármacos testados neste estudo. Assim, é possível que o enalapril e a sinvastatina, quando usados em monoterapia, restaurem a capacidade da célula em produzir proteínas adequadas ao seu funcionamento, pois, conforme Ohsumi (2015), todo processo celular é mediado pela síntese e degradação de proteínas. Porém, pouco se sabe quanto ao comportamento da síntese e degradação proteica no modelo SHR, o que precisa ser ainda investigado. É interessante notar que o efeito detectado de aumento do diâmetro transversal celular não aparece quando ocorre a associação de sinvastatina e enalapril por motivos não conhecidos.

O aumento de peso corporal não foi observado nos animais tratados apenas com enalapril. Este efeito parece indicar que o ganho ponderal está vinculado à ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, situação controlada pelo IECA utilizado no estudo.

Diversos modelos experimentais foram desenvolvidos para estudos do comportamento da pressão arterial e da hipertrofia cardíaca. Diferentes vias vinculadas ao SRAA, aos mediadores do sistema nervoso autônomo, hormônios, sobrecarga pressórica e de volume foram identificados e estão associados à hipertrofia cardíaca e sua inibição apresenta potencial terapêutico embora muitas delas estejam ainda apenas parcialmente elucidadas (FERNANDES et. al., 2007).

Muitos estudos indicam que a HA é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA, apresentando alta prevalência e baixas taxas de controle (SBC, 2010; NASCENTE, 2010). Diante disso a escolha da melhor intervenção deve ter o controle da HA como objetivo

primordial, o que reflete na redução da morbimortalidade cardiovascular (KANNEL; D'AGOSTINO; COBB, 1996).

Portanto, sendo a HA um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública, os anti-hipertensivos devem, preferencialmente não apenas reduzir a PA, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (SBC, 2010). Como os dados populacionais indicam aumento na prevalência da HA, existe necessidade de ações dirigidas à prevenção, como o controle de peso, a prática de exercício físico regular e a ingestão reduzida de sal e álcool. Assim, a escolha da terapia mais apropriada para a HA deve basear-se no perfil de risco cardiovascular do paciente e ter, de preferência, uma ação multivariada (KANNEL D'AGOSTINO; COBB, 1996; WELTHON, 2017).

Assim, os resultados indicam que a sinvastatina tem efeito sinérgico ao do enalapril no modelo SHR.

### **7.1 Fatores limitantes ao estudo**

Como fator limitante é o método de pletismografia de cauda empregado que apresenta limitações não tendo sido possível aferir a  $PA_d$ , trazendo dificuldades na interpretação dos efeitos hipotensores dos fármacos.

## 8 CONCLUSÕES

O estudo mostrou que a sinvastatina em ratos SHR promove, em monoterapia, redução da FC, mas este efeito é abolido quando o enalapril é associado à sinvastatina.

O enalapril em monoterapia reduz a PAs e este efeito hipotensor é potencializado pela sinvastatina.

A sinvastatina e o enalapril, isoladamente ou em associação, não alteram o peso do coração ou do VE. No entanto, ambos isoladamente, permitem o aumento o diâmetro transversal dos cardiomiócitos, efeito abolido na associação dos fármacos.

O enalapril foi capaz de impedir o aumento de peso corporal, o que não ocorreu com o uso da sinvastatina isolada ou associadamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AITMAN, T. J. et al. Progress and prospects in rat genetics: a community view. **Nat Genet**, v. 40, n. 5, p. 516-522, 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/ng/journal/v40/n5/pdf/ng.147.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2014.
- ANVERSA, P. et al. Morphometry and autodiagraphy of early hypertrophic changes in the ventricular myocardium of adult rat. A light microscopic study. **Lab Invest.**, v. 33, n. 2, p. 125-9, 1975. Disponível em: <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ez34.periodicos.capes.gov.br/pubmed/125816>>. Acesso em: 07 mai 2018.
- ARMITAGE, J. The safety of statins in clinical practice. **Lancet**, v. 360, n. 9601, p. 1781-90, 2007. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com/S0140673607607168/1-s2.0-S0140673607607168-main.pdf?\\_tid=e3deb088-612b-11e4-b476-00000aab0f6c&acdnat=1414780366\\_6fb81405afb199dcecc4480f07b54038](http://ac.els-cdn.com/S0140673607607168/1-s2.0-S0140673607607168-main.pdf?_tid=e3deb088-612b-11e4-b476-00000aab0f6c&acdnat=1414780366_6fb81405afb199dcecc4480f07b54038)>. Acesso em: 31 out. 2014.
- ATANUR, S. S. et. al. The genome sequence of the spontaneously hypertensive rat: Analysis and functional significance. **Genome Res**, v. 20, p. 791-803, 2010. Disponível em: <<http://genome.cshlp.org/content/20/6/791.full.pdf+html>>. Acesso em: 04 fev. 2014. <https://doi.org/10.1101/gr.103499.109>
- BAINES, C. P.; MOLKENTIN, J. D. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. **J Mol Cell Cardiol**, v. 38, p. 47-62, 2005. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez34.periodicos.capes.gov.br/journal/journal-of-molecular-and-cellular-cardiology/vol/38/issue/1>>. Acesso em: 15 jul 2018. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.11.004>
- BAKER, K. M.; BOOZ, G. W.; DOSTAL, D. E. Cardiac actions of angiotensin II: role of an intracardiac renin-angiotensin system. **Physiol.**, v. 54, p. 227-41, 1992. Disponível em: <<https://www-annualreviews-org.ez34.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.1146/annurev.ph.54.030192.001303>>. Acesso em: 18 jul 2018. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.54.030192.001303>
- BANZATTO, D. A.; KRONKA, S. N. Experimentação agrícola. 3 ed. Jaboticabal: Funep, 1995. 247 p.
- BARRETO FILHO, J. A. S. et al. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 9, p. 1660-6, 2003. Disponível em: <<http://atvb.ahajournals.org/content/23/9/1660.full.pdf+html>>. Acesso em: 30 jul. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000089471.61037.21>
- BARTLETT, M. S. Properties of sufficiency and statistical tests. Proceedings of the Royal Statistical Society A, [S. l.], v. 160, p. 268-282, 1937. <https://doi.org/10.1098/rspa.1937.0109>

BASSO, N. et al. Protective effect of long-term angiotensin II inhibition. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. H, p. 1351–8, 2007. Disponível em:<<http://ajpheart.physiology.org/content/293/3/H1351.full-text.pdf+html>>. Acesso em: 18 nov. 2010. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00393.2007>

BECK, A. et al. Diastolic function parameters are improved by the addition of simvastatin enalapril-based treatment in hypertensive individuals. **Atherosclerosis**, n. 222, p. 444-8, 2012. Disponível em:<<https://linkinghub-elsevier-com.ez34.periodicos.capes.gov.br/retrieve/pii/S002191501200216X>>. Acesso em: 23 out. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.030>

BELFAR. Belfar Ltda. Bula Renopril: maleato de nealpril. 2009. Disponível em:<<http://cdn-1.consultaremedios.com.br/bulas/novas/belfar%20RENOPRIL.pdf>>. Acesso em: 04 out 2014.

BENDEL, P.; EILAM, R. Quantitation of ventricular size in normal and spontaneously hypertensive rats by magnetic resonance imaging. **Brain Research**, v. 574, n. 1-2, p. 224-8, 1992. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000689939290820Y#>>. Acesso em: 16 jan. 2014. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90820-Y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90820-Y)

BIOLAB. BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda. Bula Vaslip®: sinvastatina. Disponível em:<<http://www.bifarma.com.br/BACKOFFICE/Uploads/Bula/7896241228142.PDF>>. Acesso em: 04 out 2014.

BOMFIM, A. S.; DE-LACERDA, C. A. M. Enalapril altera a formação da matriz colágena do miocárdio de ratos espontaneamente hipertensos. **Arq Bras Cardiol**, v. 81, n. 1, p. 64-8, 2003. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abc/v81n1/a06v81n1.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2010.

