



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DÉBORAH VICTÓRIA GOMES NASCIMENTO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DÉBORAH VICTÓRIA GOMES NASCIMENTO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz.

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2021

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Ligia F. dos Santos, CRB4/2005

N244e Nascimento, Déborah Victória Gomes.
Efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio: uma revisão da literatura/ Déborah Victória Gomes Nascimento. - Vitória de Santo Antão, 2021.
42 folhas; quad.

Orientador: Thyago Moreira de Queiroz.
TCC (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2021.
Inclui referências.

1. Hipertensão. 2. Doadores de Óxido Nítrico. 3. Rutênio. I. Queiroz, Thyago Moreira de (Orientador). II. Título.

616.132 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE - 077/2021

DÉBORAH VICTÓRIA GOMES NASCIMENTO

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 04/08/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira
Universidade Federal de Pernambuco

Me. Aline Maria Nunes de Lira Gomes Bloise
Universidade Federal de Pernambuco

Bel^a Sílvia Maria Luna Alves
Universidade Federal de Pernambuco

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”

(Josué 1:9)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por tamanha bondade comigo. Por me permitir viver o sonho de ser formada pela UFPE. Por ter me guiado e me apresentado pessoas maravilhosas na minha jornada acadêmica e por estar comigo até aqui durante toda a graduação.

Aos meus pais e familiares, por todo incentivo dado a minha educação e por permanecerem sempre ao meu lado, confiando e impulsionando todos os meus sonhos. Vocês são o meu incentivo diário.

Ao meu noivo Joabe, pela paciência durante a graduação, por compartilhar junto a mim o desejo de crescimento mútuo, por todo amor e companheirismo.

As minhas amigas Bruna e Carla pela parceria e amizade durante toda a graduação, por todo conhecimento compartilhado, ajuda em trabalhos, congressos, monitorias, projetos de extensão, risadas e choros vivenciados.

A todo o grupo de iniciação científica, especialmente a Mirelly, Gabriela, Ellen e Vanessa, pelos ensinamentos, experimentos, seminários, risadas e pela amizade. Foi uma experiência ímpar só vivenciada numa universidade pública e de qualidade.

Ao meu orientador professor Thyago, pela paciência, confiança, ajuda e estímulo ao nosso crescimento durante a graduação, iniciação científica e orientação deste trabalho.

Aos meus professores, técnicos de laboratório e monitores, que transmitiram ensinamentos que vão muito além da grade curricular de nutrição. A eles que me ensinaram e mostraram a importância do cuidado do outro na sua integralidade e respeito.

A todos, o meu agradecimento, pela ajuda ofertada para eu me formar uma Nutricionista que enxerga verdadeiramente as pessoas, alimentando muita dedicação, respeito, empatia e amor pelo que faz.

RESUMO

As doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial (HA), são as principais causas de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento, causando um grande impacto na saúde humana. O endotélio desempenha um papel importante no controle da pressão arterial (PA). Agressões ao endotélio geram uma resposta inflamatória, com atuação de diversos tipos celulares, levando a um quadro de disfunção da célula endotelial. Um dos principais fatores vasodilatadores liberados pelo endotélio, que está intimamente relacionado ao controle do tônus vascular, é o óxido nítrico (NO). Compostos farmacológicos que liberam o NO apresentam ferramentas úteis para estudar e compreender o papel do NO na fisiologia e desordens cardiovasculares e o mecanismo de ação do NO. O estudo tem como objetivo construir uma revisão da literatura sobre os efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio. O presente trabalho consistiu de uma revisão bibliográfica nas bases de dados eletrônicas MEDLINE / PubMed, SciELO e Google Acadêmico a fim de selecionar pesquisas relevantes para o tema proposto. Foram usados como descritores os termos: “Hipertensão”, “Doadores de Óxido Nítrico”, “Complexos de rutênio”, “Vasorrelaxamento”, e suas combinações. Como critérios de inclusão foram adotados: 1) estudos de revisão/originais/experimentais, 2) idiomas Português/Inglês/Espanhol, 3) realizados em ratos, 4) que analisaram os efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio, 5) estudos realizados no período de 34 anos, desde 1987 a 2021. Como critérios de exclusão, foram adotados: 1) documentos indisponíveis para leitura, 2) estudos que não se relacionaram ao tema, 3) estudos que testaram os complexos de rutênio para diferentes áreas da pesquisa. Foi visto em estudos em ratos que os complexos de rutênio promovem um efeito vasorrelaxante envolvendo a ativação da guanilil ciclase solúvel (GCs), a produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) e a ativação dos canais de potássio (K⁺) e efeito hipotensor, mais lento, sem taquicardia reflexa e de longa duração quando comparado a doadores clássicos de NO, como o Nitroprussiato de sódio (NPS), podendo tornar-se fármacos líderes no tratamento de diversas doenças cardiovasculares. Contudo, mais estudos devem ser realizados para garantir a segurança de seu uso.

Palavras-chave: hipertensão; doadores de óxido nítrico; complexos de rutênio; vasorrelaxamento.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, including arterial hypertension (AH), are the main causes of death in developed and developing countries, causing a great impact on human health. The endothelium plays an important role in controlling blood pressure (BP). Aggression to the endothelium generates an inflammatory response, with the action of several cell types, leading to a picture of endothelial cell dysfunction. One of the main vasodilator factors released by the endothelium, which is closely related to the control of vascular tone, is nitric oxide (NO). Pharmacological compounds that release NO present useful tools to study and understand the role of NO in cardiovascular physiology and disorders and the mechanism of action of NO. The study aims to build a literature review on the cardiovascular effects of ruthenium complexes. The present work consisted of a literature review in the electronic databases MEDLINE / PubMed, SCiELO and Academic Google in order to select relevant research for the proposed theme. The following terms were used as descriptors: "Hypertension", "Nitric Oxide Donors", "Ruthenium Complexes", "Vasorelaxation", and their combinations. The following inclusion criteria were adopted: 1) review/original/experimental studies, 2) Portuguese/English/Spanish languages, 3) performed in rats, 4) that analyzed the cardiovascular effects of ruthenium complexes, 5) studies performed in the period 34 years old, from 1987 to 2021. The following exclusion criteria were adopted: 1) documents unavailable for reading, 2) studies that were not related to the topic, 3) studies that tested ruthenium complexes for different areas of research. It was observed in studies in rats that ruthenium complexes promote a vasorelaxant effect involving the activation of soluble guanylyl cyclase (sGC), the production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and the activation of potassium channels (K⁺) and a slower hypotensive effect, without reflex tachycardia and prolonged -durable - when compared to classic NO donors, such as sodium nitroprusside (NPS), may become the main drugs in the treatment of various cardiovascular diseases. However, more studies must be carried out to ensure the safety of its use.

Keywords: hypertension; nitric oxide donors; ruthenium complexes; vasorelaxation.

LISTA DE ABREVIações

ACh – Acetilcolina

Ang II – Angiotensina II

BH4 – tetrahidrobiopterina

BPY – cis- [Ru (BPY)₂ (NO₂) (NO)] (PF₆)₂

Ca²⁺ – Cálcio

CMLV – célula muscular lisa vascular

CN – Cianeto

DC – Débito cardíaco

DCVs – Doenças cardiovasculares

DE – Disfunção endotelial

EDRF – fator relaxante derivado do endotélio

E_{max} – Efeito Máximo

eNOS ou NOS-III – Óxido nítrico sintase endotelial

EROs – Espécies reativas de oxigênio

ET-1 – Endotelina-1

FAD – flavina adenina dinucleotídeo

FC – Frequência cardíaca

FEN – Fenilefrina

FMN – flavina mononucleotídeo

FOR0811 – cis - [Ru (bpy)₂ ImN (NO)]³⁺

GCs – Guanil-ciclase solúvel

GMPc – Guanosina monofosfato cíclica

GTN – Trinitrato de gliceril

GTP – Guanosina trifosfato

HA – Hipertensão arterial

iNOS ou NOS-II – Óxido nítrico sintase induzível

IL-6 – Interleucina-6

IP3 – 1,4,5-trisfosfato de Inositol

IP3R – inibição do receptor de IP3

ISDN – Dinitrato de isossorbida

ISMN – mononitrato de isossorbida

K⁺ –Potássio

L-NAME – N-omega-Nitro-L-Arginine Methly Ester Hydrochloride

nNOS ou NOS I – Óxido nítrico sintase Neuronal

MLV – Músculo liso vascular

NADPH –Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo Fosfato

NO- – Ânion Nitroxil

NO – Óxido Nítrico

NO• – Óxido nítrico radical

NOS – Óxido nítrico sintase

NPS – Nitroprussiato de sódio

ODQ – 1H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3-a]-quinoxalin-1-ona

