

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

Daniella Marques Fernandes

**O impacto da rosuvastatina no
remodelamento cardíaco pós infarto agudo
do miocárdio em ratas**

São Paulo

2021

Daniella Marques Fernandes

O impacto da rosuvastatina no remodelamento cardíaco pós infarto agudo do miocárdio em ratas

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação - PPG da Medicina da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo

São Paulo

2021

Fernandes, Daniella Marques.

O impacto da rosuvastatina no remodelamento cardíaco pós infarto agudo do miocárdio em ratas. / Daniella Marques Fernandes. 2021.

85 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Marciano Consolim Colombo.

1. Infarto agudo do miocárdio. 2. Inflamação. 3. Remodelamento cardíaco. 4. Rosuvastatina. 5. Fêmeas.

I. Consolim Colombo, Fernanda Marciano. III. Título

CDU 616



São Paulo 13 de dezembro de 2021

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **DANIELLA MARQUES FERNANDES**

Título da tese: **O IMPACTO DA ROSUVASTATIVA NO REMODELAMENTO CARDÍACO PÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM RATAS.**

Presidente: **PROFA. DRA. FERNANDA MARCIANO CONSOLIM COLOMBO** Fernanda Colombo

Membro: **PROFA. DRA. MARILIA DE ALMEIDA CORREIA**

Marília de Almeida Correia

Membro: **PROFA. DRA. VERA DE MOURA AZEVEDO FARAH**

Vera de Moura

Membro: **PROFA. DRA. MARIA CALUDIA IRIGOYEN**

MC Irigoyen

DEDICATÓRIA

“Não existe um caminho para a felicidade. A felicidade é o caminho

Mahatma Gandhi

Dedico esta tese ao meu marido Douglas, aos meus filhos Artur e Sofia, a minha mãe Marina e a minha irmã Priscila.

Ao meu irmão William (in memoriam).

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar quero agradecer a minha orientadora Prof. Dr. Fernanda Marciano Consolim Colombo, por acreditar no meu projeto, pela competência técnica, orientação, sugestões, leituras das várias versões do trabalho, paciência, compromisso e dedicação, o que contribuiu com meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço ao Dr. Tércio Lemos de Moraes pelas valiosas orientações.

Ao Prof. Msc. Bruno do Nascimento Carvalho pela preciosa contribuição no meu trabalho.

A aluna de Iniciação Científica da UNINOVE, Natalia Cristina Mesquita de Albuquerque, pela dedicação.

Ao Hospital de Força Aérea de São Paulo por me proporcionar a oportunidade de aprimorar meus conhecimentos.

E, finalmente agradeço, à minha família:

A minha mãe, a quem sempre primou pela minha educação.

A minha irmã Priscila, pela torcida e vibrações positivas.

Ao meu marido Douglas, por tornar os meus dias mais felizes, por estar sempre comigo nos bons e maus momentos. Obrigada pela paciência nos dias de cansaço e estresse, pelo apoio em todas as situações, por acreditar na minha capacidade e pelo incentivo de meu aperfeiçoamento profissional. O seu apoio foi muito importante!

Aos meus filhos Artur e Sofia, “anjos da minha vida”, que fazem os meus dias mais coloridos e brilhantes, a quem retirei muita atenção, paciência e acompanhamento.

A todos os meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Introdução: O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais causas de óbitos em mulheres na pós-menopausa. Há uma relação direta entre redução de estrógenos, dislipidemia, inflamação crônica de baixa intensidade, desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e pior remodelamento cardíaco após IAM em mulheres. As estatinas, reduzem eventos cardiovasculares a longo prazo. Alguns tipos de estatinas, como a rosuvastatina, apresentam efeitos pleiotrópicos, e podem melhorar o balanço autonômico e reduzir o processo inflamatório vascular e sistêmico, em especial no sexo masculino. Existem escassas informações sobre os efeitos pleiotrópicos das estatinas na modulação autonômica e no remodelamento cardíaco após o IAM em ratas privadas ou não de estrógenos. **Objetivos:** Avaliar os efeitos da Rosuvastatina sobre o balanço simpato-vagal e alterações morfo-funcionais do coração após IAM em ratas ooforectomizadas. **Métodos:** Fêmeas da espécie *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar, de 8-10 semanas de idade, foram divididas aleatoriamente em 4 grupos: intactas, intactas e infartadas, ooforectomizadas, e ooforectomizadas e infartadas. Cada grupo foi subdividido em outros dois: placebo e tratado com rosuvastatina. A ooforectomia bilateral foi realizada por retirada direta dos ovários após incisão abdominal (dia 1 do protocolo); o IAM foi obtido pela ligadura direta da artéria coronária esquerda, após toracotomia (dia 7); a rosuvastatina foi administrada na dose de 0,15 mg/Kg/dia, por 30 dias, administrada por gavagem 1x dia, iniciada 48hs antes do IAM (dia 5). A canulação da artéria femoral foi realizada (dia 34) para registrar as curvas de pressão arterial (dia 35), e posterior análise das variáveis autonômicas (sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial) e o estudo ecocardiográfico para obtenção de parâmetros morfofuncionais do coração (dia 35). Análise estatística: analisamos o efeito da rosuvastatina em três condições: em ratas com estrógenos normais (intactas); ratas com redução de estrógeno (ooforectomizadas), e mimetizando um ciclo de vida. A normalidade dos dados foi testada com o teste *Shapiro Wilk*. Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste de ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste *post hoc* de *Tukey*. Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão; as diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Os dados obtidos na análise da condição de estrógeno reduzido (fêmeas ooforectomizadas) demonstrou a modulação autonômica através da redução dos parâmetros basais como a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial média (PAM). Além disso, pudemos inferir melhora na sensibilidade barorreflexa, restaurando os efeitos deletérios ao controle reflexo cardiovascular pós infarto. O IAM causou, como esperado, aumento do ventrículo esquerdo e redução da sua função sistólica. A análise da condição de estrógeno normal (intactas) e estrógeno reduzido (ooforectomizadas) evidenciou que o tratamento com rosuvastatina em fêmeas com ou sem IAM não modificou os parâmetros morfofuncionais do coração. **Conclusão:** O presente estudo nos permite concluir que os efeitos do tratamento com Rosuvastatina consegue modular parâmetros basais como a PAS e PAM em ratas ooforectomizadas e infartadas, melhorar a sensibilidade barorreflexa, porém não melhora as funções morfofuncionais do coração após IAM em ratas ooforectomizadas.

Descritores: Infarto agudo do miocárdio. Inflamação. Remodelamento cardíaco. Rosuvastatina. Fêmeas.

ABSTRACT

Introduction: Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of death in postmenopausal women. There is a direct relationship between estrogen reduction, dyslipidemia, low-intensity chronic inflammation, development of cardiovascular disease, and worse cardiac remodeling after AMI in women. Statins reduce long-term cardiovascular events. Some types of statins, such as rosuvastatin, have pleiotropic effects and can improve autonomic balance and reduce the vascular and systemic inflammatory process, especially in males. There is little information about the pleiotropic effects of statins on autonomic modulation and cardiac remodeling after AMI in estrogen-deprived or non-estrogenic female rats. **Objectives:** To evaluate the effects of Rosuvastatin on the sympathovagal balance and morphofunctional changes of the heart after AMI in ovariectomized rats. **Methods:** Female *Rattus norvegicus* of the Wistar lineage, 8-10 weeks old, were randomly divided into four groups: intact, intact and infarcted, ovariectomized, and ovariectomized and infarcted. Each group was subdivided into two others: placebo and treated with rosuvastatin. Bilateral oophorectomy was performed by direct removal of the ovaries after an abdominal incision (day 1 of the protocol); AMI was obtained by direct ligation of the left coronary artery, after thoracotomy (day 7); rosuvastatin was administered at a dose of 0.15 mg/kg/day, for 30 days, administered by gavage 1x day, started 48 hours before the AMI (day 5). Cannulation of the femoral artery was performed (day 34) to record blood pressure curves (day 35), and subsequent analysis of autonomic variables (baroreflex sensitivity, heart rate variability and blood pressure) and echocardiographic study to obtain morphofunctional parameters of the heart (day 35). Statistical analysis: we analyzed the effect of rosuvastatin under three conditions: in female rats with normal (intact) estrogens; rats with reduced estrogen (ovariectomized), and mimicking a life cycle. Data normality was tested with the Shapiro Wilk test. For comparison between groups, the test of repeated measures ANOVA was used, followed by Tukey's post hoc test. **Results:** were presented as mean and standard deviation; differences were considered statistically significant when $p < 0.05$. Results: The data obtained in the analysis of the reduced estrogen condition (ovariectomized females) demonstrated the autonomic modulation through the reduction of baseline parameters such as systolic blood pressure (SBP) and mean arterial pressure (MAP). In addition, we were able to infer an improvement in baroreflex sensitivity, restoring the deleterious effects to cardiovascular reflex control after infarction. As expected, AMI caused an enlargement of the left ventricle and a reduction in its systolic function. The analysis of the condition of normal estrogen (intact) and reduced estrogen (ovariectomized) showed that treatment with rosuvastatin in females with or without AMI did not modify the morphofunctional parameters of the heart. **Conclusion:** The present study allows us to conclude that the effects of treatment with Rosuvastatin can modulate basal parameters such as SBP and MBP in ovariectomized and infarcted rats, improve baroreflex sensitivity, but it does not improve the morphofunctional functions of the heart after AMI in ovariectomized rats .

