

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - FISIOLOGIA**

**INFLUÊNCIA DA SINVASTATINA SOBRE O CONTROLE
AUTONÔMICO E FREQUÊNCIA CARDÍACA
INTRÍNSECA EM RATOS IDOSOS**

Érica Patrícia Borba Lira Uchôa

**Recife
2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - FISIOLOGIA**

**INFLUÊNCIA DA SINVASTATINA SOBRE O CONTROLE
AUTONÔMICO E FREQUÊNCIA CARDÍACA
INTRÍNSECA EM RATOS IDOSOS**

Dissertação apresentada ao Mestrado da
Universidade Federal de Pernambuco em
Ciências Biológicas: área de concentração
Fisiologia para obtenção do título de Mestre
em Fisiologia.

**Recife
2006**

Uchôa, Érica Patrícia Borba Lira
Influência da sinvastatina sobre o controle autonômico e
frequência cardíaca intrínseca em ratos idosos / Érica Patrícia Borba
Lira Uchôa. – Recife: A Autora, 2007.

69 folhas : il., gráficos, tabelas.

Dissertação (Mestrado) – Ciências Biológicas. UFPE. CCB.

1. Sinvastatina 2 Controle Autonômico 3. Frequência Cardíaca
I. Título.

615.1
615.2

CDD (22.ed.)
CDU (2.ed.)

UFPE
CCB - 2007 - 003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - FISILOGIA**

**INFLUÊNCIA DA SINVASTATINA SOBRE O CONTROLE
AUTONÔMICO E FREQUÊNCIA CARDÍACA
INTRÍNSECA EM RATOS IDOSOS**

Érica Patrícia Borba Lira Uchôa

Orientadoras:

Dr^a. Ana Maria dos Santos Cabral

Dr^a. Maria do Socorro Brasileiro Santos

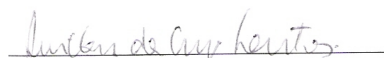
**Recife
2006**

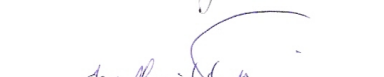
Érica Patrícia Borba Lira Uchoa

**Influência da sinvastatina sobre o controle autonômico e frequência
cardíaca intrínseca em ratos idosos**


Dra. Ana Maria Santos Cabral


Dr. Carlos Peres da Costa


Dr. Amilton da Cruz Santos


Dr. Isac Almeida de Medeiros

**RECIFE
2006**

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia da Hipertensão Experimental do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco sob a orientação da Professora Ana Maria dos Santos Cabral e da Professora Maria do Socorro Brasileiro Santos, contou com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE).

DEDICATÓRIA

A **Deus**, pela minha vida e pela minha família, pois sem ela não poderia ter chegado até aqui.

A **Uchôa**, meu amado esposo, pelo amor, confiança, paciência, ajuda, tolerância e cumplicidade, não só ao longo deste trabalho, mas por toda nossa vida.

A **Igor**, meu filho, sua existência é o maior presente de Deus.

Aos meus pais, **Vicente e Sonia**, que proporcionaram toda a minha trajetória de estudos, me incentivaram a não desistir e sempre a continuar lutando e me deram os ensinamentos que iluminam a minha vida, o amor e o respeito.

Aos meus irmãos, **Eleide e Erick**, que sempre caminhamos juntos, ajudaram e entenderam as horas de estresse.

Aos meus sogros, **Ribeiro e Moça**, que também colaboraram muito entendendo os momentos de ausência.

Aos meus cunhados, **Nadeje, Ladjane, Nadja e Leonardo**, agradeço a força e o incentivo a concluir este trabalho.

A professora **Maria do Socorro Brasileiro Santos**, pela dedicação, amizade, apoio, incentivo e colaboração. Meu muito obrigado e minha eterna gratidão a você e a **Amilton**, sem vocês esse trabalho não teria se concluído.

A professora **Ana Maria dos Santos Cabral**, que sempre me incentivou muito e ajudou ao longo destes anos. A ela meu carinho por todo apoio recebido.

A professora **Maria do Amparo** que chegou no momento mais difícil e que me amparou nas horas de desanimação.

AGRADECIMENTOS

A coordenação e professores do Mestrado em Fisiologia, pela acolhida e apoio.

A professoras **Dênia Palmeira Fittipaldi** pelo interesse e solidariedade na elaboração deste trabalho.

A **Fernanda**, companheira do mestrado, pela amizade e ajuda em todos nossos momentos.

A **Daniela e a Tâmara**, minhas grandes ajudantes, vocês chegaram no momento em que mais precisava de ajuda, e com vocês tudo foi mais fácil, meu muito obrigada!

A **Julianne**, amiga, entramos juntas no mestrado e estamos saindo juntas. Nossa luta foi grande, tivemos filhos durante o mestrado, noites mal dormidas, problemas de doenças, mas tudo agora passou. Pode sempre contar comigo!

A **José Antônio**, pela paciência que teve comigo no aprendizado da canulação, e obrigada por toda a colaboração no laboratório, pelos conselhos e amizade.

Erica, Leila, Leonardo e Neciula, pelo companheirismo e amizade em todos os momentos.

A **Adriana Cordeiro, Aline Maria, Amanda Alencar, André Bandeira, Carmem Magalhães, Maria Emilia e Patrícia Cerqueira** pelo incentivo, ajuda e paciência durante estes últimos 7 anos de nossas vidas. Agradeço a vocês pelos vários dias de muita compreensão nos momentos de estresse.

A **Carla Raquel, Cristiana Loureiro, Francisca Motta, Jader Carneiro, Marcos André, Maria Goretti, Paulo Henrique e Rita de Cássia**, muito obrigada pelo companheirismo e colaboração.

A **Marcio**, secretario do mestrado, pela cooperação, incentivo e boa vontade em querer sempre nos ajudar.

Aos meus alunos da Unicap, obrigada por me entenderem, me ajudarem e pela compreensão nestes últimos meses.

A todos citados ou não, mas que de alguma forma contribuíram para realização desta pesquisa, minha eterna gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	ii
LISTA DE TABELAS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
5. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. Alterações cardíacas no envelhecimento.....	2
1.2. Estatinas.....	5
1.3. Estatinas e Sistema Cardiovascular.....	6
 2. OBJETIVOS.....	 10
2.1 Geral.....	10
2.2 Específicos.....	10
 3. METODOLOGIA.....	 12
3.1 Animais e Grupos Experimentais.....	12
3.2 Protocolo Experimental.....	12
3.2.1 Procedimento Cirúrgico.....	13
3.2.1.1 Anestésico.....	13
3.2.2.1 Confeção dos Cateteres.....	13
3.2.3.1 Canulação Arterial e Venosa.....	13
3.3 Registro da Pressão Arterial para determinação da Frequência Cardíaca.....	14
3.4 Bloqueio Autonômico.....	14
3.5 Análise Espectral.....	15
3.6 Análise Estatística.....	17

4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	31
6. CONCLUSÕES.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
ANEXOS.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

AF – Alta Freqüência

AF/BF – Balanço Autonômico

BF – Baixa Freqüência

ES – Efeito Simpático

EV – Efeito Vagal

FC – Freqüência Cardíaca

FCi - Freqüência Cardíaca Intrínseca

Hz - Hertz

Min – Minuto

ms² - Milisegundo ao Quadrado

ON – Óxido Nitríco

PA – Pressão Arterial

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAM - Pressão Arterial Média

PAS - Pressão Arterial Sistólica

TS – Tônus Simpático

TV – Tônus Vagal

vs - Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Densidade Espectral de Potência (DEP) da frequência cardíaca em rato controle normal com as bandas de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF).....	16
Figura 2. Comportamento do peso corporal médio a cada trimestre nos grupos controle e tratado.....	19
Figura 3. Frequência cardíaca intrínseca média dos experimentos 1 e 2.	23
Figura 4. Efeito e Tônus vagal nos grupos controle e tratado.	25
Figura 5. Frequência cardíaca intrínseca (FCI), tônus vagal (TV) e simpático (TS), e frequência cardíaca de repouso (setas), nos grupos controle e tratado.....	28
Figura 6. Modulação autonômica da frequência cardíaca nos grupos controle e tratado. Componentes absolutos, de baixa (BF; gráfico A), alta frequência (AF; gráfico B) e balanço autonômico (BF/AF; gráfico C)....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Pressão Arterial Sistólica (PAS) basal, Pressão Arterial Diastólica (PAD) basal e Pressão Arterial Média (PAM) basal observada nos experimentos 1 e 2, nos grupos controle e tratado.	20
Tabela 2.	Frequência cardíaca (FC) basal observada nos experimentos 1 e 2 e frequência cardíaca média dos dois dias, nos grupos controle e tratado.....	21
Tabela 3.	Frequência cardíaca intrínseca (FCI) observada nos experimentos 1 (DIA1) e 2 (DIA 2), e FCI média dos dois dias, nos grupos controle e tratado.....	22
Tabela 4.	Efeito vagal sobre a frequência cardíaca (FC) e variáveis utilizadas para seu cálculo.....	24
Tabela 5.	Tônus vagal e variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.....	25
Tabela 6.	Efeito simpático e variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.....	26
Tabela 7.	Tônus simpático e variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.....	27

RESUMO

INFLUÊNCIA DA SINVASTATINA SOBRE O CONTROLE AUTÔNOMICO E FREQUÊNCIA CARDÍACA INTRÍNSECA EM RATOS IDOSOS

O objetivo deste estudo foi para avaliar os efeitos do tratamento com sinvastatina, inibidor da HMG-CoA redutase, sobre a Frequência Cardíaca Intrínseca (FCI) e o controle autonômico cardíaco em ratos idosos. Foram utilizados ratos machos de idade de 24 meses e foram divididos aleatoriamente em dois grupos, denominados de grupo controle (C; n=8), e grupo tratado (T; n=8) que foi submetido à terapêutica com a sinvastatina (5mg/kg de peso do rato/ dia) por gavagem durante sete dias antes do protocolo experimental. Foram avaliados os valores de Frequência Cardíaca basal (FC), a FCI, tônus simpático e vagal, efeito simpático e vagal os quais foram obtidos após bloqueio farmacológico autonômico, com administração de metilatropina (3 mg/kg) e propranolol (8 mg/kg). A análise espectral foi utilizada para estudar a modulação autonômica cardíaca. Para análise estatística foi utilizado o teste *t Student*, considerando significância estatística de $p < 0,05$. Os resultados mostraram que não se observou diferença na FC basal nos grupos T e C estudados, ($347,8 \pm 3,9$ bpm vs $330,0 \pm 3,7$ bpm, respectivamente). A FCI foi maior no grupo T ($363,9 \pm 3,5$) quando comparado ao grupo C ($321,4 \pm 2,9$) ($p = 0,002$). O mesmo foi observado para o efeito vagal (T: $67,6 \pm 4,8$ vs C: $25,3 \pm 2,9$; $p = 0,02$) e para o tônus vagal (T: $42,9 \pm 3,9$ vs C: $15,2 \pm 4,2$; $p = 0,046$). O tônus e o efeito simpático não apresentaram diferença nos grupos estudados. Na análise espectral da FC, nós observamos que o componente de baixa frequência (índice de modulação simpática e vagal) não apresentou diferença nos grupos estudados. Entretanto, o componente de alta frequência (índice de modulação vagal) foi maior no grupo T ($1,24 \pm 0,04$ ms²) quando comparado ao grupo C ($0,86 \pm 0,04$ ms²) [$p = 0,038$]. Conseqüentemente, o balanço simpato-vagal foi menor no grupo T ($0,46 \pm 0,02$) quando comparado ao grupo C ($0,81 \pm 0,03$) [$p = 0,001$]. Em conclusão, observamos que, em ratos idosos, a sinvastatina não alterou a FC basal, aumentou a FCI, o efeito, o tônus e a modulação vagal sobre a frequência cardíaca, não alterou o efeito, o tônus e a modulação simpática sobre a frequência cardíaca e reduziu o balanço autonômico cardíaco. Estes dados apresentam importantes implicações para o tratamento de idosos.

Palavras chave: Sinvastatina, Controle Autonômico, Frequência Cardíaca Intrínseca.

ABSTRACT

EFFECT OF THE SIMVASTATIN UPON THE AUTONOMIC CONTROL AND INTRINSEC HEART RATE IN OLD RATS

The aim of this study was to evaluate the effects of simvastatin treatment, (HMG-CoA) reductase inhibitor, on intrinsic heart rate (IHR) and cardiac autonomic control in aged rats. Twenty four months old male Wistar rats were used and divided into two groups: the control group (C, n=8) and the treated group (T, n=8), which were submitted to simvastatin treatment (5 mg/kg/day) by gavages for seven days before experimental protocol. Measurements of heart rate (HR), IHR, sympathetic and vagal tonus and sympathetic and vagal effects. The cardiac autonomic control was studied after blockade double with administration of methylatropine (3 mg/kg) and propranolol (8 mg/kg). The spectral analysis was utilized to study cardiac autonomic modulation. The Student's test was utilized for statistical analysis considering the significance level of $p < 0,05$. The HR was similar in both groups (T: $347,8 \pm 3,9$ bpm; C: $330,0 \pm 3,7$ bpm [$p = 0,264$]). The IHR was increased in T group ($363,9 \pm 3,5$ bpm) compared to C group ($321,4 \pm 2,9$ bpm) [$p = 0,002$]. The vagal effect and tonus were increased in T group ($42,9 \pm 3,90$ bpm; $67,6 \pm 4,85$ bpm, respectively) compared to C group ($15,2 \pm 4,21$ bpm; $25,3 \pm 2,9$ respectively) [$p = 0,046$; $p = 0,02$, respectively]. The sympathetic effect and tonus were similar in both groups. In the spectral analysis, we observed that the LF component (index of sympathetic and vagal modulation) was similar in both groups. Moreover, HF component (index of vagal modulation) was increased in T group ($1,24 \pm 0,04$ ms²) compared to C group ($0,86 \pm 0,04$ ms²) [$p = 0.038$]. In addition, LF/HF ratio (index of sympathovagal balance) was decreased in T group ($0,46 \pm 0,02$) compared to C group ($0,81 \pm 0,03$) [$p = 0.001$]. In conclusion, we observed that simvastatin was able to increase the IHR and cardiac vagal control in old rats. This data have important implications for the treatment of elderly patients.

Key words: Simvastatin, Autonomic Control, Intrinsec Heart Rate.

INTRODUÇÃO

5. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, indivíduos da terceira idade passaram a representar o grupo populacional que mais cresce nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (RAMOS *et al*, 1993; PACHECO & SANTOS, 2004). Após o termino do desenvolvimento orgânico, ocorre um período de relativa estabilidade e as primeiras alterações decorrentes do envelhecimento humano são detectadas já ao final da terceira década. O processo de envelhecimento é dinâmico e progressivo, ocorrendo alterações biológicas, sociais e psicológicas (RAMOS *et al*, 2003; SHEPHARD, 2003; SANGLARD *et al*, 2004), as quais podem ser influenciadas por: fatores genéticos, ambientais e pela história de vida de cada indivíduo.