PA –Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C-reativa

PKG – proteína cinase dependente do GMPc

PP – Pressão de Pulso

RSNO - Nitrosotióis

RuBPY – cis - [Ru (bpy) 2 (py) (NO 2)] (PF 6)

RVPT – Resistência vascular periférica total

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

VES – Volume de ejeção sistólica

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio em ratos por meio da reatividade e cateterização vascular.....	28
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	15
3 OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4 MATERIAL E MÉTODOS	17
5 RESULTADOS	18
5.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	18
5.2 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL	20
5.3 ÓXIDO NÍTRICO E SISTEMA CARDIOVASCULAR	21
5.5 METALOFÁRMACOS	25
5.6 EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO EM RATOS POR MEIO DA REATIVIDADE E CATETERIZAÇÃO VASCULAR.....	26
6 DISCUSSÃO	32
7 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial (HA), são as principais causas de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento, causando um grande impacto na saúde humana. HA é a causa mais prevalente, apresentando no Brasil, taxas de 21,4% entre as pessoas acima de 18 anos, segundo dados da pesquisa nacional de saúde realizada recentemente, o que representa cerca de 31 milhões de portadores. (SHRIVASTAVA; SHRIVASTAVA; RAMASAMY, 2014; MALTA et al., 2015).

No Brasil, a HA atinge 32,5% da população, o que é equivalente a 36 milhões de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos. A HA apresenta elevados custos médicos e socioeconômicos decorrentes principalmente das complicações que a acompanham, tais como: acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e insuficiência renal crônica (SBH, 2016).

A HA é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM) (SBH, 2016).

O endotélio tem papéis múltiplos e importantes em eventos fisiológicos e fisiopatológicos como na HA, sendo uma monocamada de células poligonais achatadas que reveste a parte interna dos vasos sanguíneos (TEIXEIRA et al., 2014). Por meio de múltiplas funções, o endotélio mantém a homeostasia do microambiente onde está envolvido na produção de potentes mediadores vasoativos (FRUHBECK, 1999). Agressões ao endotélio provenientes da hipercolesterolemia, tabagismo, HA, DM, agentes virais e imunológicos geram uma resposta inflamatória, com atuação de diversos tipos celulares, levando a um quadro de disfunção da célula endotelial, enrijecimento da parede vascular e formação da placa de aterosclerose (FAVERO et al., 2014).

A Disfunção endotelial (DE) é caracterizada principalmente pela diminuição da capacidade das células endoteliais liberar óxido nítrico (NO), determinada pelo

estresse oxidativo, adesão de leucócitos, resposta inflamatória, ativação plaquetária e trombose (SUN et al., 2016).

Um dos principais fatores vasodilatadores liberados pelo endotélio, que está intimamente relacionado ao controle do tônus vascular, é o óxido nítrico (NO). Desde o início da sua descoberta em 1980 por Furchgott e Zawadzki, o NO vem sendo estudado e demonstrado ações no controle da PA, neurotransmissão e inibição da agregação plaquetária. A síntese de NO endógeno ocorre por intermédio da catálise da L-arginina pela Óxido nítrico sintase (NOS). Existem três subtipos de NOS: NOS neuronal (nNOS ou NOS1); NOS induzível (iNOS ou NOS2); e NOS endotelial (eNOS ou NOS3). (NAKAHIRA et al., 2010). Uma vez produzido pela NOS, o NO é liberado e liga-se à guanilil ciclase solúvel (GCs), que é o mediador primário da bioatividade do NO (COSTELL et al., 2012). A GCs quando ativa, converte guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (DERBYSHIRE; MARLETTA, 2012).

A administração exógena de NO é um atrativo, bem como uma alternativa farmacológica no estudo e tratamento da hipertensão. A versatilidade química desta molécula permite a síntese de uma variedade de doadores de NO, cada um com diferentes taxas de liberação de NO (SERLI et al., 2002; MILLER; MEGSON, 2007; MUNHOZ et al., 2012).

Ao longo dos anos, compostos contendo íons metálicos são utilizados com grande relevância no tratamento de diferentes doenças e, sabe-se que a utilização dos mesmos é feita há cerca de 5000 anos (ORVIG et al., 1999). Pelo fato de muitos desses compostos apresentarem metal em sua estrutura e, possuírem propriedades farmacológicas, os mesmos são conhecidos como metalofármacos. Compostos farmacológicos que liberam o NO, apresentam ferramentas úteis para estudar e compreender o papel do NO na fisiologia e desordens cardiovasculares e o mecanismo de ação do NO (RANG et al., 2016; SILVA, 2010).

Os doadores de NO podem ser divididos em: doadores diretos, nitrosotíóis (RSNO) e nitratos orgânicos. Os nitratos orgânicos, clássicos doadores de NO, possuem uma limitação quanto ao uso prolongado, devido ao desenvolvimento de tolerância, um complexo fenômeno multifatorial, associado à geração do estresse oxidativo e da DE. Evidencia-se, ainda, aumento da citotoxicidade e

comprometimento do prognóstico pós-tratamento (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007).

A química dos complexos de metal nitrosilos tornou-se significativa devido ao papel importante envolvendo metal de transição nos processos biológicos de NO, bem como o papel de produzir espécies termodinamicamente lábeis e cineticamente estáveis (FORD; WINK; STANBURY, 1993; WINK et al., 1993).

O rutênio é o elemento metálico que mais forma complexos nitrosilos (TFOUNI et al., 2012). Fármacos, cujo centro metálico é o rutênio, possuem boa aplicação clínica, principalmente pela baixa toxicidade do íon metálico que se deve à semelhança das propriedades físico químicas com as do íon ferro. O organismo consegue proteger-se dos efeitos causados pelo excesso de ferro (NIKOLAOU; SILVA, 2018). Constata-se, portanto, que o rutênio é um atrativo por apresentar forma ativa em condições fisiológicas e baixa toxicidade o que favorece o uso na clínica (RODRIGUES et al., 2012).

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que a hipertensão arterial é um dos grandes problemas de saúde pública e principal causa de morte por doenças cardiovasculares, a escolha do tema torna-se relevante, pois, apesar dos avanços na terapia anti-hipertensiva, alguns tratamentos não têm demonstrado bom efeito terapêutico. Sendo assim, novas estratégias são indispensáveis, como os doadores de NO, que vêm sendo estudados e têm demonstrado ações para o controle da pressão arterial. Os doadores de NO surgem como uma alternativa para o tratamento, por isso é necessário avaliar os efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio através de uma revisão da literatura

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma busca em banco de dados da literatura científica nacional e internacional;
- Citar os estudos experimentais dos complexos de rutênio realizados em ratos
- Descrever os resultados científicos encontrados

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consistiu de uma revisão bibliográfica conduzida no intuito de identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas consideradas relevantes, para dar suporte teórico-prático para a classificação e análise da pesquisa.

A estratégia da busca eletrônica consistiu em utilizar os seguintes termos retirados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em saúde (BVS): “Hipertensão”, “Doadores de Óxido Nítrico”, “Complexos de rutênio”, “Vasorrelaxamento”, e suas combinações.

A pesquisa foi realizada com base de livros digitais e artigos nas bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico.

O processo de seleção consistiu: 1) identificação dos artigos repetidos; 2) análise do título; 3) análise do resumo; 4) leitura integral do artigo considerando a metodologia aplicada. Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade para inclusão dos artigos na presente revisão: 1) estudos de revisão/originais/experimentais, 2) idiomas Português/Inglês/Espanhol, 3) realizados em ratos, 4) que analisaram os efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio, 5) estudos realizados no período de 34 anos, desde 1987 a 2021. Serão excluídos: 1) documentos indisponíveis para leitura, 2) estudos que não se relacionaram ao tema, 3) estudos que testaram os complexos de rutênio para diferentes áreas da pesquisa.