Keywords: Acute myocardial infarction. Inflammation. Cardiac remodeling. Rosuvastatin. Females.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Fase reparadora anti-inflamatória após infarto agudo do miocárdio.....	23
Figura 2 Natureza bifásica do reparo cardíaco após infarto do miocárdio.....	24
Figura 3 Principais etapas da via Mevalonato.....	28
Figura 4 Grupos e subgrupos do estudo.....	33
Figura 5 Parâmetros hemodinâmicos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	40
Figura 6 Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	41
Figura 7A Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio do tempo) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	44
Figura 7B Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	44
Figura 7C Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência da PA) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	45
Figura 7D Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Sensibilidade do Barorreflexo espontâneo) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	45
Figura 8A Parâmetros estruturais Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	48
Figura 8B Parâmetros de função sistólica Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	49
Figura 8C Parâmetros de função diastólica Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	49
Figura 9 Parâmetros hemodinâmicos em ratas com níveis de estrógeno reduzidos	

(ooforectomizadas).....	51
Figura 10 Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	52
Figura 11A Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio do tempo) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	54
Figura 11B Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	54
Figura 11C Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência da PA) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas)	55
Figura 11D Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Sensibilidade Barorreflexa espontânea) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	55
Figura 12A Parâmetros estruturais Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	57
Figura 12B Parâmetros de função sistólica Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	58
Figura 12C Parâmetros de função diastólica Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	58
Figura 13 Parâmetros hemodinâmicos em ratas mimetizando um ciclo de vida.....	60
Figura 14 Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas em ratas mimetizando um ciclo de vida.....	61
Figura 15A Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio do tempo) de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	63
Figura 15B Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência) de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	63
Figura 15C Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência da PA) de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	64
Figura 15D Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Sensibilidade Barorreflexa espontânea) de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	64

Figura 16A Parâmetros estruturais Ecocardiográficos de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	66
Figura 16B Parâmetros de função sistólica Ecocardiográficos de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	67
Figura 16C Parâmetros de função diastólica Ecocardiográficos de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros hemodinâmicos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	40
Tabela 2: Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	41
Tabela 3: Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa espontâneo de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas)	43
Tabela 4: Parâmetros Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).....	47
Tabela 5: Parâmetros hemodinâmicos em ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	50
Tabela 6: Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	52
Tabela 7: Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e sensibilidade baroreflexa espontâneo de ratas com níveis de estrógeno reduzido (ooforectomizadas)	53
Tabela 8: Parâmetros Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).....	57
Tabela 9: Parâmetros hemodinâmicos em ratas mimetizando um ciclo de vida.....	59
Tabela 10: Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas mimetizando um ciclo de vida.....	61
Tabela 11: Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa espontânea de ratas mimetizando um ciclo de	

vida.....62

Tabela 12: Parâmetros Ecocardiográficos de ratas mimetizando um ciclo de

vida.....65

LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLO

ACE - Artéria coronária esquerda
AGL - Ácidos Graxos livres
AVC - Acidente vascular cerebral
CCL2 - Quimiocina ligante 2
CONCEA - Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal
CXCR-4 - receptor de quimiocina CXC tipo 4
DAC - Doença arterial coronariana
DCV - Doença cardiovascular
DCVAS - Doença cardiovascular arteriosclerótica
DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DIC - Doença isquêmica do coração
DMT2 - Diabetes Mellitus tipo 2
E'/A': Razão Onda E'/Onda A E/A:
Razão Onda E/Onda A
E/E' Razão Onda E/ Onda E
FAC: fração de encurtamento
FC - Frequência Cardíaca
FE- Fração de ejeção
FFT -Transformada rápida de Fourier
FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda
FSVE: função sistólica ventricular esquerda
HAS- Hipertensão arterial sistêmica
HDL-C - Lipoproteína de alta densidade - Colesterol
HF - High frequency
HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase
HPA- Hipotálamo Pituitário Adrenal
Hz - Hertz
IAM - Infarto agudo do Miocárdio
IAM R: grupo infartado tratado com rosuvastatina
ICAM-1- molécula de adesão intercelular-1
ICB - Instituto de Ciências Biológicas
INCOR - Instituto do Coração
Il - Interleucina
IP - Intervalo de pulso

LDL- Lipoproteína de baixa densidade
LF - Low frequency
MDA - Malonaldeído
Mg - Miligrama MMOL-
Milimol ms -
milissegundos MVA - Via
de mevalonato
MVE: massa ventricular esquerda
NO - Óxido nítrico
OVX – Ooforectomia
OVX IAM: grupo de ratas ooforectomizadas e infartadas
OVX IAM Rosuva: grupo de ratas ooforectomizadas e infartadas tratadas com
rosuvastatina
OVX Rosuva: grupo de ratas ooforectomizadas tratadas com rosuvastatina
PA - Pressão arterial
PAD - Pressão arterial diastólica
PAM - Pressão arterial média
PAS - Pressão arterial sistólica
PCR - Proteína C reativa
PCSK9 - Pró proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
RBP4 - Proteína ligante de retinol
RLBD - Receptores de lipoproteína de baixa densidade
RI - Resistência Insulina
RMSSD - Raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os batimentos
cardíacos normais
SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR
SDF-1- Estroma da medula óssea
SM - Síndrome metabólica
SNA - Sistema nervoso autônomo
TAB - Tecido adiposo branco
TDESAC E - tempo de desaceleração da onda E
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TRH - Terapia de reposição hormonal
TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico
VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo
VE - ventrículo esquerdo

VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular

VFC - Variabilidade de Frequência cardíaca

VEC-circ/seg - velocidade de encurtamento circunferencial

VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa

VLF - Very low frequency

VS - volume sistólico

VSVE - volume sistólico ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Doença Cardiovascular e Inflamação.....	18
1.2 Remodelamento Cardíaco após Infarto Agudo do Miocárdio.....	19
1.3 Doença Cardiovascular na Mulher.....	24
1.4 Estatinas, Doença Cardiovascular e Remodelamento após Infarto Agudo do Miocárdio.....	25
2 OBJETIVO	31
2.1 Objetivo Geral.....	31
2.2 Objetivo Específico.....	31
CASUÍSTICA	E
MÉTODOS	32
3.1 Características do estudo.....	32
3.2 Grupos de animais e Sequência experimental.....	32
3.3 Métodos.....	33
3.4 Procedimentos Cirúrgicos.....	34
3.5 Registros de parâmetros biológicos e demais análises.....	35
4 RESULTADOS	39
4.1 Impacto da Rosuvastatina em ratas com níveis de estrógeno normais (intactas)	39
a) Parâmetros hemodinâmicos	39
b) Sensibilidade barorreflexa induzida por drogas.....	41
c) Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da PA e sensibilidade barorreflexa espontânea.....	42
d) Parâmetros ecocardiográficos	46
4.2 Impacto da Rosuvastatina em ratas com níveis de estrógeno reduzidos	

(ooforectomizadas)	50
a) Parâmetros hemodinâmicos	50
b) Sensibilidade barorreflexa induzida por drogas.....	51
c) Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da PA e sensibilidade barorreflexa espontânea.....	53
d) Parâmetros ecocardiográficos.....	56
4.3 Impacto da Rosuvastatina nas Ratas mimetizando um ciclo de vida: ratas com níveis de estrógeno normais (intactas), ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas); e ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas) com IAM.....	59
a) Parâmetros hemodinâmicos	59
b) Sensibilidade barorreflexa induzida por drogas.....	60
c) Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da PA e sensibilidade barorreflexa espontânea.....	62
d) Parâmetros ecocardiográficos	65
5 DISCUSSÃO.....	69
6 CONCLUSÃO.....	76
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Cardiovascular e Inflamação