BORG, E.; VIBERG, A. Role of heating in non-invasive blood pressure measurements in rats. **Acta Physiol Scand.**, v. 108, n. 1, p. 73-5, 1980. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Role+of+heating+in+non-invasive+blood+pressure+measurements+in+rats>>. Acesso em: 22 dez. 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1980.tb06501.x>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão arterial sistêmica**: cadernos de atenção básica nº 15. Brasília: Ministério da Saúde, 2006, 53 p. Disponível em:<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_atencao\\_basica15.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_basica15.pdf)>. Acesso em: 22 dez. 2012.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. Rede de Atenção às Urgências. **Linha do cuidado do infarto agudo do miocárdio na rede de Atenção às Urgências/2011**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011, 64 p. Disponível em:<[http://www.sesa.pr.gov.br/arquivos/File/HOSPSUS/protocolo\\_sindrome\\_coronariAMS2011.pdf](http://www.sesa.pr.gov.br/arquivos/File/HOSPSUS/protocolo_sindrome_coronariAMS2011.pdf)>. Acesso: 24 set. 2012.

\_\_\_\_\_. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: Um Panorama da Saúde no Brasil, acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. 256 p. Disponível em:<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnad\\_panorama\\_saude\\_brasil.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnad_panorama_saude_brasil.pdf)>. Acesso em: 01 fev. 2014.

BRAUNWALD, E. et al. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. **American Heart Journal**, v. 121, n. 4, p. 1244-63, 1981. Disponível em:<[https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/000287039190694D/1-s2.0-000287039190694D-main.pdf?\\_tid=26d81d49-db8e-4111-9cdb-44a135864562&acdnat=1533520684\\_3e2ca3ef467e7f65d4b48a5e47181378](https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/000287039190694D/1-s2.0-000287039190694D-main.pdf?_tid=26d81d49-db8e-4111-9cdb-44a135864562&acdnat=1533520684_3e2ca3ef467e7f65d4b48a5e47181378)>. Acesso em: 07 mai 2018. [https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.suppl\\_4.IV-14](https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.suppl_4.IV-14)

BRAUNWALD, E.; BRISTOW, M. R. Congestive heart failure: fifty years of progress. **Circulation**.v.102, suppl 4, iv 14p, 2000. Disponível em:<<file:///C:/Users/Marcia/Downloads/lv-14.full.pdf>>. Acesso em: 11 jul 2018.

BREGAGNOLLO, E. A. et al. Efeitos da inibição prolongada da enzima de conversão da angiotensina sobre as características morfológicas funcionais da hipertrofia ventricular esquerda em ratos com sobrecarga pressórica persistente. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 3, p. 225-32, 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abc/v84n3/a06v84n3.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000300006>

BRUCKSCHLEGEL, G. et al. Blockade of the renin-angiotensin system in cardiac pressure-overload hypertrophy in rats. **Hypertension**, v. 25, n. 2, p. 250-9, 1995. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/content/25/2/250.long>>. Acesso em: 18 ago. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.2.250>

BULÁRIO ENALAPRIL. Genéricos Neo Química: maleato de enalapril, 10mg. Neo Química: Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda, Anápolis, GO, 2006. Disponível em:<<http://www.ultrafarma.com.br/media/pdf/00154278.pdf>>. Acesso em: 04 out 2014.

III CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL (CBHA). Hipertensão Arterial - Investigação Clínico Laboratorial e Decisão Terapêutica. Brasília – DF, 1998.

CHEN, Y. Q. et al. Simvastatin reverses cardiomyocyte hypertrophy via the upregulation of phosphatase and tensin homolog expression. **Exp Ther Med**, v. 10, n. 2, p. 797-803, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez34.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/pmid/26622396/>>. Acesso em: 24 out. 2017. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2550>

CHENG, W. H. et al. Simvastatin induces a central hypotensive effect via Ras-mediated signalling to cause eNOS up-regulation. **British Journal of**

**Pharmacology**, v. 170, n. 4, p. 847–858, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799598/>>. Acesso em: 23 out. 2017. <https://doi.org/10.1111/bph.12317>

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATORS. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. **Lancet**, v. 366, n. 9493, p. 1267–78, 2005. Disponível em:<[http://ac.els-cdn.com/S0140673605673941/1-s2.0-S0140673605673941-main.pdf?\\_tid=8729df4-6133-11e4-b0cf-00000aab0f6c&acdnat=1414783646\\_325745406d2f31efcddd426ba0599a20](http://ac.els-cdn.com/S0140673605673941/1-s2.0-S0140673605673941-main.pdf?_tid=8729df4-6133-11e4-b0cf-00000aab0f6c&acdnat=1414783646_325745406d2f31efcddd426ba0599a20)>. Acesso em: 31 out. 2014.

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Study Group. **N Engl J Med**, v. 316, n. 23, p. 1429-35, 1987. Disponível em:<<http://columbiamedicine.org/education/r/Cardiology/CHF/ACE-I%20and%20ARB/CONSENSUS.pdf>>. Acesso em: 16 nov. 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>

CREAGER, M. A. et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. **J Clin Invest**, v. 86, n. 1, p. 228-234, 1990. Disponível em:<<file:///C:/Users/Marcia/Desktop/ARTIGO%20ABC/Disserta%C3%A7%C3%A3o/CREAGER%20et.%20al.,%201990.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2014. <https://doi.org/10.1172/JCI114688>

DE-ANDRADE, C. D. Frases: **O desperdício da vida**. [1902-1987]. Disponível em:<<http://drummond-andrade.tumblr.com/>>. Acesso em: 07 set. 2013.

DUNCAN B. B. et al. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. p. 117-134. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap\\_5\\_saude\\_brasil\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_saude_brasil_2010.pdf)>. Acesso: 24 set. 2012.

DZAU, V.; BRAUNWALD, E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. **Am Heart J**, v. 121, n. 4, pt 1, p. 1244-63, 1991. Disponível em:<[https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/000287039190694D/1-s2.0-000287039190694D-main.pdf?\\_tid=26d81d49-db8e-4111-9cdb-44a135864562&acdnat=1533520684\\_3e2ca3ef467e7f65d4b48a5e47181378](https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/000287039190694D/1-s2.0-000287039190694D-main.pdf?_tid=26d81d49-db8e-4111-9cdb-44a135864562&acdnat=1533520684_3e2ca3ef467e7f65d4b48a5e47181378)>. Acesso em: 01 ago 2018.

DZAU, V. J. Autocrine and Paracrine Mechanisms in the Pathophysiology of Heart Failure. **Am J Cardiology**, v. 70, n. 10, p. 4C-11C, 1992. Disponível



em:<[https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/0002914992913525/1-s2.0-0002914992913525-main.pdf?\\_tid=519ad4de-6fd2-4933-b39c-37a15a9e8129&acdnat=1533521271\\_60a3cb8cd88647bcfbfdb0ea648225ed](https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/0002914992913525/1-s2.0-0002914992913525-main.pdf?_tid=519ad4de-6fd2-4933-b39c-37a15a9e8129&acdnat=1533521271_60a3cb8cd88647bcfbfdb0ea648225ed)>.  
Acesso em: 18 jul 2018.

DURBIN, J.; WATSON, G. S. Testing for Serial Correlation in Least Squares Regression, I. **Biometrika**, London, v. 37, p. 409-428, 1950.  
<https://doi.org/10.1093/biomet/37.3-4.409>

EBATA, H.; NATSUME, T.; MITSUHASHI, T.; YAGINUMA, T. Reduced calcium sensitivity of dihydropyridine binding to calcium channels in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens**, v. 17, p. 234-41, 1991. Disponível em:<<http://hyper.ahajournals.org/content/hypertensionaha/17/2/234.full.pdf>>.  
Acesso em: 25 abr 2018. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.17.2.234>

EUROPEAN SOCIETY. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. **Eur Heart J**, v. 37, n. 29, p. 2315-381, 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez34.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC4986030/pdf/ehw106.pdf>>.  
Acesso em: 18 fev. 2018.

FDA: U.S. Food and Drugs Administration. Orange Book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, enalapril maleate, 10 mg, approval date in 24 dec. 1985. Disponível em:  
<[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl\\_No=018998&TABLE1=OB\\_Rx](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=018998&TABLE1=OB_Rx)>. Acesso em: 04 out. 2014

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. FDA approved drug products. Drug details: simvastatin, 10mg, approval date in 23 dec. 1991. Disponível em:<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>>. Acesso em: 28 out. 2014.