5 RESULTADOS

Os resultados desta revisão da literatura, foram achados em 63 artigos publicados entre os anos de 1987 a 2021 e em 5 livros publicados entre os anos de 2003 a 2016. Consistiram-se em seis tópicos, “Aspectos fisiológicos e epidemiológicos da hipertensão arterial”, “Disfunção endotelial”, “Óxido nítrico e sistema cardiovascular”, “Doadores de NO”, “Metalofármacos” e “Efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio em ratos por meio da reatividade e cateterização vascular” que seguem:

5.1 ASPECTOS FISIOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O sistema cardiovascular é composto pelo coração, vasos sanguíneos e sangue, desempenhando como função primordial fornecer e manter o fluxo sanguíneo, levar nutrientes aos diversos tecidos do corpo e remover as toxinas resultantes do metabolismo celular (SANTANA et al., 2019).

Esse sistema tem papel fundamental na homeostase por realizar o transporte das substâncias por todo o corpo e, assim, permitir a manutenção e regulação do líquido extracelular que atende às demandas celulares. A regulação da composição do líquido extracelular depende da passagem de sangue através dos capilares e das trocas com o tecido suprindo as necessidades metabólicas e removendo os resíduos do metabolismo local (MOHRMAN; HELLER; GUYTON, 2006). É o principal sistema responsável pelo controle e manutenção da PA, sendo uma das funções fisiológicas mais complexas do sistema biológico (CAMPAGNOLE-SANTOS; HAIBARA, 2001).

A PA é definida pela força exercida pelo sangue por unidade de superfície da parede vascular, refletindo a interação do débito cardíaco (DC) com a resistência vascular periférica total (RVPT). A PA é representada pela pressão arterial sistólica (PAS) e pela pressão arterial diastólica (PAD). A PAS representa a mais alta pressão nas artérias, estando intimamente associada à sístole ventricular cardíaca. A PAD representa a menor pressão nas artérias ocasionada pela diástole ventricular cardíaca, quando o sangue está preenchendo as cavidades ventriculares (POLITO, 2003). A pressão de pulso (PP) é o resultado da diferença entre PAS e PAD que

reflete o volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo durante cada batimento cardíaco (PORTH, 2010).

Para a regulação da PA, é necessário o controle de duas variáveis hemodinâmicas fundamentais: o DC e a RVPT. A interação destas variáveis determina a seguinte equação $PA = DC \times RVPT$. Esta pode ser influenciada pela ação de drogas ou modulações fisiológicas sobre um ou ambos os parâmetros. O DC é definido como a quantidade de sangue bombeado pelo coração a cada minuto, sendo descrito como o produto do volume de ejeção sistólica (VES) pela frequência cardíaca (FC), expresso na equação $DC = VES \times FC$. A RVPT é influenciada por modificações tensionais no músculo liso vascular e está diretamente envolvida no controle da PA (OASTES; BROWN, 2003).

A regulação da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino (PAGE, 1987). Em condições normais, a PA deve ser mantida em uma determinada faixa de variação, permitindo uma adequada perfusão dos órgãos e tecidos (DANTAS; RONCALLI, 2019).

A HA pode ser retratada de duas formas: hipertensão primária ou essencial; e hipertensão secundária ou adquirida. A hipertensão primária, cuja prevalência é de aproximadamente 95%, caracteriza-se por uma elevação da pressão sanguínea, sem causa aparente, e está associada a vários fatores de risco, como: predisposição genética, estresse, maus hábitos alimentares, fumo, álcool, sedentarismo e obesidade. Portanto, a HA seria o resultado da interação de fatores genéticos e ambientais. A hipertensão secundária tem uma prevalência de 3-5%, e sua causa é identificável e passível ou não de correções, o tratamento da causa pode curar ou melhorar o controle da PA (SBH, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a HA afeta de 20 a 40% da população adulta, sendo as maiores prevalências entre os homens e em países de média e baixa renda (DANAELI et al., 2011).

Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2016 mostraram que a prevalência de hipertensão no Brasil era de 25,7%, variando entre 16,9 e 31,7%. A prevalência foi

maior entre as pessoas do sexo feminino (27,5%) do que entre as do masculino (23,6%) (BRASIL, 2017).

A HA é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, especialmente doença coronariana e acidente vascular encefálico, mas também para doença renal crônica, insuficiência cardíaca, arritmia e demência. (OPAS/OMS, 2020).

5.2 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

As funções básicas do endotélio consistem na regulação do tônus vascular, da adesão de leucócitos, do crescimento das células musculares lisas e da agregação plaquetária. Fisiologicamente, o endotélio íntegro desempenha papel protetor do vaso sanguíneo. Essa ação acontece através de estímulos fisiológicos, como o estresse de cisalhamento (*shear stress*), exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, que resulta na formação basal de óxido nítrico (NO), mantendo o vaso sanguíneo em um estado constante de vasodilatação. Por outro lado, a endotelina-1 (ET-1) age em sentido oposto ao NO, com efeito vasoconstritor (TEIXEIRA et al., 2014).

A DE refere-se a um desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular, a agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise, sendo o tônus vascular o aspecto mais estudado. A DE também é frequentemente referida como piora no relaxamento dependente do endotélio, causada, entre outros aspectos, pela perda da biodisponibilidade do NO. Algumas doenças, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e hipercolesterolemia, podem causar danos ao endotélio, gerando DE, que, muitas vezes, está relacionada à aterosclerose e aos eventos cardiovasculares (CARVALHO et al., 2001).

A principal característica da DE é o prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, resultado de um desequilíbrio entre a síntese de NO e a produção de EROs. Alguns estudos mostram marcadores inflamatórios, como a Interleucina-6 (IL-6) e Proteína C-reativa (PCR), atuando diretamente no *down regulation* do NO e diminuindo a vasodilatação dependente do endotélio, aumentando com isso o processo de DE através da diminuição da concentração de NO e do aumento de ET-

5.3 ÓXIDO NÍTRICO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

O NO é uma pequena molécula gasosa simples, que emergiu como um mediador ubíquo biológico implicado em diversos processos fisiológicos, além de ter um papel chave nos sistemas nervoso e cardiovascular (SCATENA, et al., 2010). Em 1987 foi descoberta sua atuação no corpo humano como o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF, do inglês *endothelium-derived relaxing factor*). Furchgott e Zawadzki descobriram que o endotélio liberava um fator capaz de relaxar a musculatura lisa vascular, o EDRF foi identificado como NO (PALMER et al., 1987; IGNARRO, et al., 1987). A NOS é a enzima responsável pela síntese do NO. Três isoformas de NOS são descritas, sendo uma NOS induzida (iNOS) e duas NOS constitutivas (cNOS). As óxido nítrico-sintases estão presentes no citosol, e são inibidas por análogos da L-arginina⁸ e requerem NADPH, tetrahydrobiopterina (BH4), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e heme como cofatores (TEIXEIRA, 2014).

A isoforma I ou NOS neuronal (nNOS) é uma NOS constitutiva, presente em neurônios, células epiteliais, sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. É cálcio-calmodulina dependente e regula a transmissão sináptica no SNC; atua na regulação central da pressão sanguínea, no relaxamento do músculo liso e na vasodilatação via nervos periféricos. Também regula o fluxo sanguíneo cerebral local e está envolvida na formação da memória. A isoforma II ou NOS induzida (iNOS) é uma NOS induzida por citocinas e lipopolissacarídeos, no endotélio e musculatura lisa vascular. Não é regulada por cálcio. Produz grande quantidade de NO que tem efeito citostático por inibição de enzimas contendo ferro, também causando fragmentação de DNA. Atua em parasitas e células tumorais. A isoforma III ou NOS endotelial (eNOS) é uma NOS constitutiva e produz NO em endotélio vascular sob condições basais, mas a força de cisalhamento produzida pelo fluxo sanguíneo pode incrementar sua produção. O NO liberado no lúmen vascular é um potente inibidor de adesão e agregação plaquetária na parede vascular e também inibe a adesão de leucócitos ao endotélio vascular, inibe a síntese de DNA, mitogênese e a proliferação de células da musculatura lisa vascular e, também é responsável pela regulação da pressão sanguínea e contratilidade do músculo cardíaco (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002). A eNOS também pode ser ativada por

estímulos que não produzem aumentos sustentados no Ca^{2+} intracelular, mas também induzem uma liberação de NO de longa duração. O melhor e estabelecido estímulo é a tensão de cisalhamento de fluido. Esta ativação é mediada por fosforilação da enzima (MCCABE et al., 2000; FLEMING; BUSSE, 2003).