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo.⁽¹⁾ O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e o Acidente Vascular Cerebral são as principais causas de óbito de mulheres após a menopausa, em países desenvolvidos e em desenvolvimento.⁽²⁾ O IAM, quando não fatal, tem relação direta com o desenvolvimento de disfunção cardíaca e desenvolvimento de insuficiência cardíaca, acarretando significativa incapacidade funcional, com alto impacto social e grande carga econômica.^(3, 4)

A DCV decorre na maior parte dos casos, da presença da aterosclerose, uma doença sistêmica, de origem multifatorial, que tem como substrato fisiopatológico um processo inflamatório vascular e sistêmico, crônico e de baixa intensidade.^(5, 6) O processo de aterosclerose se inicia com a agressão das células do endotélio por diferentes fatores de risco, e como consequência se instala a denominada “disfunção endotelial”. O endotélio é composto por uma única camada celular que reveste o interior de todos os vasos sanguíneos e as câmaras do coração (endocárdio). As células endoteliais atuam não somente na manutenção da saúde dos vasos, mas também interferem em elementos circulantes do sangue. O endotélio produz substâncias que causam constrição ou dilatação dos vasos e que também regulam sinais intracelulares relacionados à proliferação celular, à adesividade celular e à permeabilidade dos vasos, além de interferir com elementos circulantes (leucócitos, plaquetas) e com fatores que participam da cascata de coagulação.^(7, 8) Na disfunção endotelial ocorre alteração a permeabilidade vascular, facilitando o acúmulo de LHD oxidado, a adesão de leucócitos e ativação de macrófagos e linfócitos locais, com produção de células espumosas e tecido o fibroso local, culminando com formação de placas que obstruem progressivamente o fluxo de sangue; o rompimento dessas placas, expõe material que ativam plaquetas, culminando com estimulação de trombose intravascular, que acaba por interromper totalmente o fluxo. Assim, a presença de placas em diferentes estágios de evolução podem se traduzir nas diferentes síndromes coronarianas, crônicas ou agudas, incluindo o infarto agudo do miocárdio.^(5, 6, 9) A inflamação nos vasos, vasculite, é o mecanismo mantenedor desse processo. As citocinas presentes no processo inflamatório são proteínas capazes de modular a resposta imune do

organismo, atuando diretamente em células dendríticas, macrófagos e linfócitos. Dentre elas encontram-se as citocinas IL-1, IL-6, e o fator de TNF- α consideradas pró-inflamatórias, pois amplificam a resposta inflamação. Existem também citocinas com características anti-inflamatórias, como a IL-10, que inibem a resposta inflamatória.⁽⁵⁾ Alguns fatores de risco cardiovascular comuns contribuem para a produção da inflamação crônica como dieta rica em gordura saturada, tabagismo, hipertensão, hiperglicemia ou resistência à insulina, obesidade e estresse. ^(5, 6) Uma dieta rica em gordura a longo prazo pode causar resistência à insulina ⁽²⁾, condição que se associa à mudanças na regulação da pressão arterial, no metabolismo da gordura, contribuindo para o aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias e ativação de uma resposta inflamatório subclínica, que caracteriza a denominada Síndrome Metabólica. ^(2, 10, 11) Outros fatores que contribuem para a disfunção endotelial e para o desenvolvimento da DCV incluem tabagismo, falta de exercício físico, o consumo excessivo de álcool, e alterações crônicas de humor – estados depressivos e de ansiedade. ^(4, 5) Estudos sugerem que a inflamação atua como uma via biológica comum, que associa a depressão ao maior risco cardio-metabólico. ^(5, 12, 13, 14) Na presença de um estado crônico de estresse existem as respostas adaptativas que são mediadas eixos do sistema nervoso, como ativação do eixo Hipotálamo Pituitário Adrenal (HPA) e aumento da modulação do sistema nervoso simpático (SNA), ambos atuando em processos metabólicos e modulando a resposta inflamatória. ⁽¹⁵⁾ De forma significativa, o período pós menopausa, é considerado importante fator de risco CV para mulheres. Quando ocorre redução intensa dos níveis de estrógeno circulante, podem ocorrer vários sintomas de supressão desse hormônio, bem como aumento de valores da pressão arterial, alterações metabólicas e inflamatórias, e frequentemente distúrbios do humor.

1.2 Remodelamento cardíaco após IAM

O IAM é a manifestação mais grave da doença arterial coronariana. Durante a lesão isquêmica cardíaca o coração sofre diversas alterações como a resposta inflamatória e a morte de cardiomiócitos, que resultam na remodelação cardíaca do ventrículo esquerdo e causam alterações estruturais e funcionais. ^(16, 17)

O infarto agudo do miocárdio causa uma inflamação estéril, caracterizada pela ativação do sistema imune inato e adaptativo, com recrutamento de células do sistema imune para a área de miocárdio lesado. ⁽¹⁸⁾ O processo de reparo se inicia logo após a agressão isquêmica, ocorre de uma forma orquestrada, e perdura durante dias. ⁽¹⁹⁾ A resposta inflamatória aguda se inicia pela ativação da resposta imune inata. A lesão celular provocada não apenas por infecção, como também por isquemia e outros tipos danos, leva a formação de DAMPs (padrões moleculares associados ao dano), ^(19, 20, 21) que se ligam aos receptores do tipo Toll-like (TLR) ⁽²²⁾ que estão localizados na superfície celular e nas membranas intracelulares de células apresentadoras de antígenos, células parenquimais, cardiomiócitos e células endoteliais. Os TLR são capazes de reconhecer os DAMPs sendo, portanto, uma das primeiras vias de ativação do processo inflamatório. ⁽²³⁾ Os receptores do tipo NOD (receptor de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos) uma família de diversas proteínas citosólicas que também são capazes de reconhecer os DAMPs e recrutam outras proteínas para formar complexos de sinalização chamados inflamossomas que geram formas ativas das citocinas inflamatórias IL-1 e IL-18. ^(24, 25)

As principais células envolvidas na fase aguda do IAM, são os neutrófilos e monócitos (que têm atividade fagocítica). Logo após a injúria isquêmica, os neutrófilos aumentam imediatamente, com um pico no 3º dia após o IAM. O recrutamento de macrófagos circulantes para as áreas lesadas ocorre através da sinalização pelo fator MCP-1(CCL2) produzido pelos neutrófilos, e ocorre progressivamente ao longo da primeira semana após o IAM. Os macrófagos apresentam diferentes características funcionais, e são classificados em M1 e M2. ⁽¹⁸⁾

Os macrófagos tipo M1 expressam o marcador de superfície CD68+, predominam no miocárdio do 1º ao 3º dia e exibiram altos níveis de mediadores pró-inflamatórios. As três principais citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos M1 são TNF- α , IL-1 e IL-6. Já os macrófagos tipo M2 apresentam o marcador de superfície CD201+, estão presentes mais tardiamente no miocárdio, com pico em torno do 5º dia e possuem um perfil anti-inflamatório com expressão de níveis elevados de IL-10 e demais citocinas anti-inflamatórias. ⁽¹⁸⁾

Além dos macrófagos, outras células imunes também produzem citocinas pró-inflamatórias (TNF- α - linfócitos Th1; IL-1 - células endoteliais, neutrófilos, células epiteliais; IL-1 – linfócitos T). O TNF- α atua na ativação das células endoteliais e

neutrófilos e induz apoptose em alguns tipos celulares. A IL-1 ativa as células endoteliais, estimula a síntese de proteínas de fase aguda pelo fígado e a diferenciação de células T em Th17. A IL-6 também promove a síntese de fase aguda pelo fígado e diferenciação de células T em Th17. ⁽¹⁹⁾ Tanto o TNF- α quanto o IL-1 induz células endoteliais venulares pós-capilares a expressar E-selectina e aumentar sua expressão de ICAM-1 e VCAM -1, os ligantes para as integrinas dos leucócitos. Eles também estimulam várias células a secretar quimiocinas, tais como CXCL1 e CCL 2, que se ligam a receptores nos neutrófilos e monócitos, respectivamente, aumentando a afinidade das integrinas de leucócitos por seus ligantes e estimulam o movimento direcional dos leucócitos. ⁽¹⁹⁾ A IL-10 tem um papel de retroalimentação negativa, pois tem um papel inibitório sobre os próprios macrófagos e células dendríticas, com a inibição de IL-1, IL-12 e fator de necrose tumoral (TNF)- α .⁽²⁶⁾