FARZAN-JUNIOR, R.; SILVA, V. J. D.; SALGADO, F. C. Modelos de hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, p. 19-29, 2001. Disponível em:<[https://www.researchgate.net/profile/Valdo\\_Silva/publication/216146548\\_Modelos\\_de\\_Hipertensao\\_Arterial/links/0deec52c48dbfc5f6e000000/Modelos-de-Hipertensao-Arterial.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Valdo_Silva/publication/216146548_Modelos_de_Hipertensao_Arterial/links/0deec52c48dbfc5f6e000000/Modelos-de-Hipertensao-Arterial.pdf)>. Acesso em: 04 fev. 2014.

FERNANDES, M. L. M. P, et al. Efeitos da espironolactona sobre as alterações miocárdicas induzidas pelo Hormônio tireoideano em ratos. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 6, p. 398-402, 2007. Disponível em:<[http://www.scielo.br/pdf/abc/v89n6/en\\_07.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v89n6/en_07.pdf)>. Acesso em: 13 out. 2013.  
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001800008>

FLISER, D. et al. Effects of acute ACE inhibition on pulsation rennin and aldosterone secretion and their synchrony. **Hypertension**, v.32, n.5, p. 929-934, 1998. Disponível em: <<file:///C:/Users/Marcia/Downloads/929.full.pdf>>. Acesso em: 15 jul 2018. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.5.929>

FOODY, J. M. et. al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 3, p. 421-30, 2006. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez69.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC2797316/pdf/nihms155299.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2014. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00635.x>

FRANCHINI, K. G. Hipertrofia Cardíaca: mecanismo moleculares. **Rev. Bras. Hipertens**, v. 8, n. 1, p.125-142, 2001. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/014.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2014

FREITAS, F. et al. Acute simvastatin treatment restores cerebral functional capillary density and attenuates angiotensin II-induced microcirculatory changes in a model of primary hypertension. **Microcirculation**, v. 24, n., p. , 2017. Disponível em:<<http://onlinelibrary-wiley-com.ez34.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/micc.12416/epdf>>. Acesso em: 20 ou. 2017. <https://doi.org/10.1111/micc.12416>

FROHLICH, E. D. Is the spontaneously hypertension rat a model for human hypertension? **J. Hypertension**, v.4, s. 3, p.15-19, 1986.

GEISTERFER, A. A.; PEACH, M. J.; OWENS, G.K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. **Circ Res**, v. 62, n. 4, p. 749-56, 1988. Disponível em:<<http://circres.ahajournals.org/content/62/4/749.long>>. Acesso em: 15 out. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.RES.62.4.749>

GERBERDING, J. In: MACKAY, J.; MENSAH, G.A. **The Atlas of Heart Disease and Stroke**. Geneva: WHO, Marketing & Dissemination, 2004. 112 p. Disponível em:<>. Acesso em: 10 jan. 2014.

GIESTAS, A.; PALMA, I.; RAMOS, M. H. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica. **Acta Med Port**, v. 23, n. 4, p. 677-688, 2010. Disponível em:<<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/687/365>>. Acesso em: 15 out 2004.

GILL, T. R. et al. 1989. The rat as an experimental animal. **Science**, v. 245, p. 269–276. 1989. Disponível em:<<http://science-sciencemag-org.ez34.periodicos.capes.gov.br/content/sci/245/4915/269.full.pdf>>. Acesso em: 24 abr 2018. <https://doi.org/10.1126/science.2665079>

GIRARDI, J. M.; RAPOSO, N. R. B.; COUTO, A. A. Efeito anti-hipertensivo das estatinas. **HU Revista**, v. 36, n. 2, p. 153-60, 2010. Disponível em:<<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-567195>>. Acesso em: 16 nov. 2010.

GOLOMB, B. A. et al. Reduction in blood pressure with statins; results from the UCSD statin study, a randomized trial. **Arch Intern Med**, v. 198, n. 7, p. 721-7, 2008. Disponível em:<<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=414137>>. Acesso em: 22 nov. 2010. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.721>

Guidelines Made Simple – 2017. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Selection of Tables and Figures. **J Am Coll Cardiol.**, 28 p., 2017. Disponível em:<[http://www.Guidelines\\_Made\\_Simple\\_2017\\_HBP%20\(1\).pdf](http://www.Guidelines_Made_Simple_2017_HBP%20(1).pdf)>. Acesso em: 27 fev. 2018.

HERNÁNDEZ-PERERA et al. Effects of the 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Atorvastatin and Simvastatin, on the Expression of Endothelin-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Endothelial Cells. **J. Clin. Invest.** v. 101, n. 12, p. 2711–9, 1998. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508862/pdf/1012711.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2012. <https://doi.org/10.1172/JCI1500>

HOFFMAN, W. F. Et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors.4. side chain ester derivatives of mevinolin. **J. Med. Chem.**, v. 29, n. 5, p. 849– 852, 1986. Disponível em:<<http://pubs-acscdn.ez69.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.1021/jm00155a040>>. Acesso em: 03 nov. 2014. <https://doi.org/10.1021/jm00155a040>

IWAI, N. et al. *DD* genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. **Circulation**, v. 90, n. 6, p. 2622-8, 1994. Disponível em:<<http://circ.ahajournals.org/content/90/6/2622.long>>. Acesso em: 15 out. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.6.2622>

JACOB, H. J. Functional Genomics and Rat Models. **Genome Res.**, v. 9, p. 1013-1016, 1999. Disponível em:<<http://genome.cshlp.org/content/9/11/1013.full.pdf+html>>. Acesso em: 11 fev. 2014. <https://doi.org/10.1101/gr.9.11.1013>

JEUNEMAITRE, X. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. **Cell**, v. 71, n. 1, p. 169-80, 1992. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com/e69.periodicos.capes.gov.br/009286749290275H/1-s2.0-009286749290275H-main.pdf?\\_tid=a734b4ea-53e1-11e4-9942-00000aab0f27&acdnat=1413319116\\_12c3388da190d9e3820bfc0fcb24b5ca](http://ac.els-cdn.com/e69.periodicos.capes.gov.br/009286749290275H/1-s2.0-009286749290275H-main.pdf?_tid=a734b4ea-53e1-11e4-9942-00000aab0f27&acdnat=1413319116_12c3388da190d9e3820bfc0fcb24b5ca)>. Acesso em: 14 out. 2014.

KANNEL, W. B.;D'AGOSTINO, R. B.;COOB, J. L. Effect of weight on cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**, v. 63, n. 3, p. 419S-422S, 1996. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615332>>. Acesso em: 13 abr. 2018. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.3.419>

KISHI, T. et al. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive

rats. **J Hypertens**, v. 21, n. 2, p. 379–386, 2003. Disponível em:  
<<http://ovidsp.txovid.ez34.periodicos.capes.gov.br/sp-3.27.0b/ovidweb.cgi>>.  
Acesso em: 23 OUT. 2017. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.3.419>

\_\_\_\_\_. Atorvastatin Reduces Oxidative Stress in the Rostral Ventrolateral Medulla of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. **Clinical Experimental Hypertension**, v. 30, n. 1, p. 3-11, 2008. Disponível em:  
<<http://web.b-ebshost-com.ez34.periodicos.capes.gov>>. Acesso em: 23 OUT. 2017. <https://doi.org/10.1080/10641960701813429>

KOH, K. K.; QUON, M. J.; WALCLAWIW, M. A. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? **Atherosclerosis**, v. 1, n. 196, p. 1-8, 2008. Disponível em:<Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension?>. Acesso em: 22 nov. 2010.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.006>

KOHA, K. K.; QUONB, M. J.; WACLAWIWC, M. A. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? **Atherosclerosis**, v. 196, n.1, p. 1-8, 2008.  
Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742669/pdf/nihms-137044.pdf>>.  
Acesso em: 23 OUT. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.006>

KOJIMA, M. et al. Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induces regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signaling pathway of stretchmediated cardiomyocyte hypertrophy in vitro. **Circulation**, v. 89, n. 5, p. 2204-11, 1994. Disponível em:  
<<https://circ.ahajournals.org/content/89/5/2204.full.pdf+html>>. Acesso em: 18 ago. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.2204>