O estímulo para o relaxamento vascular proveniente do endotélio inicia-se depois que agentes vasodilatadores se ligam a receptores de membrana, na célula endotelial ou através do estresse de cisalhamento sobre o endotélio vascular. A partir do momento em que os receptores de membrana associados a proteína G são ativados pela ligação de agonistas, ocorre a ativação da enzima fosfolipase C e consequente produção de 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP3). O IP3 age sobre os receptores presentes no retículo citoplasmático, determinando a liberação de cálcio para o citoplasma. O aumento da concentração de cálcio no citoplasma ativa a calmodulina, que por sua vez, ativa a eNOS, que é a isoforma predominante na célula endotelial. Uma vez ativada, a enzima eNOS sintetiza o NO, que se invade para a célula muscular lisa presente nos vasos sanguíneos. (GARCIA, 2008; BIRD, 2011).

O NO difunde-se da célula endotelial, passando facilmente através das células vizinhas e regulando diversos efeitos cardiovasculares, atravessa o espaço do endotélio para o músculo liso vascular ativando diretamente a GCs que é o mediador primário da bioatividade do NO representando o maior alvo na célula muscular. A enzima GCs é um heterodímero, constituído de duas subunidades homólogas, α ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) e β ($\beta 1$ e $\beta 2$); O termo guanilato ciclase sensível ao óxido nítrico vem sendo usado pois, além de ativar a GCs, o NO é capaz de ativar um dos dímeros da GC ($\alpha 2\beta 1$) que é encontrado na membrana sináptica (FRIEBE; KOESLING, 2009).

O dímero $\alpha 1 \beta 1$ é a isoforma predominante na maioria dos tecidos, incluindo músculo liso vascular (FRIEBE; KOESLING, 2009; KOTS et al., 2009). Na subunidade β do dímero, o ferro do grupo heme se liga à histidina. Uma vez que o NO se liga ao ferro da GCs, ocorre a quebra da ligação com a histidina. Este é considerado o fator desencadeador que acarreta no aumento da atividade enzimática da GCs (FRIEBE; KOESLING, 2009; FERNHOFF; DERBYSHIRE; MARLETTA, 2009).

A ativação da GCs gera a consequente formação de GMPc intracelular, que consequentemente ativa a proteína cinase dependente do GMPc (PKG). A PKG pode fosforilar canais de Ca^{2+} presentes na membrana celular, o que determina a diminuição da entrada de cálcio para a célula promovendo alterações na dinâmica do Ca^{2+} e na função contrátil (TAGUCHI et al., 1997; HEYDRICK, 2000).

A partir do envolvimento de alguns mecanismos a PKG diminui a mobilização Ca^{2+} por fosforilar e inibir a formação de IP3 e inibição do receptor de IP3 (IP3R) do retículo sarcoplasmático; somado a isto, o NO induz o aumento do transporte de cálcio pela bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA) de maneira independente da GMPc. Outra ação da PKG é a fosforilação de canais de K^+ na membrana celular, promovendo o aumento do transporte de K^+ e consequente hiperpolarização da membrana, contribuindo assim, para o relaxamento muscular (BUSSE; FLEMING, 2000).

Outra maneira pela qual o NO promove vasorrelaxamento é através da ativação de vias independentes da GCs. Dentre estas vias, podem-se destacar: a ativação de canais para K^+ ativados por Ca^{2+} de grande condutância (BKCa) ativação da bomba Na^+ / K^+ ; modulação de canais para Ca^{2+} ; e redução da sensibilidade à vasoconstritores (BOLOTINA et al, 1994).

O NO desempenha um papel de fundamental importância na regulação do tônus vascular e da homeostasia, o que pode ser verificado através de várias observações: 1) a inibição da NOS diminui drasticamente a vasodilatação dependente de endotélio, principalmente nos vasos de condutância; 2) a administração aguda de inibidores da NOS pode produzir vasoconstrição, enquanto o tratamento crônico de ratos com esses compostos induz hipertensão arterial. (COWAN; COHEN, 1991).

O NO é altamente reativo e com uma meia vida relativamente curta é responsável por mediar diversos processos como vasorrelaxamento dependente do endotélio, citotoxicidade mediada por macrófagos, adesão e agregação plaquetária (DAVEL et al., 2011). Além disso, também modula reações inflamatórias ou anti-inflamatórias, que ajudam a regular numerosos processos nos sistemas nervoso, imunológico e cardiovascular (ARAÚJO et al., 2019). Dessa forma, a ação do NO é

de grande relevância para a prevenção e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Em indivíduos saudáveis, há tônus vasodilatador moderado e constante, causado pelo NO endotelial se difundindo para a célula muscular lisa vascular (CMLV); se a formação basal de NO cessa, aparecerá vasoconstrição. Dessa forma, a diminuição da síntese e/ou biodisponibilidade do NO está associada a várias doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial, aterosclerose, doenças coronarianas e angina. Pessoas com fatores de risco cardiovasculares apresentam DE e também há associação com o aumento da produção de EROs, levando ao estresse oxidativo (MUELLER et al., 2005).

Farmacologicamente, o estresse oxidativo pode reduzir a funcionalidade da eNOS e levar à disfunção endotelial, ou seja, a incapacidade do endotélio de gerar adequadas quantidades de NO. O NO está envolvido em diversos processos fisiopatológicos, o que estimula o surgimento de pesquisas sobre drogas que podem ser capazes de modular a concentração de NO para fins terapêuticos, incluindo os doadores de NO (FORSTERMANN; SESSA, 2012).

5.4 DOADORES DE NO

Os doadores de NO são uma classe de substâncias quimicamente heterogênea, com um mecanismo de ação molecular comum. Na literatura, há o conhecimento estabelecido de que doadores de NO produzem uma atividade relacionada à do NO quando aplicada a sistemas biológicos, sendo apresentada e comumente utilizada na terapia de doenças cardiovasculares há mais de 150 anos (BELLISARII et al., 2012).

Os doadores de NO podem ser divididos em três grupos: doadores diretos, nitrosotíóis e nitratos orgânicos. Os doadores diretos de NO são agentes farmacológicos com o grupo funcional nitroso ou nitrosilo. Estes agentes liberam espontaneamente esta molécula, sem participação enzimática. Um dos mais conhecidos doadores de NO é o nitroprussiato de sódio (NPS). Este fármaco é utilizado em emergências cardiovasculares, entretanto, devido à meia-vida curta e alta reatividade com o oxigênio, a utilização do NPS tem sido limitada em virtude da elevada toxicidade causada pela liberação pronunciada de CN (IGNARRO; NAPOLI;

LOSCALZO, 2002). Além disso, a administração endovenosa de NPS induz rápida e intensa queda na PA com consequente taquicardia reflexa (YAKAZU et al., 2001).

Os nitrosotióis (RSNO) são uma importante classe de doadores de NO. Dentre os membros desta classe destaca-se: S-nitroso-glutationa, S-nitroso-N-acetilpenicillamina e S-nitroso-albumina. Estes liberam NO e formam o dissulfeto correspondente. Podem ser utilizados como potentes agentes antiplaquetários, vasodilatadores e protetores contra toxicidade celular, causada por espécies reativas do oxigênio. Porém, estes compostos são instáveis na sua forma pura, sendo o isolamento difícil (AL-SA'DONI; FERRO, 2000).

Os nitratos orgânicos, clássicos doadores de NO, representam a mais antiga classe de doadores utilizados na terapêutica cardiovascular (LINDENFELD et al., 2010). Dentre os nitratos orgânicos utilizados na terapêutica cardiovascular pode-se destacar: trinitrato de gliceril (GTN), também denominado nitroglicerina; dinitrato de isossorbida (ISDN) e mononitrato de isossorbida (ISMN); (AL-SA'DONI; FERRO, 2000). Esta classe possui uma limitação quanto ao uso prolongado, devido ao desenvolvimento de tolerância, um complexo fenômeno multifatorial, associado à geração do estresse oxidativo e da DE. Destaca-se, também, o aumento da citotoxicidade e comprometimento do prognóstico pós-tratamento (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007).