No processo inflamatório após o IAM também ativa a resposta imune adaptativa. Ocorre proliferação e a diferenciação dos linfócitos T (imunidade celular), bem como a ativação de linfócitos B para a produção de anticorpos (imunidade humoral). Os linfócitos T são classificados de acordo com a sua ativação ou não, com a presença de complexos protéicos na membrana, e com características funcionais (ex. T imaturos ou *naïve*, natural killers, células efectoras CD4+ e CD8+).⁽¹⁸⁾ Os linfócitos T CD4+ participam ativamente da resposta inflamatória após IAM. Há quatro subgrupos de linfócitos T CD4+: Th1, Th2, Th17 e Treg, e cada um apresenta funções específicas e produz determinados tipos de citocinas, que podem ser identificadas por meio da expressão de seus fatores de transcrição. Após o IAM, os linfócitos Th1 e os linfócitos T regulatórios (Tregs) foram os subconjuntos encontrados predominantemente, enquanto as células Th2 e Th17 compreenderam populações menores. ⁽¹⁸⁾ Células T CD4+ imaturas são estimuladas para se diferenciarem em células efectoras tipo Th1 ⁽²⁷⁾ por ação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL1, IL-6, IL-12. As células Th1 produzem citocinas pró-inflamatórias como interferon (IFN) γ , TNF- α , e são efetivas na indução da resposta imune celular a levando à ativação de macrófagos M1, ampliando a inflamação. Os linfócitos Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, estão prioritariamente envolvidos em processos alérgicos, na estimulação dos linfócitos B para a produção de anticorpos e também suprimem a inflamação Th1-dependente.⁽²⁸⁾ A deficiência de IL-13 no IAM em modelos animais parece estar associada com dificuldade de cicatrização e piora do remodelamento cardíaco. ⁽²⁹⁾ A diferenciação de linfócitos para o tipo Th17 ocorre por estimulação de interleucinas

IL-1, IL-6 e IL-23.⁽³⁰⁾ As células Th17 produzem IL-17, IL-21 e IL-22, que recrutam leucócitos, e induzem mais inflamação.⁽³⁰⁾

A IL-17 está envolvida no processo de dano e cicatrização do tecido miocárdico após o IM, agravando o remodelamento precoce e tardio.^(32, 33) Já os linfócitos T CD4+ regulatórios (Tregs) tem como função suprimir as respostas imunológicas. Os linfócitos Treg produzem IL-10 e TGF- β , e sua diferenciação é estimulada pela IL-2 e pelo próprio TGF- β .^(34, 35, 36) Eles expressam altos níveis do receptor de IL-2 (CD25) e tem o fator de transcrição FoxP3 que é fundamental para o desempenho do seu papel.^(37, 36)

O TGF- β assim como a IL-2 são necessários para a diferenciação dessas células. A IL-10 inibe a produção de várias citocinas inflamatórias pelos próprios macrófagos e células dendríticas, incluindo IL-1, TNF e IL-12. Após o IAM a IL-10 é capaz de diminuir o remodelamento cardíaco por estimular também a polarização de macrófagos para o tipo M2⁽³⁸⁾ (Figura 1).

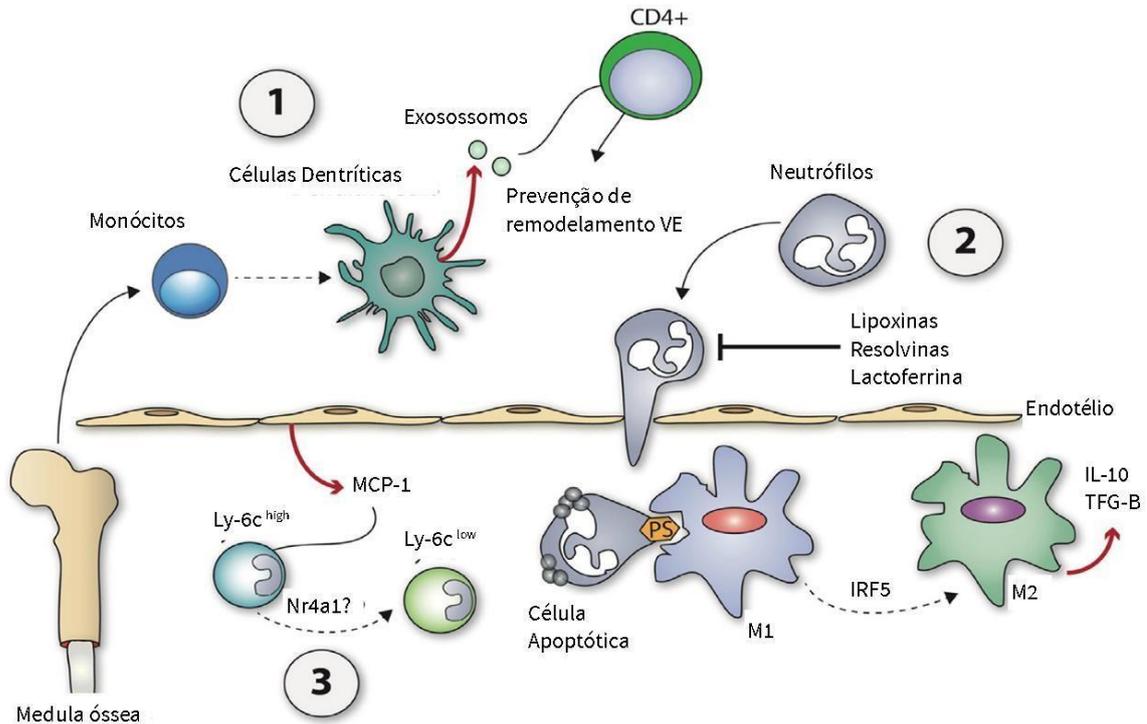


Figura 1- A fase reparadora antiinflamatória após infarto agudo do miocárdio. Seguindo a resposta próinflamatória do IAM, a fase antiinflamatória reparadora permite a resolução da inflamação. (1) Foi relatado que a medula óssea e os monócitos circulantes se diferenciam em células dendríticas que impedem a remodelação do VE pela ativação do exossomo de leucócitos CD4 +. (2) A expressão de PS de neutrófilos apoptóticos induz a polarização do macrófago M2 e a secreção de citocinas antiinflamatórias e pró-fibróticas, como IL-10 e TGF-β, que suprimem a inflamação e promovem o reparo tecidual. (3) Uma mudança de monócitos Ly6Chi pró-inflamatórios e macrófagos M1 localizados na zona de MI em resposta ao aumento da expressão miocárdica de CCL-2 / MCP-1 durante a fase pró-inflamatória inicial para monócitos Ly6Clow anti-inflamatórios e macrófagos M2, possivelmente mediado por Nr4a1 e no caso de macrófagos mediados por IRF5. ⁽³⁹⁾

Se o processo inflamatório é exacerbado, pode ocorrer muita disfunção ventricular, predispondo o paciente a eventos cardíacos graves, como ocorrência de insuficiência cardíaca, reinfarcto, arritmias e morte súbita. ⁽⁴¹⁾

Esse processo inflamatório pode ser modulado, no sentido de reduzir a inflamação e melhorar o remodelamento cardíaco após o IAM.