KOMASTSU, T. et al. Long-term efficacy of upstream therapy using IECA and statin in combination with antiarrhythmic agents for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. **Int Heart J**, v. 50, n. 4, p. 465-76, 2009. Disponível em:<[https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/50/4/50\\_4\\_465/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/50/4/50_4_465/_pdf)>. Acesso em: 18 nov. 2010. <https://doi.org/10.1536/ihj.50.465>

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

KUBOTA, Y. et al. Evaluation of Blood Pressure Measured by Tail-Cuff Methods (without Heating) in Spontaneously Hypertensive Rats. **Biol. Pharm. Bull**, v. 29, n. 8, p. 1756-1758, 2006. Disponível em:<[https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/29/8/29\\_8\\_1756/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/29/8/29_8_1756/_pdf/-char/en)>.  
Acesso em: 22 set. 2012. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1756>

LIAO, J. K. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n. 3, p. 285-288, 2002. Disponível em:  
<<https://www-ncbi-nlm-nih.gov.ez34.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC151100/pdf/JCI0216421.pdf>>.  
Acesso em: 23 out. 2017. <https://doi.org/10.1172/JCI200216421>

LENDINGHAM, J. M.; LAVERTY, R. Effect of simvastatin given alone and in combination with valsartan or enalapril on blood pressure and the structure of mesenteric resistance arteries And the basilar artery in the genetically hypertensive rat model. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 11, n.32, p. 76-85, 2005. Disponível em:<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.2004.04162.x/pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2004.04162.x>

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903-13, 2002. Disponível em:<[https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/S0140673602119118/1-s2.0-S0140673602119118-main.pdf?\\_tid=1b44f36a-851c-4690-893e-58e53ae50b4f&acdnat=1533562383\\_51a697350a3c7be681192493776a71d9](https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/S0140673602119118/1-s2.0-S0140673602119118-main.pdf?_tid=1b44f36a-851c-4690-893e-58e53ae50b4f&acdnat=1533562383_51a697350a3c7be681192493776a71d9)>. Acesso em: 17 abr 2018.

LILLIEFORS, H. On the Kolmogorov–Smirnov test for normality with mean and variance unknown. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v. 62. p. 399–402, 1967. <https://doi.org/10.1080/01621459.1967.10482916>

LIM, H. J.; KOH, Y. Y.; LIM, D. Y. Comparison of Inhibitory effects between enalapril and losartan on adrenal catecholamine secretion. **J Korean Soc Hypertens**, v. 20, n. 2, p. 51-67, 2014. Acesso em: 01 ago. 2018. <https://doi.org/10.5646/jksh.2014.20.2.51>

LORELL, B. H.; CARABELLO, B. A. Left Ventricular Hypertrophy: Pathogenesis, Detection, and Prognosis. **Circulation: Journal of the American Heart Association**, v. 102, n. 4, p. 470-9, 2000. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.4.470>

LU, J. et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats. **Cell Physiol Biochem**, v. 39, n. 1, p. 47-60, 2016. Disponível em:<<https://www.karger.com.ez34.periodicos.capes.gov.br/?DOI=10.1159/000445604>>. Acesso em: 20 out. 2017. <https://doi.org/10.1159/000445604>

MACKAY, J.; MENSAH, G. A. **The Atlas of Heart Disease and Stroke**. Switzerland, Geneva: WHO, 2004. 112 p. [versão eletrônica]. Disponível em:<[https://books.google.com.br/books?id=JagK-qIWaZoC&pg=PA15&lpq=PA15&dq=MACKAY;+MENSAH,+2004&source=bl&ots=2mVTeSJUSr&sig=NALaVt\\_9ZqJjoNNFE64\\_i3Cgwl&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjV-dW24L\\_aAhVMhpAKHal8Bp4Q6AEIPjAC#v=onepage&q=MACKAY%3B%20MENSAH%2C%202004&f=false](https://books.google.com.br/books?id=JagK-qIWaZoC&pg=PA15&lpq=PA15&dq=MACKAY;+MENSAH,+2004&source=bl&ots=2mVTeSJUSr&sig=NALaVt_9ZqJjoNNFE64_i3Cgwl&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjV-dW24L_aAhVMhpAKHal8Bp4Q6AEIPjAC#v=onepage&q=MACKAY%3B%20MENSAH%2C%202004&f=false)>. Acesso em: 16 abr. 2018.

McTAGGART, S. J. Isoprenylated proteins. **Cell Mol Life Sci**, v. 63, n. 3, p. 255–267, 2006. Disponível em: <<https://link-springer-com.ez34.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007%2Fs00018-005-5298-6.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5298-6>



MALACHIAS, M.V.B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, Supl. 3, p.1-83, 2016. Disponível em: <[http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05\\_HIPERTENSAO\\_ARTERIA L.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIA_L.pdf)>. Acesso em: 14 jan. 2018.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **J. Hypertension**, v. 31, n. 7, p. 1231-1387, 2013. Disponível em: <<http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf>>. Acesso em: 31 jan. 2014.

MARTE, A. P.; SANTOS, R. D. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v.14, n. 4, p. 252-257, 2007. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-4/09-fisiopatologicas.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2014.

MATSUDA, T. et al. Simvastatin inhibits catecholamine secretion and synthesis induced by acetylcholine via blocking Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> influx in bovine adrenal medullary cells. **JPET**, v. 327, n. 1, p. 130–136, 2008. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/jpet/327/1/130.full.pdf>>. Acesso em: 01 ago 2018. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.139659>

MODESTI, P. A. et al. Early sequence of cardiac adaptations and growth factor formation in pressure- and volume-overload hypertrophy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 279, p. H976-85, 2000. Acesso em: 15 jul 2018. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.3.H976>

\_\_\_\_\_. Release of preformed Ang II from myocytes mediates angiotensin and ET-1 gene overexpression *in vivo* via AT1 receptor. **J Mol Cell Cardiol**, v. 34, 1491–500, 2002. Acesso em: 15 jul 2018. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2095>

MORAIS, A. R. Estatística Experimental: uma introdução aos delineamentos e análise de experimento. Lavras: Ed. UFLA, 2001. 197 p.

MOREIRA, E. D. et al. Effect of simvastatin in the autonomic system is dependent on the increased gain/sensitivity of the baroreceptors. **Physiol Rep**, v. 1, n. 3, p. e00045/1-9, 2013. Acesso em: 24 out. 2017. <https://doi.org/10.1002/phy2.45>

MORETTIN, L. G. Estatística Básica: probabilidade e inferência: volume único. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2009. 376 p.

MORGAN, H. E.; BAKER, K. M. Cardiac hypertrophy: mechanical, neural and endocrine dependence. **Circulation**, v. 83, n. 1, p. 13-25, 1991. Disponível em: <<http://link-periodicos-capes-gov-br.ez34.periodicos.capes.gov.br/>>. Acesso em: 17 jul 2018. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.1.13>

MOZAFFARIAN, D. et al. The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association (AHA).

**Circulation**, v. 131, p. 434–441, 2015. Disponível em:<<http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/early/2013/12/18/01.cir.0000441139.02102.80.full.pdf?papetoc>>. Acesso em: 17 abr 2018.