Diante do potencial do NO na medicina cardiovascular, apenas dois tipos de fármacos doadores de NO, o NPS e os nitratos orgânicos, são incluídos na terapêutica (MILLER; MEGSON, 2007). Novas classes químicas de doadores de NO foram sintetizados e podem ter um interesse terapêutico para o tratamento das DCVs. Deste modo, novos doadores de NO têm sido estudados e sintetizados para minimizar efeitos indesejáveis (BONAVENTURA et al., 2006).

5.5 METALOFÁRMACOS

Pelo fato de muitos compostos apresentarem metal em sua estrutura e, possuírem propriedades farmacológicas, os mesmos são conhecidos como metalofármacos (RANG et al., 2016; SILVA, 2010). Os complexos de íons metálicos têm aplicação médica desde o século XIX e são considerados ferramentas úteis

para estudar e compreender o papel do NO na fisiologia e desordens cardiovasculares e o mecanismo de ação do NO (IGNARRO; NAPOLI; LOSCALZO, 2002). Entre alguns exemplos podem-se citar os compostos de platina, utilizados no tratamento do câncer, assim como os compostos de ouro no tratamento da artrite reumatoide e os compostos de prata, utilizados como agentes antimicrobianos, porém, o uso desses compostos encontra-se, muitas vezes, limitado, devido à falta de controle da liberação de NO (ALLARDYCE; DYSON, 2001).

Diversas propostas de novos metalofármacos vêm sendo reportadas com grande empenho no desenvolvimento de compostos químicos que podem servir como veículo para liberar o NO em sistemas biológicos, principalmente quando a biodisponibilidade do NO endógeno são comprometidos, como na HA.

O rutênio é o elemento metálico que mais forma complexos nitrosilos (TFOUNI et al., 2012), e, nas últimas décadas, esses complexos têm recebido considerável atenção, mas suas atividades biológicas têm sido reportadas desde a década de 1950 (DWYER et al., 1965). Algumas propriedades do complexo são fundamentais e adequadas para aplicações biomédicas como: versatilidade de ligantes; estado de oxidação e a capacidade de mimetizar a ligação do ferro em certas moléculas biológicas, como a albumina e a transferrina, proteína transportadora de ferro, o que lhe confere baixa toxicidade (GARBIN SOBRINHO, 2015).

Fármacos, cujo centro metálico é o rutênio possuem boa aplicação clínica, principalmente pela baixa toxicidade do íon metálico que se deve à semelhança das propriedades físico químicas com as do íon ferro. O organismo consegue proteger-se dos efeitos causados pelo excesso de ferro através do aumento da produção de proteínas captadoras de ferro, como a transferrina e a albumina. Dessa forma, acredita-se que o mecanismo de proteção contra a toxicidade do rutênio seria o mesmo (NIKOLAOU; SILVA, 2018).

5.6 EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO EM RATOS POR MEIO DA REATIVIDADE E CATETERIZAÇÃO VASCULAR

No Quadro 1 encontram-se sumarizados estudos, com seus respectivos objetivos, metodologias, resultados e considerações, acerca da avaliação dos efeitos comparativos dos complexos de rutênio sobre o sistema cardiovascular, entre outros efeitos.

Quadro 1: Efeitos cardiovasculares dos complexos de rutênio em ratos por meio da reatividade e cateterização vascular

Título e Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados	Considerações
<i>Characterization of the mechanisms of action and nitric oxide species involved in the relaxation induced by the ruthenium complex</i> (BONAVENTURA et al., 2006)	Caracterizar os mecanismos de ação envolvidos no relaxamento induzido pelo complexo de rutênio	Caracterizou-se os mecanismos de vasorrelaxamento de trans-[RuCl ([15] aneN4) NO] 2+ em aorta desnudada de rato e identificou quais formas de NO estão envolvidas neste relaxamento. Também avaliou-se o efeito deste doador de NO na diminuição da concentração citosólica de Ca ²⁺ ([Ca ²⁺] _i) das células do músculo liso vascular.	O vasorrelaxamento do trans-[RuCl ([15] aneN4) NO] 2+ foi quase abolido na presença do sequestrador de NO hidroxocobalamina e foi parcialmente inibido pelo sequestrador de NO L-cisteína. O inibidor de GCs ODQ reduziu o E _{max} e pEC ₅₀ e a combinação de ODQ e TEA aboliu a resposta do trans-[RuCl ([15] aneN4) NO] 2+. O bloqueio dos canais de K ⁺ dependente de voltagem (K _v) sensíveis a ATP (K _{ATP}) e ativados por Ca ²⁺ (K _{Ca}) reduziram o vasorrelaxamento induzido por trans-[RuCl ([15] aneN4) NO] 2+.	Este doador de NO induz relaxamento vascular envolvendo NO• e espécies NO _i , que estão associadas a uma diminuição da [Ca ²⁺] _i . Os mecanismos de vasorrelaxamento envolvem a ativação da guanilil ciclase, a produção de GMPc e a ativação dos canais de K ⁺ .
<i>Hypotensive effect and vascular relaxation in different arteries induced by the nitric oxide donor RuBPY</i> (PEREIRA et al., 2017)	Avaliar o efeito do RuBPY na pressão arterial, bem como no relaxamento vascular de diferentes artérias vasculares em ratos hipertensos renais (2K-1C) e	Avaliou-se as alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca, bem como o relaxamento induzido por RuBPY e o Nitroprussiato de sódio (NPS) na artéria aorta torácica, artéria mesentérica, artérias coronárias e artéria	A administração de RuBPY em ratos conscientes evocou um efeito hipotensor menor, mas de longa duração, quando em comparação ao NPS, sem aumento da frequência cardíaca. O relaxamento induzido por RuBPY foi semelhante entre ratos 2R-1C	O RuBPY apresenta várias vantagens sobre o NPS, uma vez que não induz efeito hipotensor em animais normotensos. O efeito hipotensor é mais lento, sem taquicardia reflexa e de longa duração. Além disso, o RuBPY induz relaxamento da

	ratos normotensos (2R).	basilar.	e 2K em aorta torácica, mesentérica e artérias coronárias. No entanto, o relaxamento induzido por RuBPY foi menor nas artérias basilares de 2K-1C do que em 2K.	artéria coronária (útil para angina) e apresentou apenas um pequeno efeito na artéria basilar (pode não induzir dor de cabeça).
<i>Ruthenium Complex Improves the Endothelial Function in Aortic Rings From Hypertensive Rats</i> (VATANABE et al., 2017)	Verificar se o cis-[Ru (BPY) ₂ (NO ₂) (NO)] (PF6) ₂ (BPY) melhora a função endotelial e a sensibilidade da condutância (aorta) e da resistência (coronária) ao relaxamento vascular induzido por BPY.	Foram utilizados ratos Wistar normotensos (2K) e hipertensos (2K-1C). Para o estudo de reatividade vascular, as aortas torácicas foram isoladas, os anéis com endotélio intacto foram incubados com: BPY (0,01 a 10 µM) e se realizaram curvas de efeito de concentração para acetilcolina (ACh). Adicionalmente, foram feitas curvas de concentração cumulativas para BPY (1,0 nM a 0,1 µM) nos anéis aórticos e coronários, com endotélio intacto e nu.	Na aorta de animais 2K-1C, o tratamento com BPY 0,1 µM aumentou a potência do relaxamento induzido pela ACh e foi capaz de reverter a disfunção endotelial. A presença do endotélio não modificou o efeito da BPY na indução do relaxamento em aortas de ratos 2K e 2K-1C. Na coronária, o endotélio potencializou o efeito vasodilatador do BPY em vasos de ratos 2K e 2K-1C.	Os resultados sugerem que 0,1 µM de BPY é capaz de normalizar o relaxamento dependente do endotélio em ratos hipertensos, e o composto BPY induz relaxamento na aorta de ratos normotensos e hipertensos com a mesma potência. O endotélio potencializa o efeito de relaxamento induzido pela BPY em coronárias de ratos normotensos e hipertensos, com menor efeito em coronárias de ratos hipertensos.
<i>Antihypertensive potential of cis-[Ru(bpy)₂(ImN)(NO)]³⁺, a ruthenium based nitric oxide donor</i> (COSTA et al.,	Investigar as propriedades anti-hipertensivas de cis - [Ru (bpy) ₂ ImN (NO)] ³⁺ (FOR0811) em ratos normotensos	Os efeitos no vasorrelaxamento foram analisados realizando a curva de resposta concentração para FOR0811 em anéis aórticos de ratos normotensos e hipertensos na ausência ou	O FOR0811 induziu relaxamento nos anéis aórticos dos ratos. Nem a remoção do endotélio nem a L-cisteína alteraram os efeitos do FOR0811. No entanto, a incubação com o ODQ e	Devido à sua eficiência, o FOR0811 pode ser um medicamento líder no desenvolvimento de uma nova classe de doadores de NO para o tratamento de várias doenças