A incidência de várias doenças é maior nas pessoas com mais de 60 anos, e a presença de mais de uma doença é freqüente (SANGLARD *et al.*, 2004), devido ao uso concomitante de vários medicamentos e a redução da função dos diferentes órgãos, que compõe o corpo humano.

Alterações decorrentes do envelhecimento no sistema cardiovascular levam ao aparecimento de algumas doenças como: o diabetes, a hipertensão arterial, a insuficiência coronariana, o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca, o acidente vascular cerebral, a aterosclerose, entre outras; que podem aumentar o risco de morte precoce na terceira idade (SPIRDUSO, 2005).

1.1 Alterações cardíacas no envelhecimento

O envelhecimento fisiológico é acompanhado de mudanças no coração que podem ser estruturais e/ou funcionais. Essas alterações estão relacionadas a uma maior rigidez da aorta e danos no feixe de His, como perfuração no trigôno fibroso devido à fibrose do esqueleto cardíaco, a uma maior rigidez cardíaca devido ao aumento do tecido conectivo, indicando aumento da massa do músculo liso dos vasos coronarianos, com conseqüente aumento da rigidez vascular, aumentando

a massa do coração (FISHER, 1976, NÓBREGA *et al.*, 1999) e prolongamento do tempo de relaxamento ventricular (NÓBREGA *et al.*, 1999). O miocárdio de humanos diminui a capacidade de tolerar e responder a várias formas de estresse (TAYLOR & SFARNES, 2003). Também foi observado que ocorre perda de miócitos com subsequente hipertrofia de células remanescentes (PUGH & WEI, 2001), calcificações envolvendo condução e aparelho valvular, predispondo a arritmias. Neste sistema há redução de complacência arterial que contribui para hipertensão sistólica com hipertrofia do ventrículo esquerdo. Ocorre aumento da pós-carga sistêmica, aumento na PA Sistólica e hipertrofia do ventrículo esquerdo, bem como outras mudanças na parede deste, as quais prolongam o seu relaxamento em diástole (CHEITLIN, 2003).

O rendimento cardíaco fica caracterizado em condições basais por redução precoce do enchimento diastólico. No relaxamento miocárdico há mudanças na bomba Ca-ATPase do retículo sarcoplasmático. Os elevados níveis de catecolaminas sanguíneas, que contribuem para dessensibilização da estimulação noradrenérgica, associados à idade levam a um declínio da FC máxima suportável em condições de estresse (CHEITLIN, 2003; PUGH & WEI, 2001).

Mudanças na função dos reflexos barorreceptor e quimiorreceptor também são observadas com o envelhecimento, ocorrendo respostas adaptativas na geometria e na composição vascular que são concomitantes com a adaptação dos barorreceptores (KRIEGER *et al.*, 1982). Este mecanismo ainda é desconhecido, mas existem vários mecanismos propostos, tais como: destruição seletiva dos receptores ou alterações no seu funcionamento, alterações no acoplamento dos receptores com a parede vascular, alterações na composição da parede vascular que possam interferir na sensibilidade dos receptores à pressão e alterações na distensibilidade ou nas propriedades viscoelásticas da parede vascular (BROWN, 1980). Destruição seletiva dos barorreceptores foi relatada apenas nos receptores carotídeos em autopsias de humanos hipertensos (HILGENBERG, 1967; ABRAHAM, 1967), em ratos com hipertensão espontânea (YATES & CHEN, 1980) e em cães com hipertensão renal (REES *et al.*, 1978). Em indivíduos idosos, que apresentavam arteriosclerose, foram observadas alterações degenerativas

(ABRAHAM, 1967) e regenerativas constantes nas terminações dos barorreceptores na adventícia (WEDDELL, 1962), não se sabe se devido a lesões vasculares associadas ao envelhecimento e/ou, a hipertensão arterial.

A alteração da resposta do barorreflexo pode também ser devida a um defeito na mediação central do reflexo, no acoplamento aferência-eferência do reflexo, podendo ser a maior causa da simpático-excitação observada no idoso. Mecanismos neurais funcionais, em adição as mudanças estruturais vasculares, como a distensibilidade vascular diminuída, ou um defeito na geração da atividade do barorreceptor, podem contribuir significativamente para alterar as respostas do barorreflexo em estados normais e patológicos (CHAPLEAU *et al.*, 1995).

Com o envelhecimento, sabe-se que tanto à frequência cardíaca intrínseca como o tônus simpático e parassimpático para o coração estão significativamente alterados (CRAFT & SCHWARTZ, 1995; STANLEY *et al.*, 1996). Estas alterações podem estar associadas a modificações funcionais ou morfológicas do nodo sinoatrial do idoso (KUGA & YAMAGUCHI, 1993). Alterações no conteúdo celular nodal e infiltrações de colágeno no nodo sinoatrial poderiam explicar a redução da frequência cardíaca intrínseca do idoso (CRAFT & SCHWARTZ, 1995; DAVIES & POMERANCE, 1972; KREIDER *et al.*, 1984; KUGA & YAMAGUCHI, 1993; STANLEY *et al.*, 1996), entretanto, este tema ainda permanece controverso, uma vez que, estas alterações estruturais do nodo sinoatrial vindas com o envelhecimento não produzem bradicardia de repouso (FLEG, 1985; IRIGOYEN *et al.*, 2000)

A redução da frequência cardíaca intrínseca verificada em idosos foi observada tanto no homem, através da retirada das influências simpática e parassimpática, por bloqueios farmacológicos simultâneos (CRAFT & SCHWARTZ, 1995; KUGA & YAMAGUCHI, 1993; JOSE, 1966), quanto em animais envelhecidos desnervados (SHANNON *et al.*, 1987; WADDINGTON *et al.*, 1979) ou que tiveram extraído o coração ou o átrio direito ou ainda, miócitos cardíacos, com os quais foram realizadas preparações para medição da frequência espontânea de disparo (SCHMIDLIN *et al.*, 1992).

De uma maneira geral os estudos têm demonstrado que a frequência cardíaca basal sofre (ARORA *et al.*, 1987; CHEFER *et al.*, 1997; SCHWARTZ *et al.*, 1991; SIMPSON & WICKS, 1988), ou não (FLEG *et al.*, 1985) reduções à medida que o organismo envelhece.

O processo de envelhecimento também está associado às alterações do controle autonômico da função cardiovascular (FRANCHINI *et al.*, 1996). Sabe-se que com o avançar da idade ocorre diminuição do tônus vagal, aumento do tônus simpático e atenuação dos mecanismos regulatórios autonômicos (KATIRCIBASI *et al.*, 2005).

Uma forma de explicar, a não alteração da frequência cardíaca basal através dos anos, é através da redução da descarga do nodo sinoatrial, promovendo conseqüentemente redução da frequência cardíaca intrínseca, e também, em decorrência de alterações na modulação no sistema nervoso autonômico cardíaco, levando a redução do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático (ESLER *et al.*, 1981, ROWE & TROEN, 1980). Estudo realizado por IRIGOYEN *et al.* (2000), demonstrou que o envelhecimento em ratos não promoveu alteração nos níveis da frequência cardíaca basal, no entanto, observou-se alteração no controle autonômico da frequência cardíaca.

Nos dias atuais, várias são as terapêuticas utilizadas para diminuir os eventuais prejuízos ao sistema cardiovascular em decorrência do próprio envelhecimento, dentre elas: o exercício físico, alimentação saudável e terapias medicamentosas. Dentre as terapias medicamentosas que existem, o grupo das estatinas está sendo utilizada em larga escala para combater as hiperlipidemias, embora, sua atuação em outras ações primárias benéficas para o sistema cardiovascular ainda não estejam bem esclarecidas.

1.2 Estatinas

As estatinas, também conhecidas como inibidoras da HMG-CoA redutase (3-hidroxi 3-glutametaril-CoA redutase), são moléculas relativamente recentes e foram descobertas em 1971 por um pesquisador japonês, Akira Endo, através da constatação que alguns cogumelos produziam uma substância tóxica, fatal para

os animais que a ingerissem. Ao verificar o mecanismo de ação desta, descobriu uma molécula que impedia a produção de colesterol nos animais intoxicados. O colesterol e os seus derivados têm um papel importante em nosso organismo, nomeadamente na produção de hormônios, na formação de membranas, na produção de vitamina D sendo também essenciais no metabolismo do cálcio, que, por sua vez, é muito importante na formação, conservação e regeneração dos ossos. Embora, as lipoproteínas sejam essenciais para o funcionamento do organismo humano, o colesterol sanguíneo elevado está associado ao aparecimento de doenças degenerativas sistêmicas (ARREIAS, 2005).

As estatinas são um grupo de fármacos benéficos na prevenção das doenças cardiovasculares, são lipoproteínas utilizadas para o tratamento de altos níveis de colesterol no sangue, pois têm capacidade de inibir a síntese de colesterol endocelular, por competição com a enzima HMG-CoA redutase, impedindo a transformação da HMG-CoA (ARREIAS, 2005).

O mecanismo de ação das estatinas envolve a redução do colesterol intracelular promovendo, ao nível da membrana celular, a produção de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Com a elevação do número de receptores de LDL ocorre um aumento na capacidade das células de captarem o LDL circulante e com conseqüente redução em seus níveis plasmáticos. Em virtude desta queda, observa-se uma diminuição na incidência de doenças degenerativas, principalmente, daquelas doenças que resultam de níveis altos de colesterol no sangue, como a arteriosclerose, a obstrução das artérias do coração, cérebro e da circulação periféricas (ARREIAS, 2005).

São conhecidas as seguintes estatinas: a Sinvastatina, a Lovastatina, a Atorvastatina, a Pravastatina, a Fluvastatina, a Cerivastatina e a Rosuvastatina. (ARREIAS, 2005).

1.3 Efeitos das Estatinas no Sistema Cardiovascular

Nos últimos anos, vários estudos multicêntricos, ou não, vem investigando o papel das estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares (infarto do

miocárdio, parada cardíaca, acidente vascular cerebral) e na prevenção secundária em grupos de indivíduos que apresentam risco para eventos cardíacos (idosos, hipertensos, diabéticos, entre outros). Com relação aos estudos multicêntricos sabe-se que o PROSPER (Estudo Prospectivo da Pravastatina no Envelhecimento e Risco), foi o primeiro estudo que teve por objetivo investigar os efeitos benéficos de uma estatina na prevenção de eventos cardiovasculares em idosos. Nele, os autores demonstraram que a utilização de Pravastatina, por três anos, reduziu o risco da doença da arterial coronária, do ataque cardíaco isquêmico, principalmente naqueles indivíduos que mantinham o colesterol LDL dentro dos limites da normalidade (SHEPHERD, 2003).

O envelhecimento é um importante fator de risco para a aterosclerose, assim como a hipercolesterolemia, o diabetes e a hipertensão, em particular pela diminuição da disponibilidade do óxido nítrico (SHIMADA *et al.*, 2004, RASMUSEN *et al.*, 2005), o qual é produzido pelo endotélio vascular (OHNAKA *et al.*, 2005), e que tem importante função no relaxamento vascular, efeito anti-aterosclerótico ou efeito anti-trombótico. Evidências sugerem que a disfunção endotelial é o passo inicial para o desenvolvimento da aterosclerose, a qual é potencializada com o envelhecimento. O mecanismo da disfunção endotelial com o envelhecimento não foi totalmente elucidado, entretanto, acredita-se que o estresse oxidativo possa estar envolvido no prejuízo da função endotelial (OHNAKA *et al.*, 2005).

Neste sentido, vários estudos têm sido realizados. TREASURE *et al.* (1995), observaram que pacientes portadores de doença arterial coronariana e que fizeram uso da lovastatina, apresentaram melhora na resposta mediada endotélio-dependente. LANDMESSER *et al.* (2004), observaram que após o infarto agudo do miocárdio, as estatinas foram efetivas na biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial, com melhora da função do ventrículo esquerdo, levando a acreditar que, um dos principais mecanismos de efeito benéfico da estatina é a preservação da biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial.

Uma das explicações encontradas na literatura para justificar a maior ativação do óxido nítrico é que os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) diminuem os níveis intracelulares de intermediários isoprenóides, os quais são

importantes para a modificar o funcionamento de numerosos fatores celulares. Isto pode restaurar a síntese de óxido nítrico, por aumentar a sua liberação e diminuir o estresse oxidativo (SHIMADA, 2004).

Com relação à participação das estatinas nas doenças onde o controle autonômico cardíaco está reconhecidamente alterado, sabe-se que, em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica, tratamento com estatina não houve modificação na variabilidade da frequência cardíaca, existindo modesta correlação entre a diminuição do LDL e a resposta simpática ao estresse (GENTLESK, *et al.*, 2005). Também foi observado que a atorvastatina melhorou a fração de ejeção ventricular esquerda e atenuou a adversa remodelação do ventrículo esquerdo, além de apresentar efeitos nos vários níveis de marcadores inflamatórios solúveis (SOLA *et al.*, 2006).

Em outros estudos, com pacientes com cardiomiopatia não isquêmica, observou-se que a estatina melhora a qualidade de vida e a capacidade de realizar exercício, diminui os marcadores da inflamação e corrige o desequilíbrio neurohormonal, aumenta a fração de ejeção ventricular devido à redução inflamatória sistêmica, melhora a função cardíaca e aumenta a função endotelial (NODE *et al.*, 2003; LAUFS *et al.*, 2004)

KATIRCIBASI *et al.* (2005), demonstraram que a administração da sinvastatina, em ratos na insuficiência cardíaca induzida diminui os níveis de norepinefrina e a ativação nervosa simpática, normalizando a resposta do barorreflexo.

Por fim, ao entendermos que o envelhecimento resulta em modificações fisiológicas do coração e que as estatinas podem ser utilizadas com um meio de prevenção para as doenças cardiovasculares, por modular o controle autonômico, não podemos deixar de considerar a possibilidade de que esta terapêutica farmacológica poderia ser benéfica sobre a frequência cardíaca e seu controle com o aumento da idade. Deste modo, no presente estudo resolvemos testar a hipótese de que a sinvastatina restaura a função autonômica e a frequência cardíaca intrínseca alterada em ratos considerados idosos (SHEPHERD *et al.*, 1999).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar, em ratos idosos, o efeito da sinvastatina sobre o controle autonômico e a frequência cardíaca intrínseca em repouso.

3.2 Específicos

Estudar, em ratos idosos, o efeito da sinvastatina sobre:

6. O comportamento da frequência cardíaca basal,
7. Os efeitos vagal e simpático,
8. Os tônus vagal e simpático,
9. A frequência cardíaca intrínseca em repouso,
10. O comportamento dos espectros de potência da variabilidade da frequência cardíaca.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 Animais e Grupos Experimentais

Foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) com idade de 24 meses, provenientes do biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE. Os animais foram mantidos agrupados em gaiolas, na proporção de dois/um, até a idade experimental. Todos os animais receberam a ração Labina® e água para consumo *ad libitum* e eram mantidos em ciclo claro/escuro 12/12 horas, com temperatura controlada entre 21 e 23° C,

Os procedimentos cirúrgicos e os protocolos experimentais utilizados foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciência Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (Processo nº 019251/2006-83).