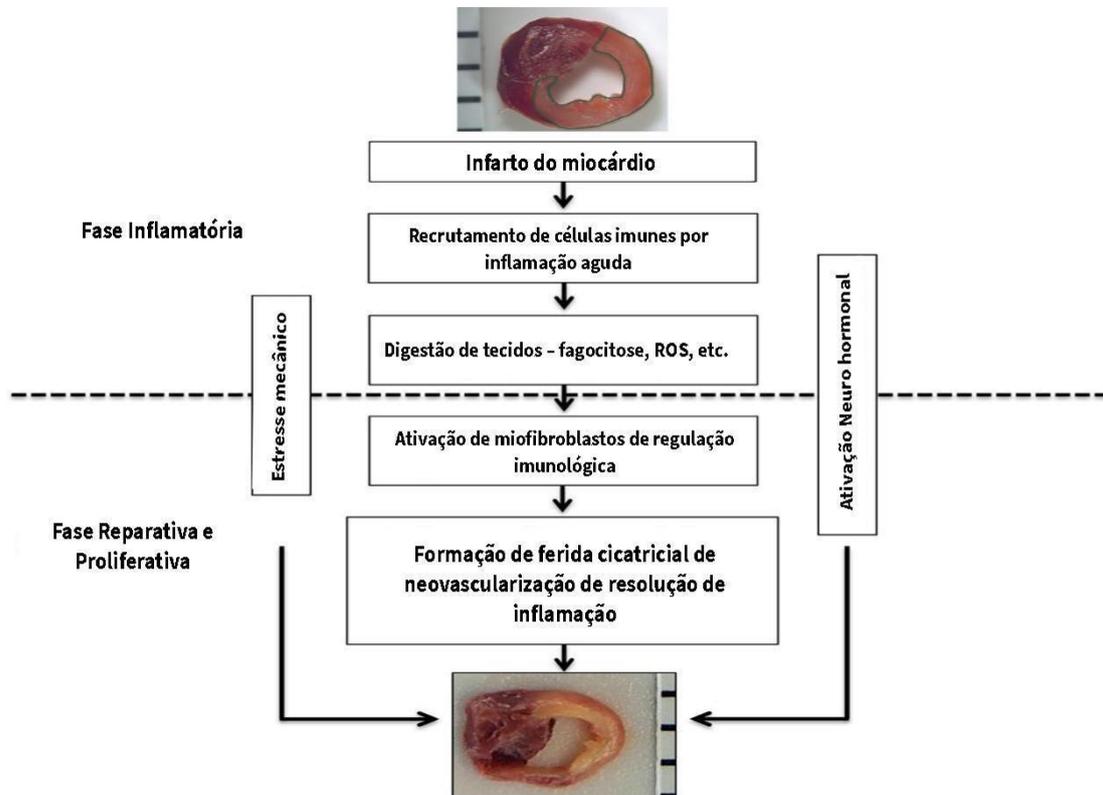


Figura 2 - Natureza bifásica do reparo cardíaco após infarto do miocárdio (IM). Logo após o IM, a lesão tecidual e a necrose iniciam a fase inflamatória, que consiste em inflamação estéril intensa e no recrutamento dinâmico de vários subtipos de células imunes, incluindo neutrófilos, monócitos / macrófagos, células dendríticas e linfócitos. Após 4 dias em modelos murinos, isso faz a transição para uma fase reparativa e proliferativa, com mudança da polaridade da célula imune em direção à imunomodulação e resolução, proliferação de miofibroblastos, deposição de colágeno e formação de cicatriz e neovascularização, resultando assim na cicatrização de feridas. Ativação neuro-hormonal e estresse mecânico são outros fatores que influenciam esse processo de cura. ROS, espécies reativas de oxigênio. ⁽⁴⁰⁾

Estudos prévios do nosso grupo demonstraram que a administração de um fármaco anticolinesterásico (piridostigmina) que aumenta a atividade vagal para o coração é capaz de mudar as características das células imunes na área isquêmica, na fase aguda do IAM em ratos machos (3-7 dias após oclusão da coronária esquerda). Ratos que receberam a piridostigmina tiveram menor concentração de macrófagos inflamatórios e maior concentração de macrófagos anti-inflamatórios e linfócitos Treg (FOXP3+). Associado a isso, ocorreu redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e melhora do estresse oxidativo cardíaco. Esse perfil mais antiinflamatório associou-se à melhora da função diastólica do VE impactado no remodelamento. Ainda, em ratos hipertensos (SHR) demonstramos que a estimulação

colinérgica por meio da administração de piridostigmina após IAM, não somente melhora a inflamação no coração, como também reduz a produção de TNF no baço desses animais. (42, 43, 44)

1.3 Doença Cardiovasculares nas mulheres

Estudos epidemiológicos demonstram que há menor incidência de eventos cardiovasculares em mulheres em comparação com homens da mesma idade, até por volta dos 50 anos de idade, porém as chances de ocorrer um evento cardiovascular aumentam nas mulheres após a menopausa. (1,2) Essa observação demonstra o potencial efeito protetor do estrógeno na saúde vascular das mulheres. De fato, alguns estudos sugerem que os hormônios ovarianos podem desempenhar um papel importante na redução do risco de DCV em mulheres na pré-menopausa que pode estar relacionada à proteção do desenvolvimento de DCV. (23, 45, 46) Dentro desse conceito, a terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido estudada quanto ao possível efeito protetor contra DCV em mulheres num período logo após a menopausa, reconhecido como “janela terapêutica”. (45, 46)

Estudos em modelos animais observaram que a deficiência do estrógeno a longo prazo foi associada à insuficiência cardíaca, redução da força do miofilamento e aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} . (46) Ainda, outro estudo com fêmeas submetidas ao procedimento de ooforectomia (OVX) demonstrou que os efeitos negativos da redução de estrógenos sobre a contratilidade cardíaca foram revertidos pela reposição hormonal. (47) Ainda, uma pesquisa realizada em ratas ooforectomizadas observou que após a administração de estrógeno houve melhora na função metabólica, especialmente aumentando a sensibilidade à insulina, além de melhorar os efeitos no sistema cardiovascular. Além disso, esse estudo demonstrou um aumento cardíaco nos níveis de malonaldeído (MDA), indicando estresse oxidativo, e também um aumento de LF / HF indicando desequilíbrio simpático-vagal cardíaco. (48)

Em mulheres que foram submetidas ao procedimento de ooforectomia bilateral e nunca utilizaram a TRH como o estrógeno após a menopausa, verificou-se um aumento nos riscos de eventos coronarianos. Porém não foi observado um aumento do risco cardiovascular nas mulheres que utilizaram a TRH com estrógeno. (6) Ademais, foi demonstrado que na TRH com estrógeno o tamanho do infarto (área infartada) é

atenuado, bem como a morte celular por apoptose dos cardiomiócitos, ou seja, a TRH contribui efetivamente para o salvamento do miocárdio. ⁽⁴⁹⁾

Apesar de potenciais efeitos benéficos da TRH no sistema cardiovascular, e em especial no IAM, a TRH com o estrogênio em mulheres pós-menopausa predispõe os riscos de câncer de mama e ovário a longo prazo. Em mulheres após o período da janela terapêutica poderia na verdade aumentar o risco de trombose e desencadear eventos vasculares maiores. ⁽⁴⁹⁾

Nesse contexto, novas opções devem ser investigadas. As estatinas são medicamentos que inibem a enzima 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMGC_oA redutase), e são amplamente utilizados para reduzir o colesterol (hipolipemiantes) e reduzir o risco de mortalidade em pessoas com alto risco de DCV. ⁽⁵⁰⁾ São muito eficazes na redução de eventos CV quando utilizada por médio e longo prazos (3 ou mais anos de uso). Algumas estatinas mais recentes no mercado, apresentam efeitos anti-inflamatórios vasculares significativos e melhoram o balanço simpato-vagal. Apesar de ter potencial para reduzir processos vasculares de forma aguda, seu impacto nos processos inflamatórios no coração, após injúria isquêmica, não foram investigados.

1.4 Estatinas, Doença Cardiovascular e remodelamento após IAM

A dislipidemia, caracterizada em especial valores de LDL-colesterol elevados, é um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento da aterosclerose. Inúmeros estudos indicam que o colesterol total elevado e a LDL-C estão diretamente relacionados à DCV. ^(51, 52, 53) Porém, outras situações como baixo HDL, altos valores de triglicérides também acrescentam risco para DCV. Em pacientes portadores de DAC, as últimas diretrizes recomendam metas rigorosas para redução dos valores de LDL, o que se obtém na clínica usualmente pela administração de estatinas, associada ou não a outras classes de medicamentos. ^(52, 53)

O tratamento com estatinas apresentou grandes avanços nas últimas décadas, pois contribuiu para o desenvolvimento de hipolipemiantes com potenciais crescentes para redução da hipercolesterolemia, sendo o tratamento de primeira escolha para a prevenção de DVC em pacientes com níveis elevados de colesterol de LDL (≥ 190 mg / dL). ^(34, 54, 55, 56)

A intensidade da terapia com estatinas é dividida em três categorias: alta, moderada e baixa intensidade. A terapia de alta intensidade contribui para redução dos níveis de LDL-C em $\geq 50\%$, a terapia de moderada intensidade em média 30% a 49% e a de baixa intensidade $< 30\%$. Quanto maior a redução do LDL-C, maior a redução do risco de DAC. ⁽⁵⁴⁾ Estudos apontam que os pacientes tratados com a terapia intensiva de estatinas apresentam progressão positiva aterosclerótica em relação aos pacientes tratados de forma moderada. ^(51, 52, 53)

Pesquisas demonstram que o tratamento com estatinas reduz o risco de IAM e AVC em todas as faixas etárias. Os benefícios ficam mais evidentes após um ano de tratamento contínuo com estatinas. ^(4, 57)

O tratamento com estatinas é eficaz tanto na prevenção primária quanto na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. ^(4, 58) A prevenção primária da DCV está relacionada a indivíduos que apresentam fatores de risco como LDL colesterol muito elevado, história familiar de DCV, e menopausa prematura. Pacientes portadores de outros fatores de risco relacionados a distúrbios inflamatórios crônicos, como síndrome metabólica, doença renal crônica e PCRs elevadas relacionadas contribuem para o desenvolvimento de placas aterogênicas, por isso é também indicada a terapia com estatinas. ⁽⁵⁴⁾

Em relação a prevenção secundária as estatinas são de uso obrigatório para pacientes que tiveram um AVC ou IAM, pois essas drogas reduzem de forma significativa o risco de um novo evento cardiovascular. ^(4, 58)

As estatinas Atorvastatina e Rosuvastatina são consideradas mais eficientes quando comparadas as estatinas mais antigas, pois atuam inibindo potentes vias de mevalonato (MVA), responsáveis pela produção do colesterol, além de gerar outros produtos finais importantes que desempenham várias funções fisiológicas ^(59, 60) (Figura 3).