NAFTILAN, A. J. et al. A lack of genetic linkage of renin gene restriction fragment length polymorphisms with human hypertension. **Hypertension**, v. 14, n. 6, p. 614-8, 1989. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/content/14/6/614.long>>. Acesso em: 14 out. 2014. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.14.6.614>

NASCENTE, F. M. N. et al. Hipertensão Arterial e sua Correlação com alguns Fatores de Risco em Cidade Brasileira de Pequeno Porte. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 4, p. 502-9, 2010. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abc/2010nahead/aop10910.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000113>

NOBRE, M. D. P. et al. Ação local do alendronato sódico na reparação óssea de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 4, p. 261-268, 2008. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2008000400005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000400005&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 fev. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000400005>

OPIE, L. H. et al. Controversies in ventricular remodeling. **Lancet**, v. 367, n. 9507, p.356-367, 2006. Disponível em:<[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(06\)68074-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(06)68074-4.pdf)>. Acesso em: 11 jul 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68074-4)

OHSUMI, Y. Molecular dissection of autophagy – intracellular recycling system. **Journal of Neurochemistry**, v. 134, s. 1, p. 1-5, 2015. Disponível em:<[file:///C:/Users/Marcia/Downloads/2015-Journal\\_of\\_Neurochemistry%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Marcia/Downloads/2015-Journal_of_Neurochemistry%20(1).pdf)>. Acesso em: 16 jul. 2018

OKAMOTO, K; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japan Circ.J**, v. 27, n. 3, p. 282-293, 1963. Disponível em:<[https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj1960/27/3/27\\_3\\_282/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj1960/27/3/27_3_282/_pdf)>. Acesso em: 13 out. 2013. <https://doi.org/10.1253/jcj.27.282>

OLTMAN, C. L. et al. Attenuation of Vascular/Neural Dysfunction in Zucker Rats Treated With Enalapril or Rosuvastatin. **Obesity**, n. 16, v. 1, p. 82–89, 2007. Disponível em:<<https://onlinelibrary-wiley.ez34.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1038/oby.2007.19>>. Acesso em: 21 out. 2013.

PFEFFER, J. M.; FISCHER, T. A.; PFEFFER, M. A. Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. **Annu Rev Physiol**, v. 57, n. 1, p. 805-26, 1995. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.ph.57.030195.004105>>. Acesso em: 18 ago. 2014.

PIMENTEL-GOMES, F. Curso de estatística experimental. 14. ed. Piracicaba: Nobel, 2000. 467 p.

PRODUCT INFORMATION: ZOCOR(R) oral tablets, simvastatin oral tablets. Merck & CO., Inc. (Per manufacturer), Whitehouse Station, NJ, 1999-2014.

Disponível

em:<[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zocor/zocor\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zocor/zocor_pi.pdf)>. Acesso em: 28 out 2014.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, 829 p.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: a language and environment for statistical computing. R Vienna, Áustria: Foundation for Statistical Computing. 2010.

Disponível em: <<http://www.R-project.org>>. Acesso em: 10 jan. 2012.

RICHER, C. et al. Additive Effects of Enalapril and Losartan in (mREN-2)27 Transgenic Rats. **Hypertension**, v. 31, n. 2, p. 692-8, 1998. Disponível em:<<http://hyper.ahajournals.org/content/31/2/692.long>>. Acesso em: 19 nov. 2010.

Rapsomaniki, E. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. **Lancet**, v. 383, n. 9932, p.1899-1911, 2014. Disponível em:<[https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/S0140673614606851/1-s2.0-S0140673614606851-main.pdf?\\_tid=181c5c63-6f39-48a8-bd43-cd8c83e977e1&acdnat=1533562934\\_9d81f9dff32a5a03c55eea2103e4c4a1](https://ac-els-cdn.ez34.periodicos.capes.gov.br/S0140673614606851/1-s2.0-S0140673614606851-main.pdf?_tid=181c5c63-6f39-48a8-bd43-cd8c83e977e1&acdnat=1533562934_9d81f9dff32a5a03c55eea2103e4c4a1)>. Acesso em: 17 abr. 2018.

SADOSHIMA, K.; XU, Y.; SLAYTER, H. S.; IZUMO, S. Autocrine release of angiotensin-II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro of cardiac myocytes in vitro. **Cell**, v. 75, p. 977-84, 1993. Acesso em: 15 jul 2018.

SAMESINA, N; AMADEO, C. Hipertrofia ventricular esquerda. **Rev. Bras. Hipertens.** v. 8, n. 3, p.316-320, 2001. Disponível

em:<<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-3/hipertrofia.pdf>>. Acesso em: 14 abr 2018.

SARAN, R. et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **Am J Kidney Dis**, v. 66, n. 1, sup. 1, p. S1-S305, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez34.periodicos.capes.gov.br/journal/american-journal-of-kidney-diseases/vol/66/issue/1/suppl/S1>>. Acesso em: 17 abr 2018.

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, 2010; v. 95, n.1, supl.1, p. 1-51. Disponível em:<[http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_ERRATA.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_ERRATA.pdf)>. Acesso em: 16 out. 2011.

SCHIMIDT, H. H. H. W. et al. Enzymatic formation of nitrogen oxides from L-arginine in bovine brain cytosol. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 165, n. 1, p. 284-91, 1989. Disponível



em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X8991067X#>>.  
Acesso em: 22 set. 2012.

SEVER, P. S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v. 361, n. 9364, p. 1149-58, 2003. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603129480#>>.  
Acesso em: 22 nov. 2010.

SIMKO, F. Statins: a perspective for left ventricular hypertrophy treatment. **Eur J Clin Invest**, v. 37, n. 9, p. 681–91, 2007. Disponível em:<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2007.01837.x/pdf>>.  
Acesso em: 24 set. 2012.

SCHORK, N. J. et al. A biometrical genome search in rats reveals the multigenic basis of blood pressure variation. **Genome Res**, v. 5, n. 2, p. 164-172, 1995. Disponível em:<<http://genome.cshlp.org/content/5/2/164.full.pdf+html>>. Acesso em: 4 fev. 2014.

SCHUNKERT, H. et al. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy: effect on coronary resistance, contractility, and relaxation. **J Clin Invest**, v. 86, n. 6, p. 1913-20, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329826/pdf/jcinvest00486-0159.pdf>>. Acesso em: 18 ago. 2014.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Análise do impacto das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, n.109, v.1, p. 9-46 , 2017. Disponível em:<[http://www.scielo.br/pdf/abc/v109n1/pt\\_0066-782X-abc-20170068.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v109n1/pt_0066-782X-abc-20170068.pdf)>.  
Acesso em: 26 fev 2017.

SOUBRIER, F. et al. Similar frequencies of renin gene restriction fragment length polymorphisms in hypertensive and normotensive subjects. **Hypertension**, v. 16, n. 6, p. 712-7, 1990. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/content/16/6/712.full.pdf+html>>. Acesso em: 14 out. 2014.

SPÓSITO, A. C. et.al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statin (Lovastatin or Provastatin) in hipercholesterolemia patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (Enalapril or Lisinopril). **Am J Cardiol**, v. 83, n. 10, p. 1497-9, 1999. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914999001320>>.  
Acesso em: 22 set. 2012.

STEEN, R. G. et al. A High-Density Integrated Genetic Linkage and Radiation Hybrid Map of the Laboratory Rat. **Genome Res.**, n. 9, p. 1-8, 1999. Disponível

em: <<http://genome.cshlp.org/content/9/8/793.full.pdf+html>>. Acesso em: 4 fev. 2014.

SUGDEN, P. H. Mechanotransduction in cardiomyocyte hypertrophy. **Circulation**, v. 103, p. 1375-77, 2001. Acesso em: 15 jul 2018.

SUSIC, D. et al. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. **J Am Coll Cardiol.**, v. 42, n. 6, p. 1091-7, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109703009264>>. Acesso em: 07 dez. 2011.

SUZUKI, J. et al. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. **Circ Res**, v. 73, n. 3, p. 439-47, 1993. Disponível em: <<http://circres.ahajournals.org/content/73/3/439.full.pdf+html>>. Acesso em: 18 ago. 2014.

TABACOVA, S. A.; KIMMEL, C. A. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity: a review. **Reproductive Toxicology**, v. 15, n. 5, p. 467-78, 2001. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com.ez69.periodicos.capes.gov.br/S0890623801001617/1-s2.0-S0890623801001617-main.pdf?\\_tid=f71146a4-6449-11e4-9860-00000aacb35e&acdnat=1415123136\\_c66237c04c5e96b00ab25698f6baa82d](http://ac.els-cdn.com.ez69.periodicos.capes.gov.br/S0890623801001617/1-s2.0-S0890623801001617-main.pdf?_tid=f71146a4-6449-11e4-9860-00000aacb35e&acdnat=1415123136_c66237c04c5e96b00ab25698f6baa82d)>. Acesso em: 04 nov. 2014.

TAKAYAMA N. et al. **Hypertension Research**, v. 34, n. 3, p. 341-347, 2011. Disponível em: <<https://www.nature.com/hr/journal/v34/n3/pdf/hr2010229a.pdf>>. Acesso em: 31 jan. 2017.