2020)	e em ratos hipertensos induzidos por N ^ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME).	presença de 1H- [1,2,4] -oxadiazolo- [4,3, -a] quinoxalin-1-ona (ODQ), L-cisteína ou hidroxocobalamina. Os ratos normotensos e hipertensos com L-NAME foram tratados com FOR0811 e os efeitos na pressão arterial e a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (VFC) foi seguida.	hidroxocobalamina atenuaram completamente os efeitos do FOR0811. O FOR0811 administrado por via intravenosa por infusão em bolus (0,01-1 mg / bolus) ou usando cronicamente bombas osmóticas implantadas subcutaneamente reduziu a pressão arterial média. O efeito foi duradouro e não induziu taquicardia reflexa. O FOR0811 preveniu aumentos de componente de baixa frequência (<i>low frequency</i> – LF) e componentes de muito baixa frequência (<i>very low frequency</i> – VLF) em ratos hipertensos L-NAME e tem efeito anti-hipertensivo adequado.	cardiovasculares.
Investigação dos efeitos cardiovasculares de um Novo doador de óxido nítrico em ratos (SILVA et al., 2021)	Investigar os efeitos cardiovasculares de um novo complexo de rutênio (FOR911B) em ratos wistar procurando elucidar os possíveis	Anéis de artéria aorta superior isolada de rato, livres de tecido conjuntivo e adiposo foram imersos em cubas (10 mL) e suspenso verticalmente em hastes, fixadas a um transdutor de força, mantidos em uma solução fisiológica de Krebs-Hanseleit e aerados por uma mistura	O FOR911B promoveu um efeito vasorrelaxante dependente de concentração, na presença (Emáx: 119,8 ± 11,9%; pD ₂ : 6,75 ± 0,1; n=7), e ausência (Emáx:113,3 ± 4,5%; pD ₂ : 6,64 ± 0,14; n=7) do endotélio.	A resposta observada no tratamento com o (FOR911B) foi promissora, apresentando-se como uma proposta interessante. No entanto, faz-se necessário futuros experimentos para investigar o mecanismo pelo qual o FOR911B tem a capacidade de doar óxido

	mecanismos implicados nestes efeitos.	carbogênica, foram pré-contraídos com Fenilefrina (FEN).		nítrico de maneira controlada e em níveis subtóxicos.
--	---------------------------------------	--	--	---

FONTE: NASCIMENTO, D. V. G., 2021

6 DISCUSSÃO

Devido à importância da produção de NO endógeno para o controle do tônus vascular e da PA, torna-se essencial o estudo de novas substâncias que possam mimetizar os efeitos do NO em condições em que a sua produção encontra-se diminuída, como na DE e nas doenças cardiovasculares. Nessa perspectiva, é crescente o interesse em estudar novas classes de doadores de NO, porém com menos efeitos colaterais, menor risco de toxicidade e maior tolerância, como os complexos de rutênio. Sendo assim, Bonaventura et al., (2006), investigaram os mecanismos envolvidos no relaxamento induzido pelo composto de rutênio (*trans* - [RuCl ([15] aneN 4) NO] 2+). O ensaio de viabilidade celular demonstrou que este novo doador de NO e seus metabólitos não danificaram as células do músculo liso vascular (MLV) após incubação com o *trans* - [RuCl ([15] aneN 4) NO] 2+. Diferentemente do doador clássico de NO, NPS, induz a morte celular de osteoblastos e micróglia, demonstrando que o NPS é tóxico para as células e pode limitar o uso terapêutico (OLIVIER et al., 2005). Assim, o novo doador de NO tem esta vantagem em relação ao NPS.

Além disso, o relaxamento induzido por *trans* - [RuCl ([15] aneN 4) NO] 2+ foi parcialmente inibido por ODQ (inibidor da GCs). Este resultado sugere que o *trans* - [RuCl ([15] aneN 4) NO] 2+ pode provocar relaxamento vascular, pelo menos em parte, por um via secundária, que é independente da ativação da GCs. O envolvimento de GCs no relaxamento induzido por *trans* - [RuCl ([15] aneN 4) NO] 2+ foi confirmado com o aumento do conteúdo de GMPc no tecido induzido por este doador de NO. Os resultados confirmam que a ativação da GCs com consequente aumento do GMPc e canais de potássio (K+) estão envolvidos no relaxamento induzido pelo composto *trans* - [RuCl ([15] aneN 4) NO] 2+ . Adicionalmente, o relaxamento induzido está associado a uma diminuição do Ca²⁺ pode estar relacionada à ativação da GCs e produção de GMPc e também para os canais de K + independente dos canais de GMPc (BONAVENTURA et al., 2006).

Segundo a pesquisa desenvolvida por Pereira et al. (2017), que avaliou os efeitos *in vivo* e *in vitro* do complexo de rutênio doador de NO o *cis* - [Ru (bpy) 2 (py) (NO 2)] (PF 6) (RuBPY), o principal achado é que o NO liberado do RuBPY apresenta efeito hipotensor de longa duração sem taquicardia reflexa em rato

hipertenso renal, além de vasodilatação da artéria aorta, artéria mesentérica e artérias coronárias (útil para angina) e apenas uma pequena vasodilatação das artérias basílicas (pode-se sugerir que o RuBPY não induz dor de cabeça).

Curiosamente, o efeito relaxante máximo com o RuBPY foi semelhante em vasos isolados de ratos hipertensos (2R-1C) e normotensos (2R), exceto para artéria basilar que estava mais baixa no grupo 2R-1C do que no grupo 2K. O RuBPY mostrou um efeito hipotensor que foi maior em ratos 2R-1C do que em ratos 2R. As doses mais altas de RuBPY induziram maior efeito em ratos hipertensos, demonstrando uma dependência da dose. Já o NPS induziu uma diminuição na PAM em ratos 2R-1C e 2K, embora o efeito foi maior em ratos 2R-1C. Além disso, RuBPY evocou um efeito hipotensivo mais lento e duradouro, em contraste com o efeito mais rápido e potente do NPS. O efeito do RuBPY foi sete vezes mais do que o NPS. Estas são as vantagens do RuBPY sobre o NPS, pois deve-se levar em consideração que a manutenção da PA em níveis próximos ao normal por um tempo maior é favorável na HA (PEREIRA et al., 2017).

Outro estudo, dessa vez realizado por Vatanabe et al. (2017), utilizou o cis-[Ru (BPY)₂ (NO₂) (NO)] (PF6)⁻ em ratos Wistar normotensos (2K) e hipertensos (2K-1C) para o estudo de reatividade vascular. A pesquisa mostrou que o relaxamento dependente do endotélio induzido pela ACh é prejudicado em anéis aórticos de ratos hipertensos (2K-1C). O modelo de hipertensão (2K-1C) é mediado pela ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), ocorrendo alta concentração de Angiotensina II (Ang II) circulante. De acordo com Santeliz et al. (2008), células vasculares estimuladas pela Ang II apresentam alta concentração de ânion superóxido (O₂⁻) devido à ativação do complexo NADPH, responsável pela redução do relaxamento vascular, uma vez que esta espécie produz reação com o NO liberado para formar peroxinitrito, gerando assim menor quantidade de NO disponível.