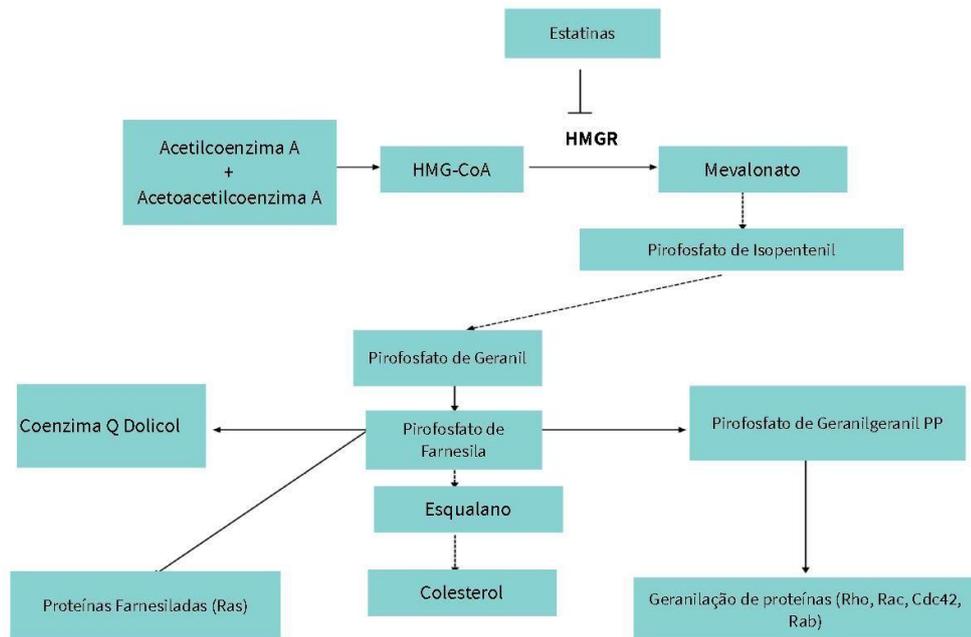


Figura 3 - As principais etapas da via MVA. A via do MVA, também conhecida como via biossintética do colesterol/isoprenóide, é uma via metabólica fundamental via expressa em todas as células de mamíferos. Isso leva à produção de diversos produtos finais, necessários para o bom funcionamento da célula da fisiologia. HMGR representa a enzima chave e limitadora de taxa de toda a via e é responsável pela conversão de HMG-CoA em MVA. HMGR é fortemente inibido pelas estatinas. ⁽⁵⁹⁾

Como apontado, a terapia com estatinas apresenta melhores resultados na presença de inflamação, ou seja, em pacientes com o biomarcador - proteína C reativa (PCR) – aumentado. De fato, essas drogas contribuem para a redução dos efeitos inflamatórios sistêmicos e nos vasos,⁽⁶¹⁾ com impacto nos eventos CV.

Em relação a Rosuvastatina, foi realizado um estudo para investigar o impacto da administração dessa estatina na prevenção primária de homens e mulheres com inflamação sistêmica quantificada pelos com níveis elevados de PCR (> 2,0 mg por litro), e com níveis de LDL-C não elevados, ou seja, < 130 mg/dL (3,37 mmol /L). O uso de Rosuvastatina na dose de 20 mg por dia associou-se a um risco menor de DCV após menos de 2 anos de uso da droga. ⁽⁶²⁾ Nesse estudo, o efeito protetor da Rosuvastatina foi associado primariamente ao poder anti-inflamatório da droga. Os efeitos pleiotrópicos das estatinas englobam benefícios potenciais para a função celular do miocárdio, como: proteção da microcirculação, regulação negativa da

ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona tecidual, restauração do balanço simpato-vagal, inibição de citocinas pró-inflamatórias e neoangiogênese.

Estudos experimentais demonstraram que a Rosuvastatina pode reduzir a lesão de isquemia e reperfusão no miocárdio.⁽⁶³⁾ A Rosuvastatina exerce efeitos pleiotrópicos na biologia celular cardíaca de forma indireta, pela redução da atividade inflamatória vascular. Com a melhora na disfunção do endotélio na macro e microcirculação, há aumento na disponibilidade do óxido nítrico (NO) e aumento do fluxo na área peri-infarto e potencial redução da área de necrose, com consequente melhora do remodelamento cardíaco.⁽⁶⁴⁾ A Rosuvastatina pode ainda induzir a angiogênese, quer ativando a via de sinalização da proteína quinase, que promove a sobrevivência das células endoteliais, quer por aumentar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que sinaliza o crescimento de novos vasos sanguíneos.

⁽⁶⁵⁾

A Rosuvastatina atua em várias quimiocitocinas (SDF-1, CXCR-4) que desempenham um importante papel na adesão dos neutrófilos às células endoteliais e na migração extravascular dos neutrófilos e VEGF, bem como no acúmulo de células progenitoras que contribuem para modulação da resposta inflamatória após IAM.⁽⁶⁶⁾ De forma significativa, um estudo publicado recentemente destacou o potencial efeito regenerativo da Rosuvastatina do tecido cardíaco. Em modelo de IAM em ratos, o tratamento com Rosuvastatina por 28 dias promoveu a formação de novos cardiomiócitos, com consequente redução do tamanho da cicatriz do IAM, e diminuição dos diâmetros do ventrículo esquerdo.⁽⁶⁴⁾

Indícios substanciais demonstram o papel benéfico das estatinas no retardo do remodelamento cardíaco após injúria isquêmica. Porém, ainda não foi definido se os benefícios também estão relacionados à ao desenvolvimento insuficiência cardíaca não isquêmica.⁽⁶⁷⁾

O uso da terapia com estatinas apresenta diversos efeitos pleiotrópicos incluindo antiinflamatórios, antioxidantes, resultados antitrombóticos e de proteção cardiovascular que podem contribuir para melhora no prognóstico, atuando na regulação e diminuição de marcadores inflamatórios pós IAM.^(67, 68, 69, 70)

A terapia com altas doses de Rosuvastatina apresenta melhores resultados que a terapia com doses convencionais. Além de melhorar o metabolismo dos lipídeos do sangue, dose altas doses de Rosuvastatina reduzem a resposta inflamatória, e tem efeito protetor no infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) por

prevenir e tratar a remodelação ventricular esquerda e a fibrose miocárdica. ^(69, 70) O STEMI é um tipo grave de doença cardíaca, que é uma das principais causas de invalidez e morte no mundo. ^(71, 72, 73, 74)

Corroborando o estudo anterior, uma pesquisa clínica demonstrou que altas doses de rosuvastatina pode inibir efetivamente a remodelação maligna do coração pós IAM, e melhorar a função sistólica do ventrículo esquerdo, por provavelmente reduzir os efeitos inflamatórios no miocárdio, resultando na melhora significativa do prognóstico dos pacientes a longo prazo. ⁽⁷⁵⁾

Existem poucos dados sobre os efeitos da Rosuvastatina sobre o remodelamento cardíaco após IAM em mulheres, em especial, na presença ou não de concentrações normais de estrógeno.

Temos por hipótese que a Rosuvastatina pode melhorar o balanço simpato-vagal no coração de ratas ooforectomizadas após IAM, influenciando de forma positiva a função ventricular, sendo portanto, um importante tratamento visando melhorar o remodelamento cardíaco após um evento isquêmico.

2. Objetivos:

2.1. – Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da rosuvastatina sobre o balanço simpato-vagal e alterações morfo-funcionais do coração após IAM em ratas ooforectomizadas.