TAKEMOTO, M. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. **J. Clin. Invest**, v. 108, n. 10, p. 1429-37, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC209420/>>. Acesso em: 24 set. 2012.

TAVARES, A. Polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 3, p. 237-42, 2000. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/008.pdf>>. Acesso em: 14 out. 2014.

TERZOLI, L. et al. Lowering of Elevated Ambulatory Blood Pressure by HMG-CoA Reductase Inhibitors. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 46, n. 3, p. 310-5, 2005. Disponível em: <[ovidsp.tx.ovid.ez34.periodicos.capes.gov.br](http://ovidsp.tx.ovid.ez34.periodicos.capes.gov.br)>. Acesso em: 22 out. 2013.

TOBERT, J. A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. **Drug Discovery**, v. 2, n. 7, p. 517-526, 2003. Disponível em: <[http://capes-mplplus.ez69.periodicos.capes.gov.br/primeiro\\_library/libweb/action/search.do?cs=frb&ct=frb&frbg=5488772577663900219&fctN=facet\\_frbrgroupid&fctV=54887725776](http://capes-mplplus.ez69.periodicos.capes.gov.br/primeiro_library/libweb/action/search.do?cs=frb&ct=frb&frbg=5488772577663900219&fctN=facet_frbrgroupid&fctV=54887725776)>

63900219&doc=TN\_nature\_a10.1038%2fnrd1112&lastPag=&lastPagIndx=1&rfnGrp=frbr&dscnt=0&frbg=&scp.scps=primo\_central\_multiple\_fe&tab=default\_tab&dstmp=1415045875720&srt=rank&ct=search&mode=Basic&&dum=true&indx=1&vl%28freeText0%29=Lovastatin%20and%20beyond%3A%20the%20history%20of%20the%20HMG-CoA%20reductase%20inhibitors.&fn=search&vid=CAPES>. Acesso em: 03 nov. 2014.

TOUYZ, R. M. et. al. Role of Extracellular Signal-Regulated Kinases in Angiotensin II Stimulated Contraction of Smooth Muscle Cells From Human Resistance Arteries. **Circ**, v. 99, n. 5, p. 392-399, 1999. Disponível em:<<http://circ.ahajournals.org/content/99/3/392.full.pdf+html>>. Acesso em: 03 jun. 2014.

TOUYZ, R. M. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. **Exp Physiol**, v. 90, n. 4, p 449-55, 2005. Disponível em:<<http://ep.physoc.org/content/90/4/449.full.pdf+html>>. Acesso em: 12 jul. 2014.

TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of Genetic (Spontaneous) Hypertension. **Circ Res**, v. 48, n. 3, p. 309-19, 1981. Disponível em:<<http://circres.ahajournals.org/content/48/3/309.full.pdf+html>>. Acesso em: 09 out. 2014.

TURNER, N. A. et al. Simvastatin inhibits TNF $\alpha$ -induced invasion of human cardiac myofibroblasts via both MMP-9-dependent and -independent mechanisms. **J Mol Cell Cardiol**, v. 43, n. 2, p. 168-76, 2007. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282807010450>>. Acesso em: 22 set. 2012.

VAN-AELST, L.; D'SOUZA-SCHOREY, C. Rho GTPases and signaling networks. **Genes Dev**, n. 11, p. 2295-2322, 1997. Disponível em:<<http://genesdev.cshlp.org/content/11/18/2295.full.pdf+html>>. Acesso em: 158 abr. 2018.

VAUGHAN C. J.; MURPHY, M. B.; BUCKLEY, B. M. Statins do more than just lower cholesterol. **Lancet**, v. 348; n. 9034, p. 1079-82, 1996. Disponível em:<[http://ac.els-cdn.com/S0140673607605194/1-s2.0-S0140673607605194-main.pdf?\\_tid=5281ba4c-7f1b-11e3-bc57-00000aab0f6c&acdnat=1389924287\\_24456234ed983bf970d3e166497d7eb2](http://ac.els-cdn.com/S0140673607605194/1-s2.0-S0140673607605194-main.pdf?_tid=5281ba4c-7f1b-11e3-bc57-00000aab0f6c&acdnat=1389924287_24456234ed983bf970d3e166497d7eb2)>. Acesso em: 22 set. 2012.

VERDONCK, F. et al. Intracellular Na<sup>+</sup> and altered Na<sup>+</sup> transport mechanisms in cardiac hypertrophy and failure. **J Mol Cell Cardiol**, v. 35, n. 1, p. 5-25, 2003. Disponível em:<[https://ac.els-cdn.com/S0022282802002808/1-s2.0-S0022282802002808-main.pdf?\\_tid=5e688216-1506-11e8-bf32-00000aacb360&acdnat=1518997954\\_ff3bd460cc17476aea0f923e6eedcea6](https://ac.els-cdn.com/S0022282802002808/1-s2.0-S0022282802002808-main.pdf?_tid=5e688216-1506-11e8-bf32-00000aacb360&acdnat=1518997954_ff3bd460cc17476aea0f923e6eedcea6)>. Acesso em: 18 fev. 2018.

WALKER, W. G. et. al. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574

ambulatory subjects. **Hypertension**, v.1, n. 3, p. 287-91, 1979. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/content/1/3/287.long>>. Acesso em: 14 out. 2014.

WASSMANN, S. et al. HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Endothelial Dysfunction in Normocholesterolemic Hypertension via Reduced Production of Reactive Oxygen Species. **Hypertension: Journal of the American Heart Association**, v. 37, n. 6, p. 1450-7, 2001. Disponível em:<<http://hyper.ahajournals.org/content/37/6/1450.long>>. Acesso em: 22 set. 2012.

WHELTON P. K., et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, 2017. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 70, n. 17, p. S0735-1097, 2017. Disponível em:<<http://www.onlinejacc.org/content/accj/early/2017/11/04/j.jacc.2017.11.006.full.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2018.

WHO - World Health Organization. Health statistics and health information systems. **Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030: cardiovascular diseases in World and Americas Regions**. WHO, 2014. Disponível em:<[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html)>. Acesso em: 02 fev. 2014.

WHO - World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases, 2013 and 2020. WHO, 2017. Disponível em:<[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1)>. Acesso em: 27 fev. 2017.

WILLEY, J. Z. et al. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study. **J Am Heart Assoc**, v. 3, p. e001106, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez34.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC4323833/pdf/jah3-3-e001106.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2018.

YANG, L. E.; LEONG, P. K. K. McDONOUGH, A. A. Reducing blood pressure in SHR with enalapril provokes redistribution of NHE3, NaPi2, and NCC and decreases NaPi2 and ACE abundance. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 293, n. 4, p.1197–208, 2007. Disponível em:<<http://ajprenal.physiology.org/content/293/4/F1197>>. Acesso em: 19 set. 2010.

YAMORI, Y. Animal models for hypertension. **Nippon Rinsho**, v. 42, p. 258-70, 1984.

YAO L. et al. Effects of atorvastatin on calciumregulating proteins: a possible mechanism to repair cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive rats. **Basic Res Cardiol**, v. 104, n. 3, p. 258–68, 2009. Disponível em:<<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00395-008-0751-y>>. Acesso em: 22 set. 2012.

ZHAO, J.; ZHAI, B.; GYGI, S. P.; GOLDBERG, A. L. mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 112, n. 52, p. 15790-15797, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pmc/articles/PMC4703015/pdf/pnas.201521919.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703015/pdf/pnas.201521919.pdf)>. Acesso em: 01 ago. 2018.