Os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos experimentais:

- Grupo Controle (C) - Composto por 8 ratos, nos quais não foi administrado estatina ®.
- Grupo Tratado (T) - Composto por 8 ratos, que receberam uma dose diária de 5 mg/Kg de estatina ® através de gavagem por 7 dias, antes do protocolo experimental.

Após vinte e quatro meses de idade, os grupos foram submetidos ao protocolo experimental.

3.2 Protocolo Experimental

Durante o período do protocolo os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro 12/12 horas em gaiolas individuais, com temperatura controlada entre 21 e 23° C, no laboratório de Hipertensão Experimental do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco.

O protocolo experimental para os grupos estudados consistiu na avaliação do ganho ponderal, procedimento cirúrgico e análise da frequência cardíaca, antes e após bloqueio farmacológico autonômico, conforme descrito a seguir:

3.2.1 Procedimento Cirúrgico

3.2.1.1 Anestésico

Os animais foram anestesiados para a implantação dos catéteres arteriais e venosos, com solução anestésica de Rompun (2,5ml) associado a Cloridrato de Ketamina (10ml) e Acepromazina (1,4ml - Bayer, Brasil) [0,7/0,2/0,1 vol/vol] através de injeção intramuscular profunda no bíceps femoral. Após a cirurgia, os ratos receberam Pentabiótico veterinário (Fontoura Wyeth, SP, Brasil), via intramuscular profunda (bíceps femoral), para profilaxia de infecções.

3.2.1.2 Confeção dos Cateteres

Foram utilizados catéteres confeccionados com tubos de polietileno (PE) (Intradermic Polyethylene Tubing, Clay Adams, Parsippany, USA) de dois tamanhos, o PE-10 (com diâmetro interno de 0,28mm e diâmetro externo de 0,61mm) e o PE-50 (com diâmetro interno de 0,58mm e diâmetro externo de 0,965mm), que foram fixados um ao outro com a utilização de uma cola de secagem rápida (Superbond). Os tamanhos destes catéteres foram padronizados em função do peso dos animais e depois de confeccionado, foram preenchidos com solução de heparina (100UI/ml) e ocluídos com pinos de aço inoxidável.

3.2.1.3 Canulação Arterial e Venosa

Os ratos dos grupos controle e tratado foram submetidos a canulação da artéria e veia femoral esquerda. A implantação dos catéteres foi realizada com o animal em decúbito dorsal, onde inicialmente foi feita a tricotomia e a assepsia da região que sofreu a incisão. A artéria e a veia foram isoladas e o catéter de menor diâmetro (PE-10) foi inserido no vaso, enquanto que, o catéter de maior diâmetro (PE-50) ficava exteriorizado. O catéter arterial foi introduzido na aorta abdominal

através da artéria femoral, pelo qual o animal é acoplado ao sistema de aquisição de dados. O catéter venoso foi introduzido na veia cava inferior através da veia femoral, pelo qual, foram injetadas as drogas para bloqueio do sistema nervoso autonômico cardíaco.

3.3 Registro Direto da Pressão Arterial para Determinação da Frequência Cardíaca

Os registros da pressão arterial (PA) foram realizados cerca de 18 a 24 horas após a canulação crônica arterial/venosa. A PA pulsátil, diretamente da cânula implantada pela artéria femoral esquerda, foi registrada continuamente com animais não anestesiados e em livre movimentação mantidos em caixas individuais. O catéter arterial foi conectado ao transdutor de pressão (Statham P23DB), previamente calibrado, esta calibração foi realizada utilizando-se um manômetro de mercúrio. O transdutor de pressão foi acoplado ao pré-amplificador do polígrafo (HP Carrier 880 5A HP, USA) e transmitido a CPU para registro através do sistema de aquisição WINDAQ (DATAQ), com frequência de amostragem de 2000Hz/canal. Após a conexão do animal ao sistema de registro, aguardamos 30 minutos, para estabilização dos parâmetros cardiovasculares. Em seguida, foram registrados os valores basais de PA de forma contínua durante 30 minutos, para obtenção dos valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média.

A frequência cardíaca (FC) foi obtida a partir do intervalo de pulso proveniente da duração entre os picos sistólicos. Após coleta do registro basal, para determinação dos valores da FC de repouso, foi iniciado o estudo do bloqueio autonômico cardíaco.

3.4 Bloqueio Autonômico Cardíaco

O bloqueio autonômico cardíaco foi realizado no 2º e 3º dia do protocolo experimental. A atividade vagal e simpática foi bloqueada com injeções i.v *in bolus* de atropina® (3mg/Kg – Sigma Chemical) e propranolol® (8mg/Kg - Sigma

Chemical), respectivamente. Este bloqueio foi realizado, seqüencialmente, isto é, no primeiro dia (experimento 1) administrou-se atropina® e 20 minutos após foi administrado propranolol®; para determinação da FC intrínseca (FCI) . No segundo dia (experimento 2), as drogas foram administradas na seqüência inversa, ou seja, foi administrado propranolol ® e após 20 minutos foi administrada atropina ®. Os tônus e efeitos vagal e simpático foram calculados como descrito a seguir:

- Efeito vagal: diferença entre a FC atingida após a ação da atropina® e a FC basal.
- Efeito simpático: diferença entre a FC basal e a FC após a ação de propranolol®.
- Tônus vagal: diferença entre a FCI e a FC após ação de propranolol®.
- Tônus simpático: diferença entre a FC após ação da atropina® e a FCI.

3.5 Análise Espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os registros da pressão arterial (PA) pulsátil foram gravados em microcomputador com frequência de amostragem de 2000Hz/canal. Para cada dia de experimento (1 e 2) foi utilizado aproximadamente 1 hora e 10 minutos de registro.

Durante todo o protocolo para coleta do sinal da PA, os valores e a forma da onda, foram inspecionados através da tela do computador para garantir a fidedignidade da detecção automática do experimento. Os valores correspondentes a artefatos, tais como: obstrução do catéter, movimento do animal, entre outros, foram descartados.

Os experimentos foram processados “off line” em microcomputador, utilizando o software WINDAQ PLAYBACK (DATAQ Instruments – Akron, Ohio, USA) e, a partir de sua função *calculate*, foram localizados e marcados os picos sistólicos para determinação dos valores de FC. Posteriormente, as séries temporais (valores contínuos de FC) foram gravadas em planilhas na formatação

LÓTUS (L2) e convertidas em séries temporais da frequência cardíaca (PLANILHAS DO MICROSOFT EXCEL).

As séries temporais foram analisadas através de um *software*, desenvolvido no Departamento de Ciências Pré Clínica, Università Di Milano- Italy, que utiliza o modelo autorregressivo (AR) para analisar no domínio de frequência os componentes espectrais (e uma estimativa de suas densidades relativas) presentes na variabilidade espontânea de Frequência Cardíaca (Malliani *et al.*, 1994). O *software* utilizado calcula o espectro de frequência a partir de 200 ciclos cardíacos consecutivos em situação estacionária. Desta forma, o espectro autoregressivo possibilita a obtenção dos diferentes componentes espectrais, no domínio da frequência, que serão definidos em termos de frequência central e de sua respectiva densidade espectral, expressa em valores absolutos de variância (msec^2/Hz). Os componentes espectrais foram definidos como: bandas de baixa frequência (0,20 a 0,6Hz; BF) e de alta frequência (0,6 a 3,0Hz; AF) conforme figura 1. Foi calculado também o balanço simpato-vagal ou autonômico, que é determinado pela razão entre os componentes de baixa e alta frequência. (BROVELLI *et al.*, 1983; BASELLI,G *et al.*, 1986; PAGANI *et al.*, 1986; BERNARDI *et al.*, 1994; SLEIGHT *et al.*, 1995; ECKBERG *et al.*, 1997).

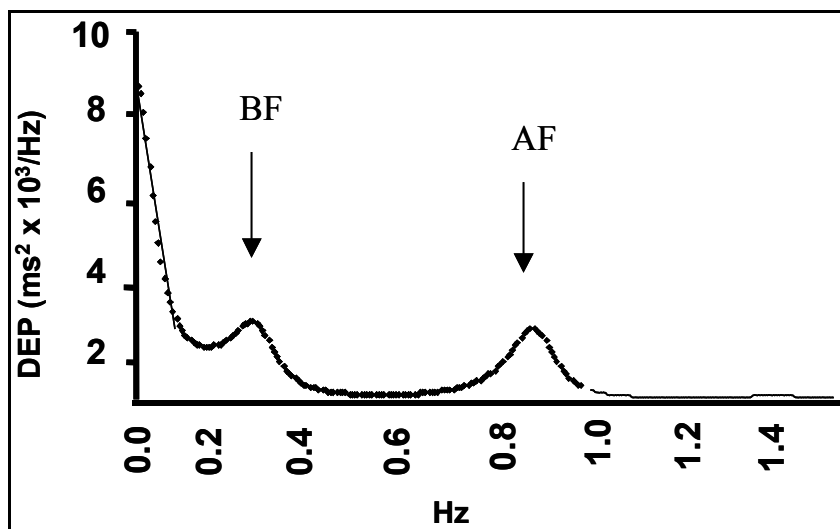


FIGURA 1- Densidade Espectral de Potência (DEP) da frequência cardíaca em rato controle normal com as bandas de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF).

3.7 Análise Estatística

Os dados foram apresentados como médias $\pm$ erro padrão da média (EPM). Para determinar se houve diferença estatística entre os grupos estudados, nos valores médios do peso corporal, da frequência cardíaca (FC) basal, FC intrínseca, tônus e efeito vagal, tônus e efeito simpático, utilizou-se o teste “t” de *Student* para dados não pareados. Para determinar se houve diferença estatística da FC basal e FC intrínseca entre o primeiro e segundo dia de protocolo nos grupos C e T, utilizou-se o teste “t” de *Student* para dados pareados. Foi considerado, como nível de significância estatística, o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características da Amostra

A idade dos animais incluídos nos grupos C ($24,7 \pm 0,1$ mês) vs. T ($24,5 \pm 0,1$ mês) não diferiu significativamente. Os dados individuais da idade nos grupos estudados são apresentados no ANEXO I.

O comportamento do peso corporal médio da amostra é mostrado na FIGURA 2. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos C e T durante o período de crescimento, desenvolvimento e envelhecimento. Os dados individuais do peso corporal são apresentados no ANEXO II.

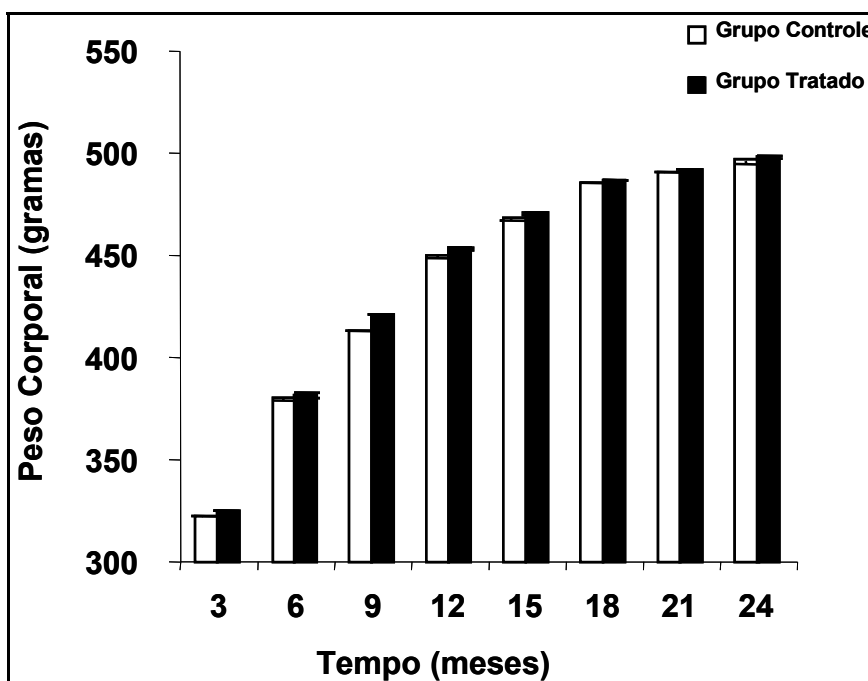


FIGURA 2- Comportamento do peso corporal médio a cada trimestre nos grupos controle e tratado.

4.2 Comportamento da Pressão Arterial Basal

Para garantir que o controle autonômico da FC não fosse influenciado pela pressão arterial, analisamos os valores basais médios da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), e pressão arterial média (PAM) na condição de repouso (15 minutos) prévia intervenção farmacológica no primeiro dia de experimento.

Podemos observar que a sinvastatina não promoveu alteração nos níveis pressóricos entre os grupos C e T. Os valores de PAS, PAD e PAM foram comparados através de Teste-t de *Student* para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$ (TABELA 1). Os dados individuais da PAS, PAD e PAM basais são apresentados no ANEXO III.

TABELA 1 - Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Pressão Arterial Média (PAM) basais observadas no experimento 1 (DIA 1) entre os grupos controle e tratado.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	<i>P entre grupos</i>
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) BASAL (mmHG)	121,5 ± 1,0	115,5 ± 0,9	0,15
PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD) BASAL (mmHG)	82,4 ± 0,7	79,9 ± 1,3	0,57
PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) BASAL (mmHG)	95,4 ± 0,8	91,8 ± 1,1	0,37

Com intuito de responder às questões concernentes a cada objetivo específico proposto, bem como o efeito da sinvastatina sobre o controle autonômico e frequência cardíaca intrínseca, foram realizadas as seguintes análises:

4.3 Efeito da Sinvastatina Sobre o Comportamento da Frequência Cardíaca Basal

Para garantir a condição de repouso ao ser realizada a intervenção farmacológica fosse a mesma do registro basal, foi verificada a FC basal, esta realizada imediatamente prévia a intervenção. Assim, existiu um registro contínuo, do período basal (30 minutos) seguido ao da administração dos fármacos (15 a 20 minutos). Para análise estatística do efeito da sinvastatina sobre a FC basal foram utilizados os dados obtidos nos registros de 15 minutos. Antes da análise do efeito da Sinvastatina, verificou-se se as frequências cardíacas basais, medidas nos experimentos 1 e 2, não apresentaram diferença, através de Teste-t para dados pareados (TABELA 2). Não houve diferenças significantes entre as frequências cardíacas medidas nos experimentos 1 e 2, em nenhum dos grupos.

Para verificação do efeito da sinvastatina sobre a FC, os dados dos grupos C e T foram comparados através de Teste-t de Student para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$ (TABELA 2).