O principal achado foi que o tratamento com BPY (na concentração 0,1 µM) em anéis aórticos hipertensos melhorou o relaxamento endotélio dependente e foi capaz de normalizar o relaxamento em anéis aórticos 2K-1C, sugerindo que uma concentração pontual de BPY é capaz de induzir melhora na função endotelial, o que poderia ser por alguma ativação enzimática ou uma inibição gerando um efeito aumentado de relaxamento endotélio dependente. Parece que a modulação do

tônus pelo endotélio pode ser melhorada pelo BPY. O endotélio e a HA não alteraram o efeito vasodilatador induzido pelo composto de BPY em anéis aórticos. O endotélio potencializou o relaxamento em artérias coronárias de ratos 2K e 2K-1C. Este efeito foi observado apenas nas coronárias e não na aorta. No entanto, o relaxamento induzido por BPY é prejudicado em anéis coronários 2K-1C com endotélio, sem diferença na sua ausência. A potencialização do efeito gerado no relaxamento foi maior na coronária, sugerindo que em vasos de resistência, o endotélio participa na indução do relaxamento, o que não ocorre em vasos de condutância como a aorta. O composto BPY induz relaxamento em anéis aórticos de ratos normotensos e hipertensos com a mesma potência. Além disso, o endotélio potencializa o efeito de relaxamento induzido por BPY em anéis coronários de ratos normotensos e hipertensos, com menor efeito em coronárias de ratos hipertensos (VATANABE et al., 2017).

Um trabalho desenvolvido por Costa et al. (2020) investigou as propriedades anti-hipertensivas de cis - [Ru (bpy) 2 ImN (NO)] 3+ (FOR0811) em ratos normotensos e hipertensos com déficit crônico de NO. Observou-se que o efeito vasorrelaxante induzido por FOR0811 não é modulado por qualquer substância derivada do endotélio, uma vez que a remoção endotelial não afetou a curva de concentração-resposta do FOR0811. Por outro lado, a atividade relaxante do FOR0811 foi abolida quando o sítio heme de GCs foi inibido por ODQ, inibidor da GCs, sugerindo que a ativação do sítio heme de GCs é o evento-chave acionado pelo FOR0811 para induzir vasorrelaxamento.

A fim de investigar quais formas de NO estão envolvidas no relaxamento induzido por FOR0811, realizaram-se dois bloqueios diferentes, adicionando hidroxicoalamina, sequestrador de radicais NO (NO•), ou L-Cisteína, sequestrador de ânion nitroxil (NO-) ao banho. O tratamento com L-cisteína não alterou o relaxamento máximo, já a adição de hidroxicoalamina inibiu completamente a vasodilatação induzida por FOR0811, indicando que este complexo de rutênio atua produzindo NO• em vez do NO- (COSTA et al., 2020).

O FOR0811 induziu resposta semelhante no anel aórtico obtido a partir de ratos hipertensos L-NAME, inibidor da NOS, e em ratos normotensos. Este achado reforça a conclusão de que o NO derivado do endotélio não modula a vasodilatação induzida por FOR0811. Desde a vasodilatação induzida por FOR0811 não depende

de NO endógeno e a resposta ao FOR0811 não é alterada em ratos hipertensos L-NAME. A administração intravenosa aguda de FOR0811 (0,01-1 mg /bolus) induziu uma resposta hipotensiva na PA de animais hipertensos L-NAME, provavelmente pela diminuição da resistência, uma vez que nenhuma alteração notável foi observada na FC. Este efeito hipotensor não é seguido por taquicardia reflexa e é eficaz por via oral na dosagem de 1 mg / kg uma vez por dia (COSTA et al., 2020).

Outro trabalho desenvolvido por Silva et al. (2021) avaliou os efeitos do composto de rutênio, FOR911B, sobre o sistema cardiovascular de ratos em ensaios *in vitro* de anéis de artéria aorta superior. As principais contribuições deste estudo foi que o FOR911B promoveu vasorrelaxamento em anéis de artéria aorta superior isolada de ratos de maneira dependente de concentração. Infere-se que o mecanismo de ação responsável pela vasodilatação promovida pelo FOR911B pode estar envolvido com a liberação de NO, ativação da GCs e consequente ativação dos canais para K⁺.

Por fim, verificou-se que o FOR911B induziu vasorrelaxamento dependente de concentração sobre o tônus contraído com FEN (10 µM) um agonista dos receptores α 1-adrenérgicos. Os resultados apresentados reforçam a hipótese de que o FOR911B deve exercer o seu efeito vasorrelaxante por meio da liberação de NO no músculo liso vascular e esta liberação parece envolver a participação da via NO-sGC-GMPc. Esses efeitos provocam o novo complexo de rutênio como um doador de NO promissor para o tratamento de disfunções cardiovasculares (SILVA et al., 2021).

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, pode-se observar que os complexos de rutênio promovem efeito vasorrelaxante e hipotensor em estudos *in vitro* e *in vivo*, respectivamente. Além disso, apresentam várias vantagens sobre doadores clássicos de NO, como efeitos mais lentos e duradouros sem induzir taquicardia reflexa. Diante dos resultados obtidos nesta revisão, já há evidências que apontam o potencial terapêutico dos novos doadores de óxido nítrico complexados à molécula de rutênio, podendo tornar-se fármacos líderes no tratamento de diversas doenças cardiovasculares. Contudo, mais estudos devem ser realizados para garantir a segurança de seu uso.

REFERÊNCIAS

- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. Rhuthenium in Medicine: Current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Reviews**, [S. l], v.45, n.2, p.62-69, 2001.
- AL-SA'DONI, H.; FERRO, A. S-Nitrosothiols: a class of nitric oxide-donor drugs. **Clinical Science**, London, v. 98, n. 5, p. 507, 1 maio 2000.
- ARAÚJO, A. V. et al. NO donors induce vascular relaxation by different cellular mechanisms in hypertensive and normotensive rats. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 86, p. 12–20, maio 2019.
- BELLISARII, F. I. et al. Nitrates and Other Nitric Oxide Donors in Cardiology – Current Positioning and Perspectives. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, Norwell, v. 26, p. 55-69, 2012.
- BIRD, I. M. Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. **Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 210, n. 3, p. 239–241, 2011.
- BOLOTINA, V. M. et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. **Nature**, Basingstoke, v. 368, n. 6474, p. 850-853, 1994.
- BONAVENTURA, D. et al. Characterization of the mechanisms of action and nitric oxide species involved in the relaxation induced by the ruthenium complex. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 15, n. 4, p. 387–394, dez. 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica e fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e Distrito Federal em 2016**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BUSSE, R.; FLEMING, I. Nitric Oxide and Regulation of Vascular Tone. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 47, n. 2, p. 179-206, 2000.
- CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. Reflexos cardiovasculares e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 30-40, 2001.
- CARVALHO, M. H. et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev. bras. Hipertens**, Rio de Janeiro, v. 8, n.1, 76-88, 2001.
- CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido nítrico: revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 17, n. 6, p. 417–423, 2002.

COSTA, P. P. C. et al. Antihypertensive potential of cis-[Ru(bpy)₂(ImN)(NO)]³⁺, a ruthenium-based nitric oxide donor. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 130, p. 153–160, 2020.

COSTELL, M. H. et al. Comparison of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators in Models of Cardiovascular Disease Associated with Oxidative Stress. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 3, n. 128, 2012.

COWAN, C. L.; COHEN, R. A. Two mechanisms mediate relaxation by bradykinin of pig coronary artery: NO-dependent and -independent responses. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 261, n. 3, p. H830–H835, 1991.

DANAEI, G. et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9765, p. 568–577, 2011.

DANTAS, R.C.O.; RONCALLI, A.G. Protocolo para indivíduos hipertensos assistidos na Atenção Básica em Saúde. **Ciênc. saúde colet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 295 – 306, 2019.

DAVEL, A. P. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 44, n. 9, p. 920–932, 2011.

DERBYSHIRE, E. R.; MARLETTA, M. A. Structure and Regulation of Soluble Guanylate Cyclase. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v. 81, n. 1, p. 533–559, 2012.

DWYER, F. P. et al. Inhibition of Landschütz Ascites Tumour Growth by Metal Chelates Derived from 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthroline. **British Journal of Cancer**, Newmarket, v. 19, n. 1, p. 195–199, mar. 1965.

FAVERO, G. et al. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. **BioMed Research International**, New York, v. 2014, p. 1–28, 2014.