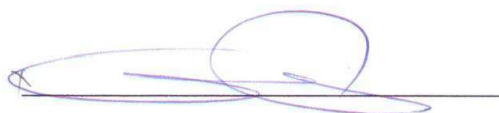
## ANEXO

### Anexo 1 – Termo de responsabilidade da equipe executora

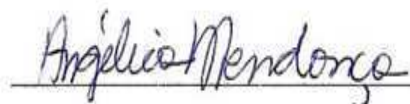
Declaramos que:

- Temos conhecimento e atestamos o cumprimento das NORMAS ÉTICAS adotadas pelo CEUA/UFU.
- Temos conhecimento e atestamos o cumprimento das Normas administrativas internas à UFU (Resolução 2004) no que tange à utilização de recursos orçamentários e extra-orçamentários, e recebimento de qualquer vantagem financeira ou material com o presente Protocolo;
- O presente projeto contribui para a área de conhecimento proposta e é relevante para a saúde animal e humana.
- O executor e a equipe executora do presente projeto foram treinados adequadamente e estão aptos para desenvolver os procedimentos aqui descritos.
- Estamos cientes da necessidade de apresentar um novo formulário sempre que ocorra alteração significativa nos procedimentos experimentais aqui descritos.
- Tudo que está descrito nesse formulário é a absoluta expressão da verdade. Estamos cientes que o não cumprimento das condições aqui especificadas é de nossa total responsabilidade e que estaremos sujeito às punições previstas na legislação em vigor.
- Nos responsabilizamos na conclusão da pesquisa enviar ao CEUA cópia do resumo do trabalho bem como comentário escrito sobre a condução do projeto.

22/07/2011



Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Elmiro Santos Resende  
Pesquisador principal-Orientador



Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira  
Mendonça  
Pesquisador 1 - Co-orientadora



Farmacêutica Márcia Rejane Sordi Bortolini  
Pesquisador 2 – Mestranda Ciências da Saúde FAMED/UFU

11-08-11



Universidade Federal de Uberlândia  
Faculdade de Medicina  
Diretor da Faculdade de Medicina  
Portaria R nº 074/09

Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Ben Hur Braga Taliberti  
Diretor da Faculdade de Medicina

**Anexo 2 - Autorização do CBEA****UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
CENTRO DE BIOTERISMO E EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL/CBEA****Uberlândia. 24 de outubro de 2011****Prezados Membros do Comitê de Ética em Utilização de Animais**

Autorizo que o projeto de pesquisa intitulado: EFEITOS DO ENALAPRIL E SINVASTATINA NA PRESSÃO ARTERIAL E HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA EM RATOS SHR, cuja equipe executora é composta pelos seguintes membros: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Elmiro Resende dos Santos (orientador), Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça (Co-orientadora) e Márcia Rejane Sordi Bortolini (aluna do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, nível Mestrado Profissional) receba os ratos da linhagem SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) para o desenvolvimento de experimentos animais em *Linha de Pesquisa de Remodelação Cardíaca* e utilize o espaço físico do Centro de Bioterismo e Experimentação Animal (CBEA) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) para sua execução, no período de dezembro de 2011 a março de 2013

**Atenciosamente,**

A handwritten signature in purple ink that reads 'Taísa Carrijo de Oliveira'.

Msc. Taísa Carrijo de Oliveira  
Presidente do Conselho do CBEA/UFU



**Anexo 3 – Declaração de autorização do Laboratório de Registro de Atividades Biológicas da Área de Ciências Fisiológicas do Instituto de Ciências biomédicas da UFU**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
ÁREA DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**Declaração**

Declaramos para os devidos fins que MÁRCIA REJANE SORDI BORTOLINI, CPF 910791286-20, RG/MG 7939557, CRF/MG 22629, graduada em Farmácia pelo Centro Universitário do Triângulo, mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, nível Mestrado Profissional sob orientação do Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Elmiro Santos Resende com apoio e orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça está autorizada realizar a parte do experimento relativa ao tratamento medicamentoso, à cirurgia e à coleta de dados para o desenvolvimento de sua pesquisa no Laboratório de Registro de Atividades Biológicas da Área de Ciências Fisiológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), localizado na Av. Maranhão, bloco 2A, sala 142, Bairro Umuarama, CEP: 38405-320, no período de 01/09/2011 até 28/02/2013, em colaboração com a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Fidelis de Oliveira e com o Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> José Antônio Galo.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Patrícia Fidelis de Oliveira', is written over a horizontal line.

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Fidelis de Oliveira

Coordenadora da Área de Ciências Fisiológicas

**Uberlândia, 15 de julho de 2011**



**Anexo 4 – Declaração de autorização do Laboratório da Disciplina de Histologia do Departamento de Morfologia da UFU**



**Universidade Federal de Uberlândia  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Laboratório de Histologia**

**Declaração**

Declaramos para os devidos fins que MÁRCIA REJANE SORDI BORTOLINI, CPF 910791286-20, RG/MG 7939557, CRF/MG 22629, graduada em Farmácia pelo Centro Universitário do Triângulo, mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, nível Mestrado Profissional sob orientação do Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Elmiro Santos Resende com apoio e orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça está autorizada a desenvolver a parte relativa à histologia de seu projeto de pesquisa no Laboratório da Disciplina de Histologia do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) localizado na Av. Pará, nº 1720, bloco 2B, sala 244 – Bairro Umuarama, CEP: 38405-320, no período de 01/03/2011 até 28/02/2013, sob supervisão do Professor Dr. Marcelo Emílio Beletti.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Beletti', is written over a horizontal red line.

Prof. Dr. Marcelo Emílio Beletti.

**Uberlândia, 4 de março de 2011**

### Anexo 5 – Planilha dos registros de FC e PAs dos grupos Wistar, C, S, E e A

GRUPO WISTAR		
	Ti	
	FC	PAs
A1	67.586	140.203
	150.338	142.875
	368.100	123.188
	337.846	106.688
	106.603	102.422
	318.755	116.344
A2	461.253	136.125
	165.250	118.594
	143.936	148.219
	493.026	155.156
	393.862	144.984
	399.734	140.438
A3	364.373	127.969
	322.754	132.750
	351.383	125.297
	361.446	126.234
	145.923	129.469
	457.851	143.391
A4	292.107	115.781
	148.455	111.422
	326.977	113.625
	342.550	113.719
	319.142	130.031
	353.456	107.250

Ti: tempo inicial, A1: animal 1, A2: animal 2, A3: animal 3, A4: animal 4, FC: frequência cardíaca, PAs: pressão arterial sistólica.

GRUPO C				
	Ti		Tf	
	FC	PAs	FC	PAs
A1	405,868	279,281	544,609	250,141
	437,426	244,219	255,755	266,813
	398	280,125	325,35	242,25
	463,307	257,813	576,975	261,234
	527,022	280,125	577,823	270,844
	417	277,547	538,13	258,469
A2	388,938	238,969	476,447	239,109
	298,014	218,672	503,588	274,453
	361.08	192.60	463,9023	210,609
	349.51	249.19	418,219	252,844
	306,749	201,703	585,552	272,719
	206,897	262,594	430,629	241,734
A3	365,85	273,984	363,636	248,484
	254,057	270,656	461,84	258,141
	433,193	188,25	387,1	281,109
	415,213	191,016	414,554	254,859
	430.89	206.25	454,55	276,188
	543.98	206.68	594,041	281,766
A4	486.81	176.81	590,141	275,016

	212,715	220,547	556,424	280,453
	416,67	177,24	418,149	238,078
	359,281	257,203	248,786	280,359
	268,35	183,14	236,218	266,859
	277,456	275,25	304,311	260,766
A5	244,401	178,078	245,234	282,516
	397,568	182,016	285,035	285,328
	205,946	197,391	370,753	272,109
	304,441	234,938	334,884	283,969
	505,907	190,125	258,433	280,969
	461,178	198,422	333,473	274,359
A6	427,552	228,609	394,736	281,109
	352,929	254,859	231,369	275,203
	350,696	233,5	324,326	273,094
	479,232	271,266	453,967	270,75
	394,234	203,484	521,744	268,359
	289,885	216,891	414,526	238,406

Grupo C: grupo controle, Ti: tempo inicial, Tf: tempo final, A1: animal 1, A2: animal 2, A3: animal 3, A4: animal 4, A5: animal 5 e A6: animal 6, FC: frequência cardíaca, PAs: pressão arterial sistólica.