A FC basal não apresentou diferença entre os grupos estudados, tanto no experimento 1 como no experimento 2. Podemos conferir essa informação nos valores médios do cálculo da FC basal dos dois experimentos (TABELA 2). Os dados individuais da FC basal são apresentados no ANEXO IV.

TABELA 2 - Frequência cardíaca (FC) basal observada nos experimentos 1 e 2 e frequência cardíaca média dos dois dias, nos grupos controle e tratado.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	<i>P entre grupos</i>
FC CONTROLE DIA 1 (bpm)	322 ± 5	337 ± 2	0,34
FC CONTROLE DIA 2 (bpm)	338 ± 4	359 ± 8	0,40
FC CONTROLE MÉDIA (bpm)	330 ± 4	348 ± 9	0,26
<i>p dia1 vs. dia2</i>	0,25	0,35	

4.4 Efeito da Sinvastatina Sobre a Frequência Cardíaca Intrínseca

A seqüência de experimentos permitiu duas medidas da FCI em dias distintos. Considerou-se como FCI a média dos batimentos observados no intervalo entre 15 e 20 minutos de ação do segundo fármaco injetado.

O Teste-t para dados pareados (significância estatística fixada em $P<0,05$) mostrou que não houve diferença significativa entre as frequências cardíacas intrínsecas observadas após os bloqueios duplos com atropina-propranolol (experimento 1) e propranolol-atropina (experimento 2), em nenhum dos grupos. Por outro lado, para análise do efeito da Sinvastatina e também para utilização no cálculo dos tônus vagal e simpático, calculou-se a média das FCI observadas nos dois experimentos (TABELA 3). Os dados individuais de FCI encontram-se demonstrado no ANEXO V.

Para obtenção do resultado do efeito da Sinvastatina, os dados obtidos nos grupos C e T foram comparados através de Teste-t de *Student* para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $P<0,05$.

A FCI do grupo T foi maior do que a do grupo C tanto no dia 1 quanto no dia 2, o mesmo acontecendo com a FCI média dos dois dias (FIGURA 3).

TABELA 3 - Frequência cardíaca intrínseca (FCI) observada nos experimentos 1 (DIA 1) e 2 (DIA 2), e FCI média dos dois dias, nos grupos controle e tratado.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	<i>P entre grupos</i>
FCI DIA 1 (bpm)	322 $\pm$ 3	359 $\pm$ 5	0,03
FCI DIA 2 (bpm)	314 $\pm$ 4	371 $\pm$ 3	0,01
FCI MÉDIA (bpm)	318 $\pm$ 3	365 $\pm$ 4	0,01
<i>p dia1 vs. dia2</i>	0,54	0,39	

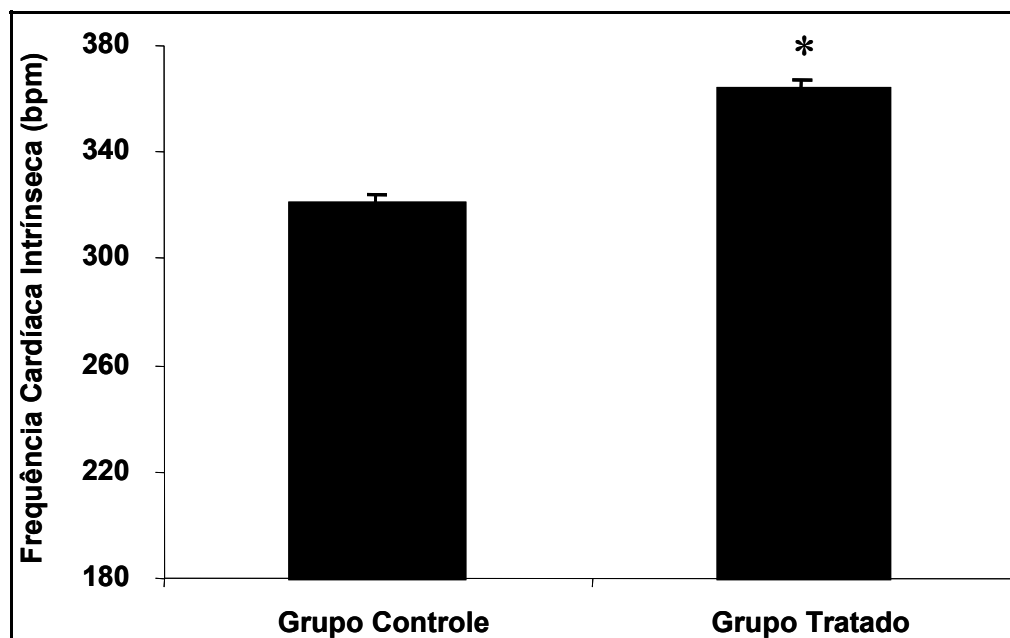


FIGURA 3 - Frequência cardíaca intrínseca média dos experimentos 1 e 2.
* = Significância estatística ($p < 0,05$).

4.5 Efeito da Sinvastatina Sobre o Efeito Vagal para o Coração

Como as frequências cardíacas basais foram semelhantes nos experimentos 1 e 2, para cálculo do efeito vagal foi utilizada como FC basal, a média de FC dos dois experimentos. A FC sob ação da atropina, considerada para cálculo do efeito vagal, foi à média da FC observada no intervalo compreendido entre 15 e 20 min de registro, por representar, em média, o pico de ação do fármaco.

Desta forma, para verificação do efeito da Sinvastatina sobre o efeito vagal, os dados concernentes ao intervalo de 15-20 minutos, nos grupos C e T, foram comparados através de Teste-t de *Student* para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$. As variáveis utilizadas para cálculo do efeito vagal, bem como o efeito vagal, encontram-se demonstrados na TABELA 4.

Neste intervalo, o valor absoluto de FC induzido pelo bloqueio farmacológico parassimpático foi diferente entre ratos dos grupos controles e tratados, o mesmo foi observado com o efeito vagal.

A FC basal do grupo C não apresentou diferença quando comparada ao grupo T. Apesar da FC basal não apresentar diferença nos grupos estudados, o efeito vagal no grupo T foi maior do que no grupo C (FIGURA 4). Os dados individuais estão apresentados no ANEXO VI.

TABELA 4 - Efeito vagal sobre a frequência cardíaca (FC) e variáveis utilizadas para seu cálculo.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	<i>P</i>
FC ATROPINA (bpm)	355 ± 4	415 ± 5	0,01
FC CONTROLE (bpm)	330 ± 4	348 ± 4	0,26
EFEITO VAGAL (bpm)	25,3 ± 3	68 ± 5	0,02

FC ATROPINA = FC média do intervalo entre 15 e 20 min de ação da atropina.

FC CONTROLE = FC média dos períodos de 15 min prévios aos experimentos 1 e 2.

4.6 Efeito da Sinvastatina Sobre o Tônus Vagal para o Coração

As frequências cardíacas intrínsecas não foram diferentes nos experimentos 1 e 2. Para o cálculo do tônus vagal, foi utilizada a média da FCI dos dois experimentos. Utilizaram-se os mesmos valores de FCI considerados para verificar o efeito da Sinvastatina sobre a FCI, e a FC média do intervalo entre 15 e 20 minutos de bloqueio farmacológico β - adrenérgico. Na TABELA 5, encontram-se os valores médios das variáveis utilizadas para cálculo do tônus vagal, bem como o tônus vagal. Como também podemos observar esse achado na FIGURA 4.

Para verificação do efeito da Sinvastatina, os dados dos grupos C e T foram comparados através de Teste-t de *Student* para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$.

Da mesma forma que o efeito vagal, o tônus vagal diferiu significativamente entre os grupos, C e T, onde observamos que no grupo T houve aumento do efeito e tônus vagal comparado ao grupo C. Os dados individuais do tônus vagal são mostrados no ANEXO VII.

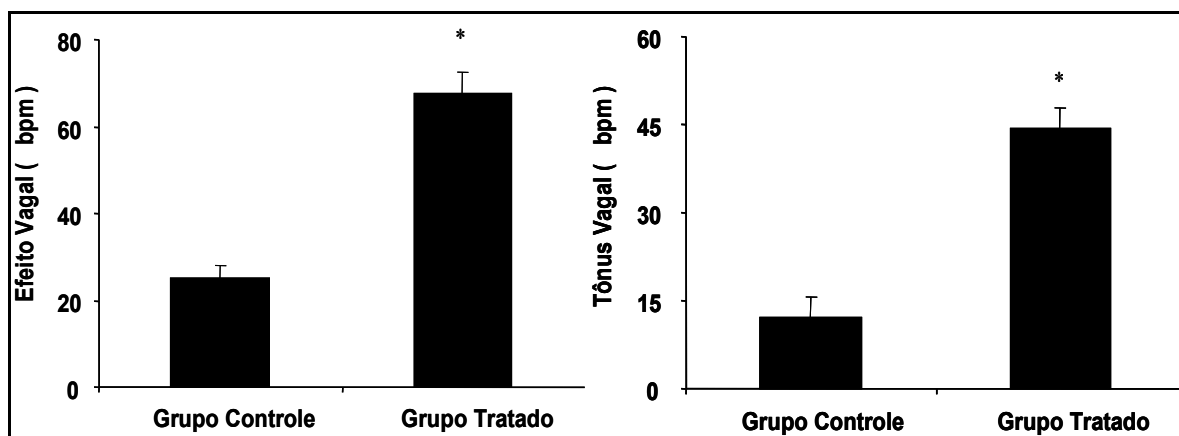


FIGURA 4 - Efeito e Tônus vagal nos grupos controle e tratado. * = Significância estatística ($p \leq 0,05$).

TABELA 5 - Tônus vagal e variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	P
FCI MÉDIA (bpm)	318 ± 3	365 ± 4	0,01
FC PROPRANOLOL (bpm)	306 ± 5	321 ± 3	0,37
TÔNUS VAGAL (bpm)	12 ± 4	44 ± 4	0,04

FCI MÉDIA = média dos registros de 15 min dos experimentos 1 e 2.

FC PROPRANOLOL= FC observada no intervalo entre 15 e 20 min após a injeção de propranolol.

4.7 Efeito da Sinvastatina Sobre o Efeito Simpático para o Coração

Como as FC controles foram semelhantes nos experimentos 1 e 2, para cálculo do efeito simpático, utilizado para verificar o efeito da sinvastatina, foi utilizada, como FC basal, a média da FC observada nos dois experimentos (TABELA 6); como FC sob bloqueio farmacológico beta-adrenérgico, utilizou-se a FC média dos 15-20 minutos sob ação do propranolol, por ser o período que, em média se observa o pico de ação do fármaco.

Para verificação do efeito da sinvastatina sobre o efeito simpático, os dados obtidos nos grupos C e T foram comparados através de Teste-t para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$. A FC sob bloqueio farmacológico (efeito simpático) não foi diferente entre os grupos. Os dados individuais são mostrados no ANEXO VIII.

TABELA 6 - Efeito simpático e variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	P
FC CONTROLE (bpm)	330 $\pm$ 4	348 $\pm$ 4	0,26
FC PROPRANOLOL (bpm)	306 $\pm$ 5	321 $\pm$ 3	0,37
EFEITO SIMPÁTICO (bpm)	24 $\pm$ 4	27 $\pm$ 2	0,81

FC CONTROLE = FC média dos registros de 15 min dos experimentos 1 e 2.

FC PROPRANOLOL= FC observada no intervalo entre 15 e 20 min após a injeção de propranolol.

4.8 Efeito da Sinvastatina Sobre o Tônus Simpático para o Coração

Como as freqüências cardíacas intrínsecas foram semelhantes nos experimentos 1 e 2, para cálculo do tônus simpático, foi utilizada a média da FCI dos dois experimentos.

Para verificação do efeito da sinvastatina sobre o tônus simpático, os dados obtidos a partir dos experimentos 1 e 2 nos grupos controle e tratado foram comparados através de Teste-t de *Student* para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$. Os dados individuais são mostrados no ANEXO IX.

Como aconteceu com o efeito simpático, o tônus simpático para o coração não diferiu entre os grupos (TABELA 7), principalmente devido à heterogeneidade dos dados.

TABELA 7 - Tônus simpático e variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

	GRUPO CONTROLE (n=8)	GRUPO TRATADO (n=8)	<i>P</i>
FC ATROPINA (bpm)	355 ± 4	415 ± 5	0,01
FCI MÉDIA (bpm)	318 ± 3	365 ± 4	0,01
TÔNUS SIMPÁTICO (bpm)	37 ± 4	50 ± 7	0,54

FCI MÉDIA = média dos registros de 15 min dos experimentos 1 e 2.

FC ATROPINA = FC observada no intervalo entre 10 e 15 min após a injeção de atropina.

4.9 Sumário dos Resultados Concernentes ao Controle Autonômico Cardíaco e Freqüência Cardíaca Intrínseca

A FIGURA 5 sumariza os achados nos grupos C e T, unindo as informações concernentes a FCI e ao controle autonômico esquematicamente. A FC basal não apresentou diferença nos grupos estudados. A FCI dos animais tratados foi maior do que a dos animais controles. Não houve diferença nos tônus e efeito simpático entre os grupos. No entanto, observamos diferença nos tônus e efeito vagal nos grupos estudados.

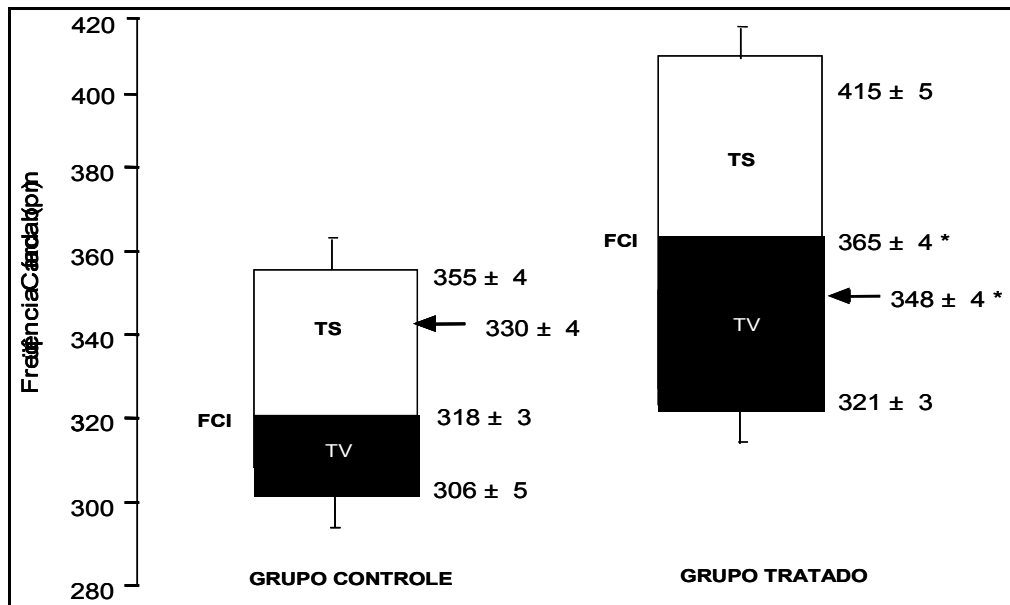


FIGURA 5 - Frequência cardíaca intrínseca (FCI), tônus vagal (TV) e simpático (TS), e frequência cardíaca de repouso (setas), nos grupos controle e tratado. * = diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).