2.2. – Objetivos específicos

- Avaliar em ratas intactas e ooforectomizadas, submetidos ou não à ligadura da coronária esquerda, os efeitos da administração rosuvastatina nos parâmetros abaixo discriminados:
 - a) pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca
 - b) sensibilidade barorreflexa, avaliado por meio da resposta de frequência cardíaca após infusão de drogas vasoativas
 - c) variabilidade da frequência cardíaca - inferidas por meio da análise dos componentes de variabilidade nos domínios do tempo e da frequência dos registros das curvas de pressão arterial registradas obtidas de forma direta (intra-arterial) – sensibilidade barorreflexa espontânea, por meio da análise da curvas de ganho.
 - d) diâmetro, volume, massa e parâmetros da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), obtidos com o ecoDopplercardiograma.

- Comparar as variáveis acima em grupos específicos, para avaliar o impacto do tratamento com rosuvastatina em três condições:
 - 1. Ratas com níveis de estrógeno normais (intactas), sem e com IAM
 - 2. Ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas) sem e com IAM
 - 3. Ratas mimetizando um ciclo de vida: ratas com níveis de estrógeno normais (intactas), ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas); e ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas) com IAM

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Características do estudo

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina do Instituto do Coração (INCOR) e do Comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (CEUA) pelo parecer 1297/2019. O manejo dos animais obedeceu aos princípios éticos da experimentação animal do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA).

A pesquisa foi realizada com ratos da espécie *Rattus norvegicus*, fêmeas, de 8-10 semanas, da linhagem Wistar. A manipulação experimental foi realizada no Laboratório de Experimentação da Unidade de HAS do InCor-FMUSP.

Todos os animais receberam dieta normolipídica e foram mantidos no biotério da divisão de experimentação do InCor em caixas plásticas separados por grupo do estudo, em ambiente com adequado controle de luminosidade (ciclos de 12 horas de luz/escuro) e temperatura (22° a 24°), onde receberam água e ração comercial *ad libitum*, que supre todas as necessidades nutricionais dos roedores.

3.2 Grupos de animais e Sequência experimental

Os animais foram divididos de forma aleatória em 4 grupos que receberam dois tratamentos (placebo e rosuvastatina) – compondo um total de 8 subgrupos - com 5 (cinco) animais em cada grupo. Considerando-se a mortalidade aguda após ligadura da artéria coronária esquerda de 35% no nosso laboratório (dados anteriores) foram utilizados aproximadamente 50 animais. As ratas intactas não tiveram nenhum procedimento simulado.

Grupos:

- Fêmeas Intactas
- Fêmeas Intactas Infartadas
- Fêmeas Ooforectomizadas
- Fêmeas Ooforectomizadas Infartadas

Subgrupos:

- Controle (sem tratamento)
- Rosuvastatina (com administração de rosuvastatina)

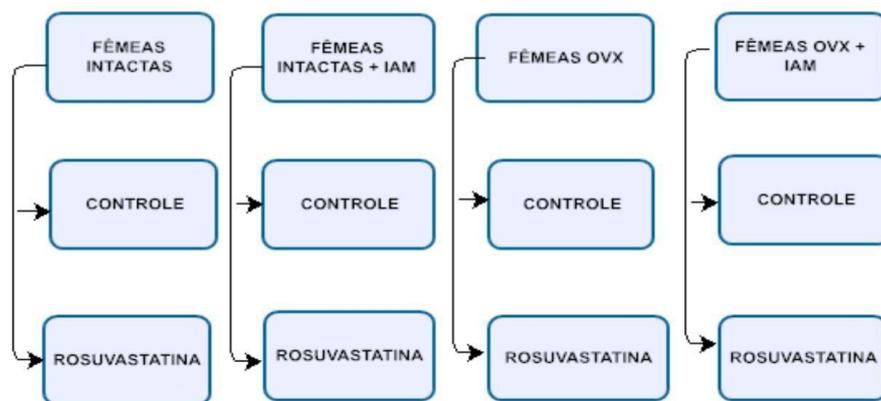


Figura 4 - Grupos e subgrupos do estudo

O tratamento com rosuvastatina (Sigma) foi iniciado dois dias antes do IAM, com a dose de 0,15 mg/Kg/dia, por 30 dias, administrado por gavagem 1x dia.

3.3 Métodos

Sequência experimental

O protocolo teve início em todos os grupos no Dia 1 e terminou no dia 36. No primeiro dia do protocolo (Dia 1) foi feita a cirurgia de ooforectomia nas fêmeas dos grupos fêmeas OVX e fêmeas OVX+ IAM; após 7 dias, foi realizado o infarto do miocárdio nos grupos fêmeas intactas + IAM e fêmeas OVX + IAM (Dia 7); a administração da

estatina foi iniciada 48h antes do IAM (Dia 5) e terminou no Dia 28 (1 dose diária, por 30 dias) para os quatro subgrupos rosuvastatina.

O exame de Ecodopplercardiograma foi realizado em todos os animais após 4 semanas de IAM (Dia 35). Também no Dia 35, todos os animais foram submetidos à canulação da artéria femoral direita. O registro direto das curvas de pressão arterial foi feito no dia seguinte (Dia 36), e após os animais foram submetidos a eutanásia, com coletados de materiais para posterior análises de biologia molecular.

3.4 Procedimentos Cirúrgicos

Ooforectomia

As ratas dos grupos ooforectomizados foram anestesiadas (mistura de 0,5% - 2% de isoflurano e 98% de O₂ a um fluxo de 1,5L/min) e foram colocadas em decúbito dorsal, onde foi realizada uma pequena incisão (1 cm) em paralelo com a linha do corpo na pele e na musculatura no terço inferior na região abdominal. Os ovários foram localizados e foi realizada uma ligadura dos ovidutos, incluindo os vasos sanguíneos. Os ovidutos foram seccionados e os ovários removidos. A musculatura e a pele foram suturadas, e após o término da cirurgia o analgésico (tramadol, 30 mg/Kg) foi administrado a cada 12 horas por 2 dias, por via intraperitoneal.

Infarto Agudo do Miocárdio

Os animais sofreram indução anestésica com a injeção intraperitoneal de cloridrato de xylazina (10 mg/kg – Rompum, Bayer) e cloridrato de ketamina (50 mg/kg – Ketalar, Parke-Davis). Após a indução, foi realizada intubação traqueal (Gelko 16G) e foram submetidos a respiração artificial (Harvard Aparatus, Boston, EUA). Foi realizada tricotomia adequada do tórax e os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. Foi realizada toracotomia através de pequena incisão no quarto espaço intercostal esquerdo, e o afastamento da musculatura intercostal com auxílio de afastadores. Em seguida, foi realizada a secção do pericárdio e visualização da artéria coronária descendente. Com fio cirúrgico Prolene USP 6.0 foi feita a ligadura da artéria coronária descendente. A seguir, foi feita a drenagem do pneumotórax com agulha 5x7, imediatamente após a toracorráfia com fio cirúrgico de nylon USP 3.0. No

pós-cirúrgico imediato os animais receberam analgesia com cloridrato de tramadol (30 mg/kg, via intraperitoneal, de 12 em 12 horas, por 3 dias).

Canulação da artéria femoral

Os animais foram colocados numa câmara de indução de anestesia, onde receberam 1-5% de isoflurano misturado com oxigênio (2 L/min) até a perda da consciência e da sensibilidade periférica. Cânulas de polietileno foram preenchidas com soro fisiológico, posicionadas no interior da artéria (PE-10) e veia (PE-10) femorais direitas e fixadas com fio de algodão. A extremidade a ser conectada ao transdutor de pressão foi fechada com pinos de aço inoxidável. As cânulas foram exteriorizadas no dorso da região cervical, e fixadas com fio de algodão na pele. Para a manutenção da cânula, a fim de se evitar obstruções, foram feitas lavagens precedentes ao registro de PA, usando-se 0,02ml de heparina sódica (Liquemine – Roche, 5.000U) em 0,5 ml de solução fisiológica de NaCl 0,9%. Após a canulação todos os animais foram mantidos em caixas individuais (Plexiglas, 25x15x10cm) e foi realizada a analgesia com tramadol 30mg/Kg por via SC a cada 12 horas por 2 dias, e uma única injeção de penicilina (Benzetacil, Fontoura-Wyeth, 60.000U).