GRUPO S				
	Ti		Tf	
	FC	PAs	FC	PAs
A1	483,294	237,234	397,351	249,563
	312,769	207,422	324,352	273,141
	349,856	213,656	200,596	270
	236,514	222,656	441,195	264,234
	400,44	206,156	350,567	267,328
	343,9	211,6	337,71	254,297
A2	443,353	228,563	360,007	270,703
	265,674	193,875	365,629	255,844
	328,767	221,813	433,505	262,406
	484,261	255,891	361,084	273,047
	283,91	218,484	354,329	269,438
	266,666	198,938	225,993	273,938
A3	519,039	265,266	274,81	262,641
	559,893	261,281	477,458	268,453
	393,715	275,297	502,09	253,594
	210,033	254,016	428,567	274,359
	420,806	227,297	236,998	277,359
	579,255	233,297	209,43	281,953
A4	361,446	212,953	239,139	231,422
	283,248	225,047	238,096	255,844
	357,715	201,891	300,487	253,359
	243,968	191,484	226,918	251,906
	332,717	221,578	335,822	204,234
	452,716	285,375	398,004	266,297
A5	280,589	255,891	367,801	252,844
	437,203	232,219	310,886	255,234
	367,722	251,813	411,674	221,063
	382,156	247,313	377,595	228,563
	392,588	263,016	279,067	237,844
	491,141	236,109	440,632	229,453
A6	544,548	213,469	272,522	249,844
	410,955	204,563	432,173	260,297
	368,777	206,719	239,504	260,719

	443,899	217,453	256,848	260,438
	402,683	221,016	355,374	243,516
	246,75	222,422	217,024	231,75
A7	384,615	212,297	259,457	268,359
	582,534	231,609	260,022	263,766
	572,153	231,797	387,515	262,031
	567,007	214,875	308,857	272,859
	506,334	256,641	487,8	278,578
	582,519	226,172	517,245	271,969
A8	455,392	254,625	433,208	270,094
	221,947	225,094	530,189	257,719
	330	219	212,314	268,266
	540,548	226,313	275,852	275,672
	432,587	220,313	225,98	277,078
	476,819	219,469	272,109	274,828

Grupo S: grupo sinvastatina, Ti: tempo inicial, Tf: tempo final, A1: animal 1, A2: animal 2, A3: animal 3, A4: animal 4, A5: animal 5, A6: animal 6, A7: animal 7, A8: animal 8, FC: frequência cardíaca, PAs: pressão arterial sistólica.

GRUPO E				
	Ti		Tf	
	FC	PAs	FC	PAs
A1	518	190,266	476,571	271,828
	353	229,219	251,832	294,281
	466,227	193,406	232,113	272,766
	364,742	206,953	200	280,922
	435,623	196,078	400,902	251,156
	394,519	213,141	339,627	279,188
A2	353,631	195,313	234,288	282,703
	262,786	183,844	442,798	170,953
	276,709	185,391	460,947	168,422
	429,887	173,813	437,952	218,484
	276,285	194,859	432,267	183,328
	261,056	175,313	395,17	195,609
A3	328,167	230,203	372,674	263,297
	481,934	222,188	358,298	185,609
	388,791	270,516	391,526	168,094
	490,792	273,516	325,201	198,75
	438,271	278,578	422,524	149,391
	480	261,703	436,72	171,891
A4	455,178	216,75	351,906	178,359
	547,449	246,563	276,714	137,438
	449,837	252,984	279,284	135
	422,288	251,953	621,758	136,313
	566,015	192,609	253,83	125,578
	571,424	252,656	385,446	142,172
A5	525,544	223,125	372,283	172,172
	394,516	222,703	420,085	217,266
	397,98	237,656	504,221	186,703
	346,324	235,078	495,857	179,672
	515,013	231,984	350,836	196,172
	499,743	254,672	461,529	201,891
A6	419,092	205,219	482,904	219,516
	387,413	280,688	260,404	273,609
	499,992	200,766	221,424	223,594
	220,374	207,891	235,2	279,281

	346,616	207,844	203,702	234,609
	271,288	249	404,949	239,953
A7	525,392	283,266	281,581	284,156
	320	270,75	362,892	217,781
	314,409	287,109	482,838	214,547
	542,278	271,734	454538	231,328
	307,694	249,188	205,303	233,813
	541,345	270,516	382,569	244,5

Grupo E: grupo enalapril, Ti: tempo inicial, Tf: tempo final, A1: animal 1, A2: animal 2, A3: animal 3, A4: animal 4, A5: animal 5, A6: animal 6, A7: animal 7, FC: frequência cardíaca, PAs: pressão arterial sistólica.

GRUPO A				
	Ti		Tf	
	FC	PAs	FC	PAs
A1	354,818	240,141	342,857	270,375
	354,818	240,141	374,223	233,203
	382,172	237,844	486,491	255,422
	421,051	237,75	325,35	242,25
	499,308	275,344	230,112	234,703
	308,882	265,313	538,13	258,469
A2	264,608	263,813	418,098	216,469
	256,794	247,781	444,463	209,906
	329,01	271,688	441,713	207,703
	359,992	296,859	322,721	241,125
	446,797	293,766	346,823	258,75
	425,031	284,531	285,714	284,344
A3	452,265	228,516	362,902	177,141
	507,325	245,719	455,926	159,703
	412,9	218,953	217,455	179,531
	368,105	218,906	242,033	185,906
	428,788	276,328	244,257	264,469
	465,114	274,078	244,257	264,188
A4	399,561	248,531	338,985	220,406
	480,011	228,938	394,752	217,734
	456,158	257,109	353,289	211,688
	402,449	234,75	436,849	216,375
	455,115	224,156	357,142	202,219
	487,15	223,031	333,643	205,547
A5	489,874	205,172	513,551	207,125
	403,355	243,328	573,064	173,766
	432,432	229,922	483,871	149,484
	534,921	215,297	320,002	261,469
	405,402	234,328	485,425	265,453
	250,976	232,219	547,936	196,078
A6	499,33	200,156	442,823	188,766
	478,103	207,656	428,063	187,125
	501,393	277,5	388,374	185,156
	530,981	255,469	392,167	199,313
	513,553	268,5	426,822	261,938
	573,265	230,625	432,62	205,875

Grupo A: grupo associação, Ti: tempo inicial, Tf: tempo final, A1: animal 1, A2: animal 2, A3: animal 3, A4: animal 4, A5: animal 5, A6: animal 6, FC: frequência cardíaca, PAs: pressão arterial sistólica.

## **Anexo 6 – Protocolo de Coloração em H.E. (Hematoxilina e Eosina)**

### **Passo I: Inclusão do material em parafina**

- Fixar o material em formol
- Cortar o músculo cardíaco e colocar em K7
- Material disponível em álcool a 70% por 30 min
- Álcool 85% por 30 min
- Álcool 95% por 30 min
- Álcool absoluto I por 30 min
- Álcool absoluto II por 30 min
- Álcool absoluto III por 30 min
- Retirar o excesso de álcool em papel toalha
- Xilol I por 30 min
- Xilol II por 30 min
- Xilol III por 30 min
- Retirar o excesso em papel toalha
- Parafina I
- Parafina II
- Parafina III
- Inclusão em bloco de parafina
- Cortar o bloco em micrótomo 5µm, realizar dois cortes em cada lâmina

### **Passo II: Hidratar (desparafinizar)-preparação para coloração de HE**

- Xilol III 15 minutos
- Xilol II 15 minutos
- Xilol I 15 minutos
- Secar o excesso de xilol com papel toalha
- Álcool absoluto III 1 minuto
- Álcool absoluto II 1 minuto
- Álcool absoluto I 1 minuto
- Álcool 95% 1 minuto
- Álcool 85% 1 minuto

- Álcool 70% 1 minuto
- Água corrente por 20 minutos
- Água destilada por 05 minutos
- Corar com hematoxilina de harris por de 30" a 1',30"
- Água corrente por 20 minutos
- Água destilada por 05 minutos
- Corar com eosina / floxina de 1',30" a 2'
- Água corrente para tirar o excesso da eosina
- Água destilada por 04 segundos

### **Passo III: Desidratar (Diafanizar)**

- Álcool 70% por 1 minuto
- Álcool 85% por 1 minuto
- Álcool 95% por 1 minuto
- Álcool absoluto I por 1 minuto
- Álcool absoluto II por 1 minuto
- Álcool absoluto III por 1 minuto
- Retirar o excesso de álcool em papel toalha
- Xilol I por 10 minutos
- Xilol II por 10 minutos
- Xilol III por 10 minutos
- Montar a lamínula com Entelan, e colocar na estufa para secar.