4.10 Efeito da Sinvastatina Sobre a Modulação Autonômica para o Coração

Na figura 6 podemos observar o comportamento da modulação autonômica cardíaca nos grupos C e T. O componente de baixa frequência (BF, ms^2), representa parcialmente a modulação simpática cardíaca, não apresentou diferença significativa nos grupos estudados, no grupo T ($\text{BF}; 0,54 \pm 0,02 \text{ ms}^2$) quando comparado com o grupo C ($0,72 \pm 0,05 \text{ ms}^2$). Enquanto que, o grupo T, submetido ao tratamento com sinvastatina, apresentou um aumento significativo da modulação parassimpática cardíaca (AF; $1,24 \pm 0,04 \text{ ms}^2$) quando comparado com o grupo C ($0,86 \pm 0,04 \text{ ms}^2$). Essas informações associadas são corroboradas pela redução do balanço autonômico (BF/AF) observada no grupo T ($0,46 \pm 0,02 \text{ ms}^2$) quando comparada ao grupo C ($0,81 \pm 0,03 \text{ ms}^2$).

Para verificação do efeito da sinvastatina na modulação autonômica cardíaca, os dados foram comparados através de Teste-t para dados não pareados. A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$. Os dados individuais são mostrados no ANEXO X.

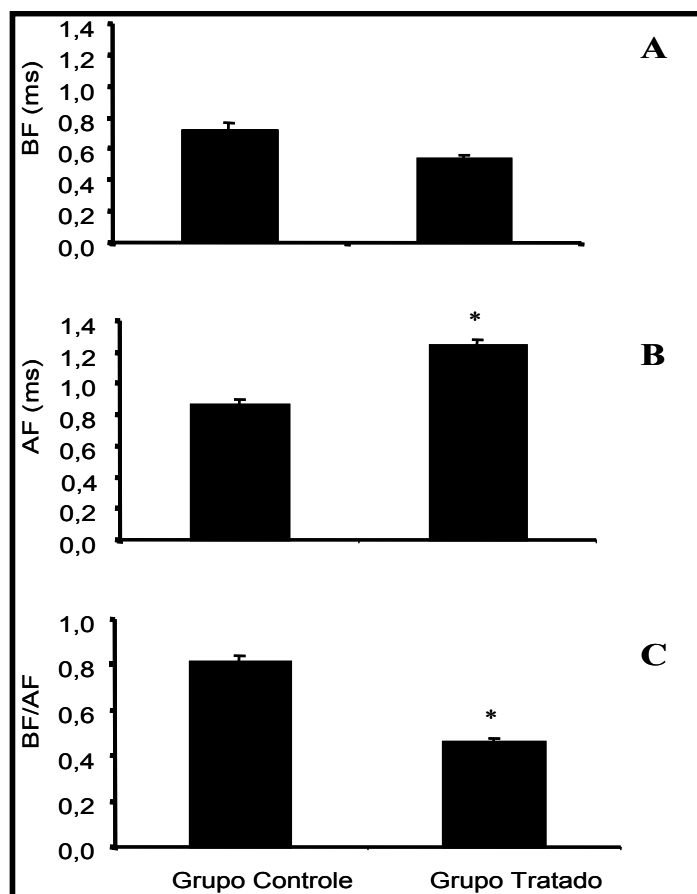


FIGURA 6 - Modulação autonômica da frequência cardíaca nos grupos controle e tratado. Componentes absolutos, de baixa (BF; gráfico A), alta frequência (AF; gráfico B) e balanço autonômico (BF/AF; gráfico C). * = diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo são: 1) A sinvastatina não promoveu alteração na frequência cardíaca basal em ratos idosos; 2) A frequência cardíaca intrínseca é maior em ratos idosos submetidos a tratamento com sinvastatina quando comparado aos ratos do grupo controle; 3) O tônus e o efeito parassimpático são maiores no grupo tratado com sinvastatina do que no grupo controle; 4) A sinvastatina não promoveu alteração no efeito e tônus simpático de ratos idosos; e 5) Pela análise espectral, observamos um aumento da modulação parassimpática com redução do balanço autonômico em ratos idosos tratados com sinvastatina quando comparado aos animais do grupo controle.

A idade dos animais nos grupos C ($24,75 \pm 0,1$ meses) e T ($24,5 \pm 0,1$ meses), caracteriza a amostra como realmente idosa, pois um rato é considerado idoso aos 24 meses de vida (DE SOTOMAYOR *et al*, 2005)). A idade não foi diferente entre os grupos estudados, principalmente pelo cuidado que se teve na separação dos animais. Cada animal, para ser incluso no grupo T deveria ter pelo menos um outro rato da mesma ninhada para compor o grupo C, e vice-versa. O pareamento foi completo, uma vez que, a amostra estudada não apresentou mortalidade.

Uma avaliação trimestral foi realizada para observar as alterações no peso corporal dos animais estudados durante todo o período de acompanhamento (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 meses), nela nós podemos observar que houve um ganho do peso corporal nos dois grupos. Este fato pode ser creditado a um consumo energético superior ao gasto calórico diário devido à condição de inatividade dos animais (BOLTER *et al*, 1973; SCHAEFER *et al*, 1992). É importante ressaltar que não houve diferença estatística entre os dois grupos, o que caracteriza uma homogeneidade da amostra também em relação a este parâmetro.

Os valores médios da PAS, PAD e PAM não diferiram entre os grupos estudados C e T de ratos idosos, esses dados são corroborados por estudos experimentais DE SOTOMAYOR *et al.* (2005), LEDINGHAM & LAVERTY (2002) e por estudos clínicos de TONELLI *et al.* (2006), ICHIHARA *et al.* (2005). No entanto, em estudos realizados por SICARD *et al.* (2005) e BORGHI *et al.* (2000) em pacientes hipertensos com hipercolesterolemia, observaram que tratamento com estatina a longo prazo reduz os níveis de pressão arterial. Em nosso estudo, utilizamos a estatina por um período de sete dias e nossos ratos idosos não apresentavam níveis de pressão arterial elevados, diferentemente dos estudos anteriores.

No presente estudo, foram empregados bloqueios farmacológicos para determinação da FCI e da participação de cada um dos ramos autonômicos na modulação da FC de ratos idosos em repouso. Em ratos idosos, este método foi utilizado previamente por KALIL, 1997. Nesses animais, foram utilizadas doses do antagonista β –adrenérgico, o propranolol, maior do que a utilizada previamente no Laboratório de Fisiopatologia da Hipertensão Arterial em ratos adultos jovens (4 vs. 8 mg.kg⁻¹), enquanto a dose de atropina foi similar (3 mg.kg⁻¹). Esse aumento na dose do antagonista adrenérgico para promover bloqueio da atividade simpática para o coração foi necessário, uma vez que já se sabe da ocorrência de dessensibilização dos receptores adrenérgicos com o envelhecimento fisiológico, acompanhado por um aumento da concentração plasmática de catecolaminas, deste modo, tornando necessária à utilização de uma dose maior desse antagonista adrenérgico para seu completo bloqueio. A dosagem de atropina utilizada, entretanto foi similar a aquela usada por outros autores (KALIL *et al.*, 1997; HUGHSON *et al.*, 1977; LIN & HORVATH, 1972).

A utilização dos valores da FC batimento a batimento permitiu que se verificasse o comportamento da FC durante todo o período do protocolo experimental. Assim, para que não houvesse influência da manipulação no momento da administração dos fármacos, foram realizadas injeções intravenosas ao invés de intraperitoneal.

Neste estudo podemos afirmar que não houve influência da cânula nos valores de FC basal encontrados, uma vez que, estes corroboram com aqueles observados anteriormente em ratos sedentários jovens estudados no nosso laboratório por URBANO, 2006 (325 ± 6 bpm) e em ratos idosos por KALIL, 1997.

A semelhança entre as frequências cardíacas basais nos experimentos (1 e 2), é resultado de condições ambientais bem controladas (temperatura e silêncio), além da realização de experimentos sempre no mesmo horário do dia, para evitar variações circadianas.

A semelhança da FCI observada nos experimentos 1 e 2 mostram que não houve influência da ordem de injeção de um ou outro fármaco na atividade do outro ramo autonômico, além de garantir um bloqueio autonômico similar, com valores de FCI reprodutíveis, evidenciando que os cálculos do controle autonômico da FC são realmente confiáveis.

Os resultados obtidos pela análise espectral, utilizando o algoritmo paramétrico autorregressivo, mostraram-se confiáveis, uma vez que, estes corroboraram com os dados observados pelo estudo do controle autonômico cardíaco, obtido através dos bloqueios farmacológicos.

Desta forma, consideramos que a metodologia empregada foi adequada para estudo da FC basal ou de repouso, da FCI e também do controle e da modulação autonômica da FC.

A eficácia da terapia com estatina tem sido bem estabelecida em diversos estudos randomizados. No entanto, poucos estudos clínicos investigaram o benefício desse fármaco na população senescente (> 70 anos).

O estudo PROSPER (*Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) investigou o efeito da pravastatina na prevenção de eventos cardiovasculares na população idosa e concluíram que a pravastatina reduzem a concentração de LDL, risco de doença coronariana e o risco de doença cerebrovascular (SHEPHERD *et al.*, 1999; SHEPHERD, 2003).

No presente estudo, a FC basal foi similar no grupo T quando comparado ao grupo C. De maneira geral, acredita-se que o envelhecimento fisiológico não

cause redução na FC de repouso ou bradicardia. Este assunto ainda é controverso. Alguns autores têm demonstrado que a frequência cardíaca sofre redução com o envelhecimento (ARORA *et al.*, 1987; CHEFER *et al.*, 1997; SCHWARTZ *et al.*, 1991; SIMPSON & WICKS, 1988), outros verificaram que essa redução não ocorre à medida que o organismo envelhece (FLEG *et al.*, 1985).

Uma provável explicação para a manutenção da FC basal ou de repouso, através dos anos, pode está relacionado à redução da frequência cardíaca intrínseca, redução do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático (ESLER *et al.*, 1981, ROWE & TROEN, 1980). Prévio estudo realizado por IRIGOYEN *et al.* (2000), demonstrou que o envelhecimento em ratos não promoveu alteração da FC basal, por outro lado, foi observada alteração no controle autonômica da FC.

Em humanos idosos saudáveis, submetidos a tratamento com sinvastatina, foi demonstrado que, esse fármaco não promoveu mudança na FC basal (ANTONCINELLI *et al.*, 1990). Por outro lado, em pacientes com insuficiência cardíaca, o tratamento com fluovastatina melhorou a FC de recuperação mas não a FC basal. Apesar do mecanismo não ser conhecido, este achado sugere que as estatinas podem atuar sobre a FCI e o controle autonômico cardíaco promovendo os ajustes necessários em situação de estresse (KATIRCIBASI *et al.*, 2005). Estes resultados corroboram com os encontrados no presente estudo, ou seja, a estatina não promoveu alteração na FC basal.

Apesar de não termos observado diferenças significativa na FC basal em nosso estudo, podemos verificar que no grupo T, a FC basal média apresentou um incremento médio de 17 batimentos, quando comparado ao grupo C. Esse achado poderia sugerir melhora da contratilidade e do relaxamento cardíaco, uma vez que, essa função é importante para o coração senescente, o qual tem capacidade reduzida em tolerar e responder, especialmente, em situação de estresse (LIM *et al.*, 2000; TAYLOR, 2003).

Até onde se tem conhecimento não existem estudos prévios que tenham investigado o comportamento da FCI em organismos idosos submetidos a tratamento com sinvastatina.

No presente estudo, ratos idosos submetidos a um protocolo de administração de sinvastatina por 07 dias apresentaram maior FCI em relação a ratos controles. Houve um aumento médio de 46 bpm, o que representou um incremento de aproximadamente 15% na FCI.

O achado do aumento da frequência cardíaca intrínseca com a sinvastatina é bastante interessante, considerando que o próprio envelhecimento a reduz (CRAFT & SCHWARTZ, 1995; JOSE, 1966; KUGA *et al*, 1993; LAKATTA 1993; SHANNON *et al.*, 1987; STANLEY *et al.*, 1996; WADDINGTON *et al.*, 1979).

Neste sentido, têm-se proposto que a redução da FCI, com aumento da idade, pode estar relacionada às alterações celulares (DAVIES *et al.*, 1983; LEV, 1954) e intersticiais (LEV, 1954; SHIRAIISHI *et al.*, 1992) do nodo sinoatrial que parecem emergir com o envelhecimento fisiológico (DAVIES & POMERANCE, 1972; KUGA *et al*, 1993). Se estas alterações podem explicar a diminuição da FCI com o envelhecimento, é possível que neste estudo, a sinvastatina tenha promovido alterações funcionais no nodo sinoatrial.

Estudos realizados por HUGHSON *et al.* (1977), encontraram uma correlação positiva entre a redução da FCI e a redução da resposta máxima a norepinefrina, deste modo, eles sugeriram que os fatores que limitavam a resposta cronotrópica máxima poderiam ser os mesmos que reduziam a FCI.

Da mesma forma que não existem estudos sobre o efeito da sinvastatina sobre a FCI, não existem estudos, com senescentes, que indiquem quais os mecanismos que promovem o aumento na FCI, quando estes indivíduos são submetidos a tratamento com esse fármaco.

Um provável mecanismo, pelo qual a Sinvastatina poderia promover alterações sobre a FCI nos ratos idosos, seria via ativação da síntese do óxido nítrico (ON), uma vez que, a ação das estatinas pode se dar a partir do aumento da sua síntese. HOGAN *et al.* (1999), demonstraram “in vivo”, que o ON exerce um pequeno, mas significativo, efeito cronotrópico positivo independente do sistema nervoso autonômico. Neste mesmo contexto, MUSIALEK *et al.* (1997), observaram que ativação da via GMPc - ON pode estimular as correntes ativadas por hiperpolarização nos miócitos do nó sinoatrial.

IRIGOYEN *et al.* (2000), ao estudarem em ratos idosos, a contribuição parassimpática sobre a FC basal, verificaram que esta se mostrava deprimida, embora a atividade simpática após bloqueio farmacológico estivesse preservada. Em nosso estudo, não tivemos um grupo adulto jovem, para avaliar comparativamente o comprometimento do controle autonômico cardíaco observado no grupo idoso. No entanto, podemos especular, que a contribuição parassimpática no grupo controle encontra-se reduzida, uma vez que, quando comparamos os dois grupos estudados, a sinvastatina aumentou o tônus e o efeito parassimpático.

Neste estudo, também foram observadas modificações nos índices de atividade parassimpática para o coração dos ratos submetidos a tratamento com sinvastatina.