FERNHOFF, A. N. B; DERBYSHIRE, E. R.; MARLETTA, M. A. A nitric oxide/cysteine interaction mediates the activation of soluble guanylate cyclase, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 16, n. 51, p. 21602-21607, 2009.

FLEMING, I.; BUSSE, R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 284, n. 1, p. R1–R12, 1 jan. 2003.

FORD, P. C.; WINK, D. A.; STANBURY, D. M. Autoxidation kinetics of aqueous nitric oxide. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 326, p. 1–3, 1993.

FORSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**, London, v. 33, n. 7, p. 829–837, 2011.

FRIEBE, A.; KOESLING, D. The function of NO-sensitive guanylyl cyclase: What we can learn from genetic mouse models, **Nitric Oxide**, San Diego, v. 21, n. 3-4, p. 149-156, 2009.

FRUHBECK, G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. **Diabetes**, Alexandria, v. 48, n. 4, 1 abr. 1999.

GARBIN SOBRINHO, Larissa Lorenn. **Complexos de rutênio (II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados**: síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2015.339>. Acesso em: 18 jul. 2021.

GARCÍA, D. A. et al. GABA released from cultured cortical neurons influences the modulation of t-[35S]butylbicyclophosphorothionate binding at the GABAA receptor. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 600, n. 1–3, p. 26–31, 2008.

GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia Medica**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2006.

HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. **Journal of Cardiac Failure**, Naperville, v. 16, n. 6, p. e1–e2, jun. 2010.

HEYDRICK, S. Cellular Signal Transduction and Nitric Oxide. In: LOSCALZO, J.; VITA, J. A., (Ed.). **Nitric Oxide and the Cardiovascular System**. Totowa, New Jersey: Humana Press, p. 33-49, 2000.

IGNARRO, L. J. et al. Pharmacological evidence that endothelium derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study the endothelium dependent and nitric oxide elicited vascular smooth muscle relaxation. **J Pharmacol Exp Ther**, Baltimore, v. 244, p.181–189, 1987.

IGNARRO, L. J.; NAPOLI, C.; LOSCALZO, J. Nitric Oxide Donors and Cardiovascular Agents Modulating the Bioactivity of Nitric Oxide. **Circulation Research**, Baltimore, v. 90, n. 1, p. 21–28, 11 jan. 2002.

LINDENFELD, N. M. et al. Comprehensive heart failure practice guideline, **Journal of Cardiac Failure**, Naperville, v. 16, n. 6, pp. 194, 2010.

MALACHIAS, M. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária.. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, p. 1–6, 2016.

MALTA, D. C. et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 18, n. suppl 2, p. 3–16, 2015.

MCCABE, T. J. et al. Enhanced Electron Flux and Reduced Calmodulin Dissociation May Explain “Calcium-independent” eNOS Activation by Phosphorylation. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 275, n. 9, p. 6123–6128, 2000.

MILLER, M. R.; MEGSON, I. L. Recent developments in nitric oxide donor drugs. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 151, n. 3, p. 305–321, jun. 2007.

MOHRMAN, D. E.; HELLER, L. J. **Fisiologia Cardiovascular**. São Paulo: McGraw Hill Brasil, 2007.

MUELLER, C. F. H. et al. Redox Mechanisms in Blood Vessels. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v. 25, n. 2, p. 274–278, 2005.

MUNHOZ, F. C. et al. Hypotensive and vasorelaxing effects of the new NO-donor [Ru(terpy)(bdq)NO⁺]³⁺ in spontaneously hypertensive rats. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 26, n. 2, p. 111–117, fev. 2012.

NAKAHIRA, A. et al. Coadministration of Carvedilol Attenuates Nitrate Tolerance by Preventing Cytochrome P450 Depletion. **Circulation Journal**, Kyoto, v. 74, n. 8, p. 1711–1717, 2010.

NIKOLAOU, S.; SILVA, C. Considerações sobre textos que tratam do desenvolvimento de metalofármacos de rutênio. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n. 7, p. 833-838, 2018.

OASTES, J. A.; BROWN, N. J. Anti-hipertensivos e terapia farmacológica da hipertensão. In: LAURENCE L. BRUNTON; BRUCE A. CHABNER; BJORN C. KNOLLMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 10. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 2003. Cap. 32, p. 657-678,

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Dia Mundial da Hipertensão 2020**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/campanhas/dia-mundial-da-hipertensao-2020#:~:text=A%20hipertens%C3%A3o%20afeta%20mais%20de,insufici%C3%AAn cia%20card%C3%ADaca%2C%20arritmia%20e%20dem%C3%AAncia>. Acesso em: 30 maio 2021.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. **Chemical Reviews**, Easton, v. 99, n. 9, p. 2201–2204, 1999.

PACHER, P.; BECKMAN, J. S.; LIAUDET, L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. **Physiological Reviews**, Washington, v. 87, n. 1, p. 315–424, jan. 2007.

PAGE, I. H. **Hypertension Mechanims**. Orlando: Grune and strattion, 1987.

- PALMER, R. M. J. et al. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, Basingstoke, v. 327, p. 524-526, 1987.
- PEREIRA, A. C. et al. Hypotensive effect and vascular relaxation in different arteries induced by the nitric oxide donor RuBPY. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 62, p. 11–16, jan. 2017.
- POLITO, M. D.; FARINATTI, P. T. V. Respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto ao exercício contra-resistência: uma revisão da literatura. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, Lisboa, v. 2003, n. 1, p. 79–91, 2003.
- PORTH, C. **Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. pp. 237-241.
- RODRIGUES, G. J. et al. Long-lasting Hypotensive Effect in Renal Hypertensive Rats Induced by Nitric Oxide Released From a Ruthenium Complex. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 60, n. 2, p. 193–198, ago. 2012.
- SANTANA, B. DE S. et al. Arterial hypertension in the elderly accompanied in primary care: profile and associated factors. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, 2019.
- SANTELIZ, H.C. et al. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. **Revista Mexicana de Cardiología**, Tuxpan, v. 19, n. 1, pp 21-29, 2008.
- SCATENA, R. et al. Pharmacological modulation of nitric oxide release: new pharmacological perspectives, potential benefits and risks, **Current Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 17, no. 1, pp. 61-73, 2010.
- SERLI, B. et al. Synthesis and Structural, Spectroscopic, and Electrochemical Characterization of New Ruthenium Dimethyl Sulfoxide Nitrosyls. **Inorganic Chemistry**, Easton, v. 41, n. 15, p. 4033–4043, jul. 2002.
- SHRIVASTAVA, S. R.; SHRIVASTAVA, P. S.; RAMASAMY, J. The determinants and scope of public health interventions to tackle the global problem of hypertension. **International journal of preventive medicine**, Isfahan, v. 5, n. 7, p. 807–12, 2014.
- SILVA, D. O. Perspectives for Novel Mixed Diruthenium-Organic Drugs as Metallopharmaceuticals in Cancer Therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, Amsterdam, v. 10, n. 4, p. 312–323, 2010.
- SILVA, G. M. et al. Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donos. **Biomolecules**. Basel, No prelo 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO - SBH. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v.107, n. 3, Supl.3, p. 1-83, 2016.

SUN, S. et al. An extended set of yeast-based functional assays accurately identifies human disease mutations. **Genome research**, Nova York, v. 26, n. 5, p. 670–680, 2016.

TAGUCHI, K. et al. Effects of cAMP and cGMP on L-type calcium channel currents in rat mesenteric artery cells. **Jpn. J. Pharmacol.**, Kyoto, v. 74, n. 2, p. 179-186, 1997.

TEIXEIRA, B. C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 108–115, abr. 2014.

TFOUNI, E. et al. Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 26, n. 1, p. 38-53, 2012.

VATANABE, I. P. et al. Ruthenium Complex Improves the Endothelial Function in Aortic Rings From Hypertensive Rats. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 2, 2017.

WINK, D. A. et al. Reactions of the bioregulatory agent nitric oxide in oxygenated aqueous media: Determination of the kinetics for oxidation and nitrosation by intermediates generated in the nitric oxide/oxygen reaction. **Chemical Research in Toxicology**, Easton, v. 6, n. 1, p. 23–27, jan. 1993.

YAKAZU, Y. et al. Hemodynamic and sympathetic effects of feoldopam and sodium nitroprusside. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. Oxford, v. 45, n. 9, p. 1176-1180, 2001.