Um provável mecanismo envolvido na restauração da responsividade parassimpática foi o proposto no estudo realizado por HAIGH *et al.* (1988), demonstraram que a depleção de lipoproteína de baixa densidade aumenta a responsividade parassimpática em células atriais. Desta forma, as estatinas poderiam alterar essa responsividade, em decorrência de promover redução nos lipídeos hepáticos.

A metodologia de análise utilizada para avaliar a atividade vagal para o coração foi adequada para responder os objetivos propostos, como também acreditamos, que não influenciou os resultados. Assim, os dados referentes ao tônus vagal corroboraram os dados de efeito vagal, mostrando que realmente houve aumento da atividade vagal para o coração pós-tratamento com sinvastatina em ratos idosos.

O achado de alteração no efeito e no tônus vagal mostra-se relevante, devido aos possíveis efeitos cardioprotetores associados ao aumento da atividade parassimpática para o coração (BILLMAN *et al.*, 1984). Um aumento da atividade vagal para o coração é benéfico nesta faixa etária, uma vez que já se sabe que o aumento da atividade vagal contribui para o aumento da variabilidade da FC, índice este correlato com um favorável prognóstico. Adicionalmente, existem relatos de aumento da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos idosos

submetidos a tratamento com estatinas, o que por si já se justificaria por um aumento da atividade vagal para o coração devido à redução da atividade vagal, observada com o envelhecimento.

Desta forma, podemos afirmar que em populações senescentes, a modificação da modulação vagal da FC com sinvastatina mostra-se importante e esperada.

No nosso estudo, com ratos idosos, não observamos modificação na atividade simpática para o coração pós-tratamento com sinvastatina. Os dados referentes ao tônus simpático corroboraram os dados de efeito simpático, mostrando que realmente não houve diminuição da atividade simpática para o coração pós-tratamento com sinvastatina.

Apesar de não termos observado alteração do efeito e tônus simpático nos ratos idosos submetidos a sinvastatina, estudo prévio, verificou que as estatinas podem contribuir para a redução de morte cardíaca súbita devido à alteração na modulação do tônus simpático (GENTLESK *et al.*, 2005).

Os achados do nosso estudo, referente à atividade simpática, mostram-se diferentes daqueles encontrado por PLIQUET *et al.* (2003a), no qual verificaram que a sinvastatina reduziu a atividade simpática do nervo renal. No presente estudo avaliamos a atividade simpática cardíaca, diferente do estudo anterior que avaliou a participação do simpático renal. Como também, vale ressaltar, que o tempo de tratamento com sinvastatina no nosso estudo foi um terço do realizado pelo PLIQUET *et al.* (2003a).

Diante de valores aumentados de FCI encontrados nesse estudo, é realmente possível que uma manutenção da atividade simpática com concomitante aumento da atividade parassimpática fosse necessário para manter os níveis adequados de FC basal.

A frequência cardíaca basal representa um poderoso meio de se avaliar o balanço autonômico ou simpato-vagal (TASK FORCE, 1996), essa informação tem sido demonstrado em estudo prospectivo, sendo fortemente relacionado à mortalidade (GILLUM *et al.*, 1991).

A medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos fornece informação da modulação vagal. Reduzida VFC tem associação com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (KANNEL *et al.*, 1987; VAN BOVEN *et al.*, 1998; PERDESEN *et al.*, 2000). Sabe-se que a VFC é reduzida na população idosa (CRAFT *et al.*, 1995).

No presente estudo, através da análise espectral da VFC, observamos que o componente de alta frequência da VFC, o qual representa a modulação parassimpática, mostra-se maior no grupo tratado com sinvastatina quando comparado com os ratos do grupo controle. Como não observamos diferença no componente de baixa frequência da FC entre os grupos estudados, que representa a modulação simpática cardíaca, temos, portanto uma redução do balanço simpato-vagal ou autonômico cardíaco. Esse achado corrobora com os dados obtidos com o bloqueio farmacológico.

Estudo utilizando VFC e sua análise espectral, realizado por PLIQUET *et al.* (2003b) na insuficiência cardíaca experimental, demonstrou que, a terapia com sinvastatina restaura a disfunção autonômica cardíaca, por aumentar a VFC e suas densidades espectrais de potência. Esse estudo corrobora em grande parte com os nossos achados, mesmo que não tenhamos observado alteração significativa na modulação simpática cardíaca.

VRTOVEC *et al.* (2005), observaram que pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada tratados por três meses com atorvastatina apresentaram aumento na VFC, neste mesmo estudo os autores também observaram que esse fármaco pode ter efeito anti-arrítmico. Aditivamente, outros estudos clínicos, avaliando a influência do tratamento com estatinas, em pacientes hipercolesterolêmicos com doença arterial coronariana e pós-infartados, sobre a modulação autonômica cardíaca através da VFC, demonstraram aumento dessa modulação (PEHLIVANIDIS *et al.*, 2001; RIAHI *et al.*, 2002). Apesar da estatina apresentar estes efeitos benéficos, o mecanismo pelo qual ela age sobre o controle cardíaco ainda não está completamente esclarecido.

Numa tentativa de elucidar os mecanismos envolvidos nos benefícios das estatinas sobre o controle autonômico cardíaco, PELAT *et al.* (2003),

demonstraram experimentalmente que tratamento com rosuvastatina diminui a expressão de caveolina-1 e promove síntese de ON com melhora da VFC. Em estudo com pacientes hipercolesterolêmicos, realizado por WELZIG *et al.*, (2003), demonstrou que a redução de colesterol por pravastatina altera a expressão $G\alpha_{i2}$, um componente molecular da sinalização parassimpática cardíaca. No nosso estudo, sinvastatina aumentou a modulação parassimpática, este achado, corrobora com os estudos anteriores. No entanto, não investigamos alterações moleculares ou bioquímicas.

Sabe-se que o ON é um importante sinalizador molecular na regulação da resistência vascular e contração miocárdica. BALLIGAND *et al.* (1993), demonstraram pela primeira vez, que a inibição da síntese do ON bloqueia o efeito cronotrópico negativo de agonistas colinérgicos em batimentos espontâneos de miócitos em ratos neonatais. Essa informação, foi conseqüentemente associada aos achados de HAN *et al.* (1994), onde observaram que a inibição da síntese do ON também previne a inibição dos canais de Ca^{++} tipo L das células do nodo sinoatrial, quando pré-estimulados adrenergicamente. A partir desses achados, começou a especulação de que o ON tem papel modulatório importante no controle autonômico da FC.

Estudos realizados por ELVAN *et al.* (1997), demonstraram que o ON além de estimular a modulação vagal, também inibe a neurotransmissão simpática. CHOATE *et al.* (2001), demonstraram evidências do papel modulatório do ON neuronal na bradicardia vagal. Ainda, neste mesmo sentido, SWEENEY *et al.* (2004), estudando coração de ratos *in vitro*, investigaram o papel do ON neuronal no controle vagal da FC, concluíram que o ON facilita o efeito vagal por agir nas sinapses pré e pós ganglionares.

Parece existir uma relação de dependência entre estatina e óxido nítrico. Como o óxido nítrico (ON) endógeno tem sido implicado na modulação da descarga parassimpática para o coração nos níveis pré e pós sináptico, um defeito ou alteração na sua síntese, pode ter participação e influenciar a banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca (PELAT, 2003). Deste modo, terapêuticas que propiciem a restauração da regulação vagal mediada pela

síntese do ON podem ser importantes em pacientes de alto risco, como também na população senescente.

Vários estudos, evidenciaram a participação do ON no controle da FC (ELVAN *et al.*, 1997; CHOATE *et al.*, 2001; SWEENEY *et al.*, 2004; BALLIGAND *et al.*, 1993; PELAT, 2003; HOGAN *et al.*, 1999; MUSIALEK *et al.*, 1997), quer via modulação do nó sinoatrial ou sistema nervoso autonômico. Em nosso estudo, demonstramos que a FCI e o controle vagal da FC foram aumentados no grupo de ratos idosos tratados com Sinvastatina. Sendo assim, podemos acreditar que essas alterações podem também ter sido desencadeadas a partir da participação do ON.

Em resumo, através das informações obtidas com a literatura, verificamos que: o envelhecimento promove alteração na FCI e no tônus parassimpático; as estatinas propiciam benefícios sobre o controle autonômico cardíaco; existe uma relação direta entre ON e atividade simpática e parassimpática; as estatinas conseguem restaurar a disfunção autonômica em animais e humanos. Desta forma, os prévios estudos, nos permitiram discutir a influência da sinvastatina sobre a FCI e sobre o controle autonômico cardíaco em ratos idosos.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÕES

Com base nos presentes resultados, concluiu-se que, em ratos idosos, a sinvastatina:

- a) não alterou a frequência cardíaca basal,
- b) aumentou a frequência cardíaca intrínseca,
- c) aumentou o efeito vagal sobre a frequência cardíaca,
- d) aumentou o tônus vagal sobre a frequência cardíaca,
- e) não alterou o efeito simpático sobre a frequência cardíaca,
- f) não alterou o tônus simpático sobre a frequência cardíaca,
- g) reduziu o balanço autonômico cardíaco.

Todos estes efeitos da sinvastatina poderiam ser benéficos ao induzir uma recuperação do controle autonômico cardíaco alterado pelo envelhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, A. The structure of baroreceptor in pathological conditions in man. In Baroreceptors and Hipertension, by P. Kezdi (ed.), Pergamon Press, Oxford, 273-291, 1967.

ANTONCINELLI, R.; ONORATO, G.; PAGELLI, P.; PIERAZZOLI, L. & PACIARONI, E. Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in elderly patients. **Clinic Therapeutic** 12(2):165-171, 1990.

ARORA, R.R.; MACHAC, J.; GOLDMAN, R.N.; BUTLER, R.N.; GORLIN, R. & HOROWITZ, S.F. Atrial kinetics and left ventricular diastolic filling in the healthy elderly. **Journal of the American College of Cardiology**, 9, 1255-1260, 1987.

ARREIAS, I.; SILVA, I. G. & PINHEIRO, L. Estatinas – Inibidoras da HMG-CoA. 2005. **Dissertação (Mestrado)**. Departamento de Toxicologia. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

BALLIGAND J. L.; KELLY R. A.; MARSDEN P. A.; SMITH T. W.; MICHEL T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, 90:347-351, 1993.

BASELLI, G.; CERUTTI, S.; CIVARTI, S.; LIBERATI, D.; LOMBARDI, F.; MALLIANI, A. & PAGANI, M. et al. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. **Comput Biomed. Research**. 19: 520-534, 1986.

BERNARDI, L.; LEUZZI, S.; RADAELLI, A.; PASSING, C.; JOHSTON, J. A. & SLEIGHT, P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood

pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? **Clinical Science** (London). 87(6): 649-654, 1994.

BILLMAN, G.E.; SCHWARTZ, P.J. & STONE, H.L. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. **Circulation**, 69: 1182-1189, 1984.

BOLTER, C.P.; HUGHSON, R.L. & CRITZ JB. Intrinsic rate and cholinergic sensitivity of isolated atria from trained and sedentary rate. **Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine**, 144: 364-367, 1973.

BORGHI, C.; PRANDIN, M. G.; COSTA, F. V.; BACCHELLI, S.; DEGLI ESPOSTI, D. & AMBROSIONI, E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia, **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 35 (4): 549-555, 2000.

BROVELLI, A.; SEP, C.; PALLAVICINI, G. & BALDUINI, C. Membrane processes during 'in vivo' aging of human erythrocytes. **Biomed Biochim Acta**. 42(11-12): S122-126, 1983.

BROWN, A. M. Receptors under pressure. An update on baroreceptors. **Circulation Research**, 46: 1-10, 1980.

CHAPLEAU, M. W.; ABBOUD, F. M.; CUNNINGHAM, T.; SULLIVAN, M. J. & WACHTEL, R. E. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. **Hypertension**, 26:2, 341-347, 1995.

CHEFER, S.I.; TALAN, M.I. & ENGEL, B.T. Central neural correlates of learned heart rate control during exercise: central command demystified. **Journal Applied Physiology**, 83, 5, 1448-1453, 1997.

CHEITLIN, M. D.; Cardiovascular physiology changes with aging. **American Journal Geriatric Cardiology**, 12(1): 9-13, 2003.

CHOATE JK; DANSON EJF; MORRIS JF; PATERSON DJ. Peripheral vagal control of heart rate is impaired in neuronal NOS knockout mice. **American Journal Physiology Heart Circulation Physiology**. 281: H2310-H2317, 2001.

CRAFT, N. & SCHWARTZ, J. B. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, Bethesda,, 268(4): H1441-1452, 1995.

DAVIES, M.J.; ANDERSON, R.H. & BECKER, A.E. **The conduction system of the heart**. London, Butherworths, 1983.

DAVIES, M.J. & POMERANCE, A. Quantitative study of ageing changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. **British Heart Journal**, 34, 150-152, 1972.

DE SOTOMAYOR, M. A.; PEREZ-GUERRERO, C.; HERRERA, M. D.; JIMÉNEZ, L.; MARIN, R.; MARHUENDA, E. & ANDRIANTSITOHAINA, R. Improvement of age-related endotelial dysfunction by simvastatin: effect on NO and COX pathways. **Brazilian Journal Pharmacology**, 146(8): 1130-1138, 2005.

ECKBERG, D. L. Sympathovagal balance. A critical appraisal. **Circulation**. 96: 3224-3232, 1997.

ELVAN A; RUBART M; ZIPES DP. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. **American Journal Physiology**. 272: H263-271, 1997.

ESLER, M.; SKEWS, H.; LEONARD, P.; JACKMAN, G.; BOBIK, A. & KORNER, P. Age-dependence of noradrenaline kinetics in normal subjects. **Clinical Science**. 60, 217-219, 1981.

FISHER, G. M. Effects of spontaneous hypertension and age on arterial connective tissue in the rat. **Experimental Gerontology**, 11: 209-215, 1976.

FLEG, J.L.; TZANKOFF, S.P. & LAKATTA, E.G. Age related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, 59, 1033-1039, 1985.

FRANCHINI, K. G.; MOREIRA, E. D. ; IDA, F. & KRIEGER, E. M. Alterations in the cardiovascular control by the chemoreflex and the baroreflex in old rats. **American Journal Physiology**, 270: R310-R313, 1996.

GENTLESK, P. J.; WILEY, T. & TAYLOR, A. J. A prospective evaluation of the effect of simvastatin on heart rate variability in non-ischemic cardiomyopathy. **American Heart Journal**, 150(3): 478-483, 2005.

GILLUM R. F.; MAKUE D. M. & FELDMAN J. J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. **American Heart Journal**.121:172-177, 1991

HAIGH, L. S.; LEATHERMAN, G. F.; O'HARA, D. S.; SMITH, T. W. & GALPER, J. B. Effects of low density lipoproteins and mevilonin on cholesterol content and muscarinic cholinergic responsiveness in cultured chick atrial cells. Regulation of levels of muscarinic receptors and guanine nucleotide regulatory proteins. **Journal Biology Chemical**. 263(30): 15608-15618, 1988.

HAN, X.; SHIMONI, Y. & GILES W. R. An obligatory role for nitric oxide in autonomic control of mammalian heart rate. **Journal Physiology** (Lond). 476:309-314, 1994.

HILGENBERG, F. Neurohistologic studies of the carotid sinus baroreceptors in hypertension. In *Baroreceptors and Hipertension*, by P. Kezdi (ed.), Pergamon Press, Oxford, 293-296, 1967.

HOGAN, N.; CASADEI, B. & PATERSON, D. J. Nitric oxide donors can increase heart rate independent of autonomic activation. **Journal Applied Physiology**. 87(1):97-103, 1999.

HUGHSON, R.L.; SUTTON, J.R.; FITZGERALD, J.D. & JONES, N.L. Reduction of intrinsic sinoatrial frequency and norepinephrine response of the exercised rat. **Canadian Journal of Physiological Pharmacology**, 55: 813-820, 1977.

ICHIRARA, A.; HAYASHI, M.; KOURA, Y.; TADA, Y.; KANESHIRO, Y. & SARUTA, T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hupertensives. **Journal of Human Hypertension**, 19(2): 103-109, 2005.

IRIGOYEN, M. C.; MOREIRA, E. D.; WERNER, A.; IDA, F.; PIRES, M. D. & CESTARI, I. A. & KRIEGER, E. M. Aging and baroreflex control of RSNA and heart rate in rats. **American Journal Phisiology Regulatory Integration Com. Phisiolology** 279 (5):: R1865-R1871, 2000.

JOSE, A.D. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. **American Journal of Cardiology**, 18: 448-476, 1966.

KALIL, L.M.P. Treinamento físico e frequência cardíaca de repouso em ratos idosos: avaliação da frequência cardíaca intrínseca e da modulação autonômica. 1997. **Dissertação (Mestrado)** - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo.

KANNEL, W. B.; DOYLE, J. T.; SHEPHARD, R. J.; STAMLER, J. & VOKONAS, P. S. Prevention of cardiovascular disease in the elderly. **Journal American College Cardiology**. 10(2): 25A-28A, 1987.

KATIRCIBASI, M. T.; CANATAR, T.; KOCUM, H. T.; EROL, T.; TEKIN, G.; DEMIRCAN, S.; TEKIN, A.; SEZGIN, A. T.; BALTALI, M. & MUDERRISOGLU, H. Decreased heart rate recovery in patients with heart failure. Effect of fluvastatin therapy. **International Heart Journal**. 46(5): 845-854, 2005.

KREIDER, M. S.; GOLDBERG, P. B. & ROBERTS, J. Effect of age on adrenérgico neuronal uptake in rat heart. Journal Pharmacology Experiency Therapeutic. 231(2): 367-372, 1984.

KRIEGER, E. M.; SALGADO, H. C. & MICHELINI, L. C. Resetting of the baroreceptors. In **Cardiovascular Physiology IV. International Review of Physiology**, vol. 26, by A. C. Guyton and J. E. Hall (eds) 19, University Park Press, Baltimore, 119-146, 1982.

KUGA, K.; YAMAGUCHI, I. & SURGISHITA, Y. Age-related changes of sinus node function and autonomic regulation in subjects without sinus node disease – Assessment by pharmacologic autonomic blockate. **Japanese Circulation Journal**,.57: 760-768, 1993.

LAKATTA, E. G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. **Physiological Reviews**, 73: 413-467, 1993.

LANDMESSER, U.; ENGBERDING, N.; BAHLMANN, F. H.; SCHAEFER, A.; WIENCKE, A.; HEINEKE, A.; SPIEKERMANN, S.; HILFIKER-KLEINER, D.; TEMPLIN, C.; KOTLARZ, D.; MUELLER, M.; FUCHS, M.; HORNING, B.; HALLER, H. & DREXLER, H. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival

after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, 110:1933-1939, 2004.

LAUFS, U.; WASSMANN, S. & SCHACKMANN, S. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. **Z. Kardiologie**, 93(2), 103-108, 2004.

LEDINGHAM, J. M.; LAVERTY, R. Fluvastatin remodels resistance arteries in genetically hypertensive rat, even in the absence of any effect on blood pressure. **Clinical Experimental of Pharmacology and Physiology**, 29(10): 931-934, 2002.
LEV, M. Aging changes in the human sinoatrial node. **Journal of Gerontology**, 9: 1-9, 1954.

LIM, C. C.; APSTEIN, C. S.; COLLUCI, W. S. & LIAO, R. Impaired cell shortening and relengthening with increased pacing frequency are intrinsic to the senescent mouse cardiomyocyte. **Journal Molecular Cellular Cardiology**. 32(11): 2075-2082, 2000.

LIN, Y. & HORVATH, S.M. Autonomic nervous control of cardiac frequency in the exercise-trained rat. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, 33: 796-799, 1972.

MALLIANI, A.; LOMBARDI, F. & PAGANI, M. Power spectrum analysis of heart rate variability: A tool to explore neural regulatory mechanisms. **Brasilian Heart Journal**, 71(1): 1-2, 1994.

MUSIALEK P; LEI M; BROWN HF; PATERSON DJ; CASADEI B. Nitric oxide can increased heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current I(f). **Circulation Research**. 81:60-68, 1997.

NÓBREGA, A. C. L.; FREITAS, E. V.; OLIVEIRA, M. A. B.; BAPTISTA, C. A. S.; DRUMMOND, L. R. & REZENDE, L. et al. Posicionamento oficial da Sociedade

Brasileira de Geriatria e Gerontologia: Atividade física e saúde do idoso. **Revista Brasileira Médica Esporte**, 5(6): 207-211, 1999.

NODE, K.; FUJITA, M.; KITAKAZE, M.; HORI, M. & LIAO, J. K. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Circulation** 108(7): 839-843, 2003.

OHNAKA, K. & TAKAYANAGI, R.; Change of endothelial function with aging. **Nippon Rinsho**, 63(6):989-993, 2005.

PACHECO, R. O. & SANTOS, S. S. C. Avaliação global de idosos em unidade de projeto de saúde da família (PSF). **Textos Sobre Envelhecimento**. Rio de Janeiro/RJ, 7(2): 2004.

PAGANI M; LOMBARDI F; GUZZETI S; RIMOLDI O; FURLAN R; PIZZINELLI P; SANDRONE G; Malfatto G; DELL'ORTO S; PICCALUGA E; TURIEL M; BASELLI G; CERUTTI S; MALLIANI A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**. 59:178-193, 1986.

PEDERSEN, T. R.; KJEKSHUS, J.; BERG, K.; HAGHFELT, O.; FAERGMAN, G. PYORALA, K.; MIETTINEN, T.; WILHELMSEN, L.; OLSSON, A. G.; WEDEL, H.; SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Atherosclerosis Supplement** (3): 81-87, 2004.

PEHLIVANIDIS N. A.; ATHYROS V. G.; DEMITRIADIS D. S.; PAPAGEORGIOU A. A.; BOULOUKOS V. J. & KONTOPOPULOS A. G. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary arterial disease. **Atherosclerosis**. 157:463-469, 2001.

PELAT, M.; DESSY, C.; MASSION, P.; DESAGER, J. P.; FERON, O. & BALLIGAND, J. L. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E-/- mice in vivo. **Circulation**, 107: 2480-2493, 2003.

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

PLIQUETT R. U.; CORNISH K. G.; PEULER J. D. & ZUCKER I. H. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. **Journal Applied Physiology**; 95: 700-704, 2003.

PUGH, K. G. & WEI, J. Y. Clinical implications of physiological changes in the aging heart. **Drugs Aging**, 18(4): 263-276, 2001.

RAMOS, L. R. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo, 18(3): 793-798, 2003.

RAMOS, L. R.; ROSA, T. E. C.; OLIVEIRA, Z. M. & MEDINA, M. C. G. Perfil do idoso em área metropolitana na região sudeste do Brasil: resultados de inquérito domiciliar. **Revista de Saúde Publica**, 27(2): 87-94, 1993.

RASMUSEN, C.; CYNOBER, L. & COUDERC, R. Arginine and statins: relationship between the nitric oxide pathways and the atherosclerosis development. **Annal Biology Clinical (Paris)**; 63(5): 443-455, 2005.

REES, P. M.; SLEIGHT, P.; ROBINSON, J. L.; BRONCHEK, L. I. & DOCTOR, A. Histology and ultrastructure of the carotid sinus in experimental hypertension. **Journal Comparativy Neurology**; 181 (2): 245-252, 1978.

RIABI, S.; CHRISTENSEN, J. H.; TOFT, E.; SKOU, H. A. & SCHMIDT, E. B. HMG-CoA reductase inhibitors improve heart rate variability in patients with a previous myocardial infarction. **Pharmacology Research**;45:479-483, 2002.

ROWE, J. W. & TROEN, B. R. Sympathetic nervous system and aging in man. **Endocrinological Reviews**, 1: 167-169, 1980.

SANGLARD, R. C. F.; HENRIQUES, G. R. P.; RIBEIRO, A. S. B.; CORREIA, A. L. & PEREIRA, J. S. Alteração dos parâmetros de marcha em função das queixas de instabilidade postural e queda nos idosos. **Fitness e Performance Journal**, 3 (3); 149-156, 2004.

SCHAEFER, M. E.; ALLERT, J. A.; ADAMS, H. R. & LAUGHLIN, M. H. Adrenergic responsiveness and intrinsic sinoatrial automaticity of exercise-trained rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, 24: 887-894, 1992.

SCHMIDLIN, O.; BHARATI, S.; LEV, M. & SCHWARTZ, J. B. Effects of physiological aging on cardiac electrophysiology in perfused Fisher 344 rat hearts. **American Journal Physiology**. 262: H97-H105, 1992.

SCHWARTZ, J.B.; GIBB, W.J. & TRAN, T. Aging effects on heart rate variation. **Journal of Gerontology**, 46: M99-M106, 1991.

SHANNON, D. C.; CARLEY, D. W. & BENSON, H. Aging of modulation of heart rate. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, Bethesda, 253: H874-8777, 1987.

SHEPHARD, R. J. **Envelhecimento, atividade física e saúde**. São Paulo: Phorte, 2003.

SHEPHERD, J. Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective. **Atherosclerosis Supplements** 4:17-22, 2003.

SHEPHERD, J.; BLAUW, G. J.; MURPHY, M. B.; COBBE, S. M.; BOLLEN, E. L.; BUCKLEY, B. M.; FORD, I.; JUKEMA, J. W.; HYLAND, M.; GAW, A.; LAGAAY, A. M.; PERRY, I. J.; MACFARLANE, P. W.; MEINDERS, A. E.; SWEENEY, B. J.; PACKARD, C. J.; WESTENDORP, R. G.; TWOMEY, C. & STOTT, D. J. The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. **American Journal Cardiology**. 84(10): 1192-1197, 1999.

SHIMADA, T.; TAKESHITA, Y.; MUROHARA, T.; SASAKI, K.; EGAMI, K.; SHINTANI, S.; KATSUDA, Y.; IKEDA, H.; NABESHIMA, Y. & IMAIZUMI, T. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious- aging *klotho* mouse. **Circulation**. 110: 1148-1155, 2004.

SHIRAISHI, I.; TAKAMATSU, T.; MINAMIKAWA, T.; ONOUSHI, Z. & FUJITA, S. Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging. **Circulation**, 85: 2176-2184, 1992.

SICARD, P.; LAUZIER, B.; OUDOT, A.; BUSSEUIL, D.; COLLIN, B.; DUVILLARD, L.; MOREAU, D.; VERGELY, C. & ROCHETTE, L. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux**, 98 (7-8): 804-808, 2005.

SIMPSON, D. M. & WICKS, R. Spectral analysis of heart rate indicated reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. **Journal of Gerontology**, 43: M21-M24, 1988.

SLEIGHT, P.; LA ROVERE, M. T.; MORTARA, A.; PINNA, G.; MAESTRI, R.; LEUZZI, S.; BIANCHINI, B.; TAVAZZI, L. & BERNARDI, L. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power

spectral analysis largely an index of baroreflex gain? **Clinical Science**. 88(1): 103-109, 1995.

SOLA, S.; MIR, M. Q.; LERAKIS, S.; TANDON, N. & KHAN, B. V. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. **Journal American College Cardiology**, 47(2): 332-337, 2006.

SPIRDUSO W. W. **Physical Dimensions of Aging**, Human Kinetics Press, NEW YORK, 2005.

STANLEY, G.; VEROTTA, D.; CRAFT, N. & SIEGEL, R.A. Age and autonomic effects on interrelationships between lung volume and heart rate. **American Journal of Physiology**, 270: H1833- H1839, 1996.

SWEENEY, C. & MARKOS, F. The role of neuronal nitric oxide in the vagal control of cardiac interval of the rat heart in vitro. **Autonomic Neuroscience**. 111 (2):110-115, 2004.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**. 93:1043-1065, 1996

TAYLOR, R. P. & SFARNES, J. W. Age, cell signaling and cardioprotection. **Acta Physiology Scandinavica**, 178(2) 107- 110, 2003.

TREASURE, C. B.; KLEIN, J. L.; WEINTRAUB, W. S.; TALLEY, J. D.; STILLABOWER, M. E.; KOSINSKI, A. S.; ZHANG, J.; BOCCUZZI, S. J.; CEDARHOLM, J. C. & ALEXANDER, R. W. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary artery diseases. **New England Journal Medicine** 332(8): 481-487, 1995.

TONELLI, M.; SACKS, F.; PFEFFER, M.; LOPEZ-JIMENEZ, F.; JHANGRI, G. S. & CURHAN, G. Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. **Journal of Human Hypertension**, 20(8): 554-556, 2006.

URBANO, F.O. S. Efeitos da dieta básica regional hiperssódica sobre os parâmetros hemodinâmicos, autonômicos cardíacos e bioquímicos em ratos durante diferentes fases de desenvolvimento. 2006. **Dissertação (Mestrado)** – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco.

VAN BOVEN, A. J.; JUKEMA, J. W.; HAAKSMA, J.; ZWINDERMAN, A. H.; CRIJNS, H. J. & LIE, K. I. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. Regress Study Group. **American Heart Journal**. 135(4): 571-576, 1998.

VRTOVEC B.; OKRAJSEK R.; GOLICNIK A.; FERJAN M.; STARC V. & RADOVANCEVIC B. Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duaration in patients with advanced chronic heart failure. **Journal of Cardiac Failure**. 11: 684-690, 2005.

YATES, R. D. & CHEN, I. Li. An electron microscopy study of the baroreceptors in the internal carotid artery of the spontaneously hypertensive rat. **Cellular and Tissue Reshearch**, 205 (3): 473-483, 1980. 1980.

WADDINGTON, J.L.; MACCULLOCH, M.J. & SAMBROOKS J.E. Resting heart rate variability in man declines with age. **Experiential Basel**, 35: 1197-1208, 1979.

WEDELL, G. & RIISAGER, M. Nerve terminations in the human carotid sinus. Variations in structure in the age group 52-80 years. **Journal Anatomy** 96: 25-38, 1962.

WELZIG, C. M; SHIN, D. G.; PARK, H. J.; KIM, Y. H.; SAUL, J. P. & GALPER, J. B.
Lipid lowering by pravastatin increases parasympathetic modulation of heart rate.
Circulation. 107:2743-2746, 2003.

ANEXOS

ANEXO I - Características da Amostra. Valores, individuais e em média $\pm$ erro padrão da média de idade dos animais inclusos nos grupos controle e tratado.

IDADE (meses)		
RATO	GRUPO CONTROLE	GRUPO TRATADO
R1	25	24
R2	25	24
R3	25	24
R4	25	24
R5	25	25
R6	25	25
R7	24	25
R8	24	25
MÉDIA $\pm$ EP	24,7 $\pm$ 0,1	24,5 $\pm$ 0,1

Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média.

ANEXO II - Características da Amostra. Valores individuais e em média $\pm$ erro padrão da média do peso corporal a cada trimestre dos animais incluídos nos grupos controle e tratado.

PESO CORPORAL (gramas)								
GRUPO CONTROLE								
<i>RATO</i>	<i>3 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>9 meses</i>	<i>12 meses</i>	<i>15 meses</i>	<i>18 meses</i>	<i>21 meses</i>	<i>24 meses</i>
RC1	326	382	418	446	463	484	488	489
RC2	320	379	411	439	471	483	490	492
RC3	322	385	413	457	465	472	483	490
RC4	328	373	420	456	468	477	490	493
RC5	322	379	415	447	460	477	489	493
RC6	327	376	417	452	476	483	499	504
RC7	317	382	415	454	468	482	492	499
RC8	320	385	419	446	474	488	500	504
MÉDIA $\pm$ EP	322 $\pm$ 0,5	380 $\pm$ 0,5	413 $\pm$ 0,7	449 $\pm$ 0,7	468 $\pm$ 0,7	485 $\pm$ 0,6	491 $\pm$ 0,7	495 $\pm$ 0,7
GRUPO TRATADO								
<i>RATO</i>	<i>3 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>9 meses</i>	<i>12 meses</i>	<i>15 meses</i>	<i>18 meses</i>	<i>21 meses</i>	<i>24 meses</i>
RT1	324	377	419	460	473	488	498	508
RT2	319	388	414	459	477	487	498	506
RT3	327	376	422	459	464	480	487	496
RT4	326	379	418	445	477	482	486	497
RT5	325	387	420	457	464	484	486	486
RT6	328	386	422	448	469	481	490	495
RT7	322	373	415	443	478	489	493	492
RT8	329	387	419	456	466	484	497	502
MÉDIA $\pm$ EP	325 $\pm$ 0,4	381 $\pm$ 0,7	421 $\pm$ 0,3	453 $\pm$ 0,8	471 $\pm$ 0,7	486 $\pm$ 0,5	491 $\pm$ 0,6	498 $\pm$ 0,9
<i>p entre grupos</i>	0,219	0,589	0,102	0,248	0,362	0,139	0,892	0,511

Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média a cada trimestre. p entre grupos = resultado de Teste-t para dados não pareados.

ANEXO III - Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) basais durante o experimento 1, nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
RC1	73,94	109,66	85,85
RC2	86,84	127,24	100,30
RC3	92,59	135,43	106,87
RC4	81,85	119,45	94,38
RC5	83,28	112,87	93,14
RC6	79,40	118,91	92,57
RC7	77,72	120,58	92,01
RC8	83,39	127,54	98,11
MÉDIA ± EP	82,37	121,46	95,40
GRUPO TRATADO			
RATO	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
RT1	78,04	106,49	87,52
RT2	78,15	110,23	88,84
RT3	71,80	114,70	86,10
RT4	80,28	119,53	93,36
RT5	93,95	123,39	103,77
RT6	96,27	127,35	106,63
RT7	67,18	111,66	82,01
RT8	74,29	110,70	86,42
MÉDIA ± EP	79,99	115,51	91,83
<i>p entre grupos</i>	0,57	0,15	0,37

Os dados individuais representam a média ± erro padrão da média.

p entre grupos = resultado de Teste-t para dados não pareados

* $p < 0,05$.

ANEXO IV - Valores individuais de frequência cardíaca (FC) basal observados nos experimentos 1 e 2 e sua média dos dois dias, nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	FC DO DIA 1 (bpm)	FC DO DIA 2 (bpm)	FC MEDIA (bpm)
RC1	282,4	337,8	310,1
RC2	387,0	388,1	387,6
RC3	375,6	330,0	352,8
RC4	320,3	339,4	329,9
RC5	291,0	335,0	313,0
RC6	322,7	352,1	337,4
RC7	290,9	343,0	316,9
RC8	305,1	279,9	292,5
MÉDIA ± EP	221,9 ± 4,9	338,2 ± 3,7	330,0 ± 3,7
p dia 1 vs. dia 2	0,25		
GRUPO TRATADO			
RATO	FC DO DIA 1 (bpm)	FC DO DIA 2 (bpm)	FC MÉDIA (bpm)
RT1	325,6	356,9	341,3
RT2	347,3	475,7	411,5
RT3	312,5	408,9	360,7
RT4	328,8	287,9	308,3
RT5	346,6	372,5	359,5
RT6	363,5	322,4	343,0
RT7	339,2	341,6	340,4
RT8	330,2	305,7	317,9
MÉDIA ± EP	336,7 ± 2,0	358,9 ± 7,6	347,8 ± 3,9
p dia 1 vs. dia 2	0,35		
p entre grupos	0,341	0,339	0,264

Os dados individuais representam a média ± erro padrão da média.

p dia1 vs. dia2 = resultado de Teste-t para dados pareados

p entre grupos = resultado de Teste-t para dados não pareados. * p < 0,05.

ANEXO V - Valores individuais e médios da Frequência cardíaca intrínseca referente ao intervalo de 15 a 20 min de ação do segundo fármaco injetado, no experimento 1 (DIA 1) e no experimento 2 (DIA 2) dos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	FCI DO DIA 1 (bpm)	FCI DO DIA 2 (bpm)	FCI MÉDIA (bpm)
RC1	320,9	335,6	328,2
RC2	315,5	375,1	345,3
RC3	322,6	308,4	315,5
RC4	351,3	298,9	325,1
RC5	317,6	326,9	322,3
RC6	326,3	311,5	318,9
RC7	344,2	295,6	319,9
RC8	280,6	261,2	270,9
MÉDIA ± EP	322,4 ± 2,6	314,2 ± 4,2	318,6 ± 2,6
p dia 1 vs. dia 2	0,54		
GRUPO TRATADO			
RATO	FCI DO DIA 1 (bpm)	FCI DO DIA 2 (bpm)	FCI MÉDIA (bpm)
RT1	347,0	339,0	343,0
RT2	350,3	392,5	371,4
RT3	286,1	348,4	317,2
RT4	358,5	350,9	354,7
RT5	420,0	392,0	406,0
RT6	374,6	344,9	359,7
RT7	353,4	389,0	371,2
RT8	386,2	409,3	397,8
MÉDIA ± EP	359,5 ± 4,8	370,8 ± 3,4	365,1 ± 3,6
p dia 1 vs. dia 2	0,39		
p entre grupos	0,03	0,02	0,002

Os dados individuais representam a média ± erro padrão da média.

ANEXO VI - Dados individuais de efeito vagal e de variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	FC BASAL (bpm)	FC ATROPINA (bpm)	EFEITO VAGAL (bpm)
RC1	310,1	343,8	33,6
RC2	387,6	396,6	9,1
RC3	352,8	390,7	37,9
RC4	329,9	396,9	67,0
RC5	313,0	350,3	37,3
RC6	337,4	337,3	-0,1
RC7	316,9	312,6	-4,3
RC8	292,5	314,2	21,7
MÉDIA ± EP	330,0 ± 3,7	355,3 ± 4,4	25,3 ± 2,9
GRUPO TRATADO			
RATO	FC BASAL (bpm)	FC ATROPINA (bpm)	EFEITO VAGAL (bpm)
RT1	341,3	384,0	42,8
RT2	411,5	459,6	48,1
RT3	360,7	424,7	63,9
RT4	308,3	450,0	141,7
RT5	359,5	452,4	92,8
RT6	343,0	434,3	91,3
RT7	340,4	369,1	28,7
RT8	317,9	349,0	31,1
MÉDIA ± EP	347,8 ± 3,9	415,4 ± 5,3	67,6 ± 4,8
p entre grupos	0,264	0,008	0,02

FC BASAL = média dos registros basais dos experimentos 1 e 2.

FC ATROPINA= média ± erro padrão da média da FC observada no intervalo entre 15 e 20 min após a injeção de atropina.

MÉDIA ± EP = Média ± erro padrão da média, de cada variável, em cada grupo.

ANEXO VII - Dados individuais de tônus vagal e de variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	FCI MÉDIA (bpm)	FC PROPRANOLOL (bpm)	TÔNUS VAGAL (bpm)
RC1	328,2	333,5	-5,3
RC2	345,3	380,7	-35,4
RC3	315,5	298,4	17,2
RC4	325,1	278,8	46,3
RC5	322,3	324,6	-2,3
RC6	318,9	280,8	38,1
RC7	319,9	276,0	43,9
RC8	270,9	276,4	-5,5
MÉDIA ± EP	318,6 ± 2,6	306,1 ± 4,7	12,1 ± 3,6
GRUPO TRATADO			
RATO	FCI MÉDIA (bpm)	FC PROPRANOLOL (bpm)	TÔNUS VAGAL (bpm)
RT1	343,0	319,8	23,3
RT2	371,4	358,1	13,3
RT3	317,2	308,4	8,8
RT4	354,7	287,8	66,9
RT5	406,0	359,2	46,8
RT6	359,7	319,0	40,7
RT7	371,2	312,9	58,3
RT8	397,8	301,5	96,3
MÉDIA ± EP	365,1 ± 3,6	320,8 ± 3,2	44,3 ± 3,7
<i>p entre grupos</i>	0,02	0,375	0,046

FCI MÉDIA = média dos registros de 15 min dos experimentos 1 e 2.

FC PROPRANOLOL= média±desvio padrão da média da FC observada no intervalo entre 15 e 20 min após a injeção do propranolol.

MÉDIA ± EP= Média ± erro padrão da média, de cada variável, em cada grupo.

ANEXO VIII -Dados individuais do efeito simpático e de variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	FC BASAL (bpm)	FC PROPRANOLOL (bpm)	EFEITO SIMPÁTICO (bpm)
RC1	310,1	333,5	-23,4
RC2	387,6	380,7	6,9
RC3	352,8	298,4	54,5
RC4	329,9	278,8	51,1
RC5	313,0	324,6	-11,6
RC6	337,4	280,8	56,6
RC7	316,9	276,0	40,9
RC8	292,5	276,4	16,1
MÉDIA ± EP	330,0 ± 3,7	306,1 ± 4,7	23,9 ± 3,9
GRUPO TRATADO			
RATO	FC BASAL (bpm)	FC PROPRANOLOL (bpm)	EFEITO SIMPÁTICO (bpm)
RT1	341,3	319,8	21,5
RT2	411,5	358,1	53,3
RT3	360,7	308,4	52,3
RT4	308,3	287,8	20,5
RT5	359,5	359,2	0,3
RT6	343,0	319,0	23,9
RT7	340,4	312,9	27,5
RT8	317,9	301,5	16,5
MÉDIA ± EP	347,8 ± 3,9	320,8 ± 3,2	27,0 ± 2,2
p entre grupos	0,264	0,375	0,812

FC BASAL = média dos registros de 15 min de repouso dos experimentos 1 e 2.

FC PROPRANOLOL= média ± erro padrão da média da FC observada no intervalo entre 15 a 20 min após a injeção do propranolol.

MÉDIA ± EP= Média ± erro padrão da média, de cada variável, em cada grupo.

ANEXO IX -Dados individuais do tônus simpático e de variáveis utilizadas para seu cálculo, nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	FC ATROPINA (bpm)	FCI MÉDIA (bpm)	TÔNUS SIMPÁTICO (bpm)
RC1	343,8	328,2	15,5
RC2	396,6	345,3	51,3
RC3	390,7	315,5	75,2
RC4	396,9	325,1	71,8
RC5	350,3	322,3	28,0
RC6	337,3	318,9	18,4
RC7	312,6	319,9	-7,3
RC8	314,2	270,9	43,3
MÉDIA ± EP	355,3 ± 4,4	318,6 ± 2,6	37,1 ± 3,6
GRUPO TRATADO			
RATO	FC ATROPINA (bpm)	FCI MÉDIA (bpm)	TÔNUS SIMPÁTICO (bpm)
RT1	384,0	343,0	41,0
RT2	459,6	371,4	88,1
RT3	424,7	317,2	107,4
RT4	450,0	354,7	95,3
RT5	452,4	406,0	46,4
RT6	434,3	359,7	74,6
RT7	369,1	371,2	-2,1
RT8	349,0	397,8	-48,8
MÉDIA ± EP	415,4 ± 5,3	365,1 ± 3,6	50,2 ± 6,7
p entre grupos	0,008	0,002	0,548

FC ATROPINA= média ± erro padrão da média da FC observada no intervalo entre 15 a 20 min após a injeção de atropina.

FCI MÉDIA = média dos registros de 15 min dos experimentos 1 e 2.

MÉDIA ± EP= Média ± erro padrão da média, de cada variável, em cada grupo.

ANEXO X - Dados individuais e médios dos componentes de baixa (BF) e alta frequência (AF) e banco autônomo (BF/AF) da frequência cardíaca nos grupos controle e tratado.

GRUPO CONTROLE			
RATO	BF <i>ms</i>²	AF <i>ms</i>²	BF/AF <i>ms</i>²
RC1	0,77	1,17	0,66
RC2	0,41	0,67	0,62
RC3	0,46	0,63	0,74
RC4	1,40	1,15	1,21
RC5	0,38	0,40	0,95
RC6	1,28	1,33	0,96
RC7	0,59	0,77	0,76
RC8	0,46	0,76	0,60
MÉDIA ± EP	0,72 ± 0,05	0,86 ± 0,04	0,81± 0,03
GRUPO TRATADO			
RATO	BF <i>ms</i>²	AF <i>ms</i>²	BF/AF <i>ms</i>²
RT1	0,49	1,28	0,38
RT2	0,45	0,92	0,49
RT3	0,61	0,98	0,63
RT4	0,72	1,45	0,50
RT5	0,33	1,87	0,18
RT6	0,78	1,46	0,53
RT7	0,43	0,97	0,44
RT8	0,50	0,96	0,52
MÉDIA ± EP	0,54 ± 0,02	1,24 ± 0,04 *	0,46 ± 0,02 *
<i>p</i> entre grupos	0,260	0,038	0,001

MÉDIA ± EP= Média ± erro padrão da média, de cada variável, em cada grupo. * $p \leq 0,05$ entre grupos