3.5 Registros de parâmetros biológicos e demais análises

Parâmetros hemodinâmicos e autonômicos

Vinte e quatro horas após a cirurgia de canulação, os registros das curvas de pressão arterial foram registrados com os animais acordados, por 30 minutos, em todos os grupos experimentais. A cânula arterial foi conectada a um transdutor eletromagnético (P23 Db; Gould-Statham) que, por sua vez, foi conectado a um amplificador (General Purpose Amplifier-Stemtech, Inc.). O sinal analógico dos pulsos pressóricos foi convertido para digital (Stemtech, Inc.) e adquirido com frequência de amostragem de 2000Hz com o sistema CODAS. A análise dos sinais foi feita posteriormente, utilizando-se um programa (Windaq/DATAQ) que permite a detecção de máximos e mínimos das curvas de pressão, fornecendo os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) pela integral da área sob a curva no tempo. A frequência cardíaca pelo intervalo de pulso (IP) foi determinada a partir do intervalo entre dois picos sistólicos.

Para análise da VFC, cada batimento cardíaco foi identificado através da utilização de algoritmo implementado no Windaq/DATAQ. Foi gerada a série temporal dos intervalos de pulso (IP), tacograma, e das diferenças dos valores da pressão arterial sistólica (sistograma). Quando necessário, utilizamos a interpolação linear da série tacograma e sistograma, para retirarmos as distorções indesejáveis. Os dados foram armazenados em arquivos em formato texto e analisados posteriormente, em um programa de análise espectral (CARDIOSERIES) para se detectar a variabilidade da FC nos domínios do tempo e da frequência. A faixa de frequência de interesse para análise espectral no rato varia de 0 até 3Hz. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: altas frequências (HF), entre 0,75 e 3,0 Hz; baixas frequências (LF), entre 0,20 e 0,75 Hz e muito baixas frequências (VLF), menores que 0,20 Hz.

Avaliação da sensibilidade barorreflexa em resposta à administração de drogas vasoativas)

A sensibilidade barorreflexa foi inferida pelo cálculo das alterações da frequência cardíaca em resposta a alterações da pressão ($\Delta FC/\Delta PA$). Para tanto, foram infundidas doses crescentes de drogas vasoativas e fenilefrina e nitroprussiato de sódio na veia femoral: fenilefrina (100ng/mL, 150ng/mL) e nitroprussiato de sódio (100ng/mL, 150ng/mL). As drogas foram injetadas randomicamente entre os animais. A fenilefrina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), um potente estimulador alfa 1 adrenérgico, causa aumento da pressão sistólica, e a ativação dos barorreceptores provoca subsequente bradicardia reflexa. O nitroprussiato de sódio (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), é um potente vasodilatador que causa redução da pressão arterial e conseqüente taquicardia reflexa. Para avaliação da sensibilidade barorreflexa, o pico máximo ou mínimo da PAM foi reduzido dos valores de PAM do período controle. Da mesma forma, a variação máxima da frequência cardíaca foi reduzida dos valores de frequência cardíaca do período controle. A sensibilidade barorreflexa foi calculada por meio da divisão da variação da FC pela variação da PAM, e foi apresentada como Índice de bradicardia reflexa (IBR) e Índice de taquicardia reflexa (ITR).

Avaliação da sensibilidade barorreflexa espontânea

A análise da sensibilidade barorreflexa espontânea foi realizado pelo método da sequência, utilizando software Cardioseries (V2.7). O método da sequência se baseia na identificação da ocorrência espontânea de sequência de três ou mais batimentos cardíacos consecutivos, no qual existe aumento progressivo dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) acompanhando de um prolongamento do intervalo de pulso (IP) (BRR up: rampas barorreflexas em subida), ou uma diminuição progressiva da PAS acompanhada de redução do IP (BRR down: rampas barorreflexas em descida). Em relação a todas as sequências é aplicada uma regressão linear, e uma média dos valores obtidos em todas as sequências; a razão entre o IP e a PAS (ms/mmHg) desse valor representa as medidas de ganho de sensibilidade barorreflexa espontânea (índice alfa).

EcoDopplercardiograma

O exame ecocardiográfico foi realizado para a quantificação da área infartada e avaliação de parâmetros morfofuncionais, em especial, tamanhos das cavidades cardíacas, e função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo.

Para a realização do exame ecocardiográfico os animais foram anestesiados com Isoflurano 1%. Foi realizada tricotomia do tórax e os animais foram posicionados em decúbito dorsal para aquisição das imagens através do ecocardiógrafo Vevo 2100 (FujiFilm VisualSonics Inc., Toronto, Ontario, Canadá) e transdutor linear de 13 MHz. A partir do corte longitudinal da via de saída do ventrículo esquerdo foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro da artéria aorta e do átrio esquerdo. Através do corte transverso do ventrículo esquerdo foram obtidos os dados da função sistólica: espessura do septo interventricular (sistólica e diastólica), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (sistólica e diastólica), diâmetro diastólico e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo e fração de encurtamento. Foi realizada a avaliação da área de infarto e planimetria para sua quantificação. Pelos cortes apicais 4 e 5 câmaras foram obtidos os dados da função diastólica: velocidade máxima da onda E (representa a fase rápida do enchimento do ventrículo), velocidade máxima da onda A (enchimento do ventrículo durante a contração atrial), tempo de desaceleração da onda E, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), relação E/A, velocidade máxima da onda E', velocidade máxima da onda A', relação E'/A', relação E/E', tempo de ejeção, velocidade de encurtamento circunferencial do miocárdio.

Também foi realizado o cálculo da variação fracional da área do VE, para melhor avaliação da função sistólica, através dos cortes longitudinal e transversal do ventrículo esquerdo.

Eutanásia do animal e coleta de tecidos

Após a realização das medidas hemodinâmicas, os animais foram submetidos a eutanásia, por overdose de Xylazina e Ketamina. Após a eutanásia, foi realizada a abertura das cavidades torácica para coleta de sangue e de tecido cardíaco. Os materiais coletados foram imediatamente congelados em nitrogênio líquido e armazenado em freezer a -80°C para posterior análise.

Descarte dos animais

Após coleta de material biológico, as carcaças foram embaladas, identificadas e armazenadas em freezer (-20°C) e destinadas a coleta e incineração por empresa terceirizada.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando o GraphPad Prism versão 9.0 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia). Inicialmente foi usado o teste de normalidade de *Shapiro Wilk*. O teste de ANOVA de uma via seguido pelo teste de *Tukey* foi utilizado para avaliar os efeitos da rosuvastatina em cada uma das 3 condições (em cada condição foram incluídos 4 grupos). Todos os dados paramétricos foram apresentados como média \pm desvio padrão. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

Apresentaremos os resultados das análises de acordo com os três possíveis cenários, com os respectivos grupos de fêmeas:

1. Ratas com níveis de estrógeno normais - intactas sem e com IAM, tratadas ou não com rosuvastatina;

2. Ratas com níveis de estrógeno reduzidos - ooforectomizadas sem e com IAM, tratadas ou não com rosuvastatina;
3. Ratas mimetizando um ciclo de vida: intactas, ooforectomizadas; ooforectomizadas com IAM, e ooforectomizadas com IAM e tratadas com rosuvastatina.

4.1 Impacto da rosuvastatina em ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

Para esta análise utilizaremos 4 grupos: ratas intactas sem tratamento; ratas intactas tratadas com rosuvastatina; ratas intactas infartadas sem tratamento; ratas intactas infartadas tratadas com rosuvastatina. Em todos os grupos foram incluídos 5 animais para a análise.

a) Parâmetros hemodinâmicos

Não houve diferenças significativas nos valores apresentados da PAS, PAD, PAM e FC nos 4 grupos estudados. Quando as variáveis acima foram avaliadas no 35 dias após IAM não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos. Ainda, a administração de rosuvastatina por 30 dias não modificou os parâmetros hemodinâmicos das ratas intactas, com e IAM. (Tabela 1, Figura 5).

Tabela 1- Parâmetros hemodinâmicos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

Variáveis	Intactas controle	Intactas rosuva	Intactas IAM	Intactas IAM rosuva	p
PAS (mmHg)	137,6 ± 3,9	137,5 ± 0,1	134,2 ± 16,3	134,6 ± 9,8	0,9284
PAD (mmHg)	95,1 ± 2,1	93,7 ± 1,5	92,8 ± 10,5	95,4 ± 5,5	0,9094

PAM (mmHg)	114,0 ± 2,7	113,4 ± 0,6	111,3 ± 13,0	113,0 ± 7,3	0,9597
FC (bpm)	373,6 ± 17,2	371,4 ± 2,2	383,7 ± 15,1	395,3 ± 30,0	0,4556

Tabela1: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. Valores apresentados em média ± desvio padrão.

Figura 5 - Parâmetros hemodinâmicos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

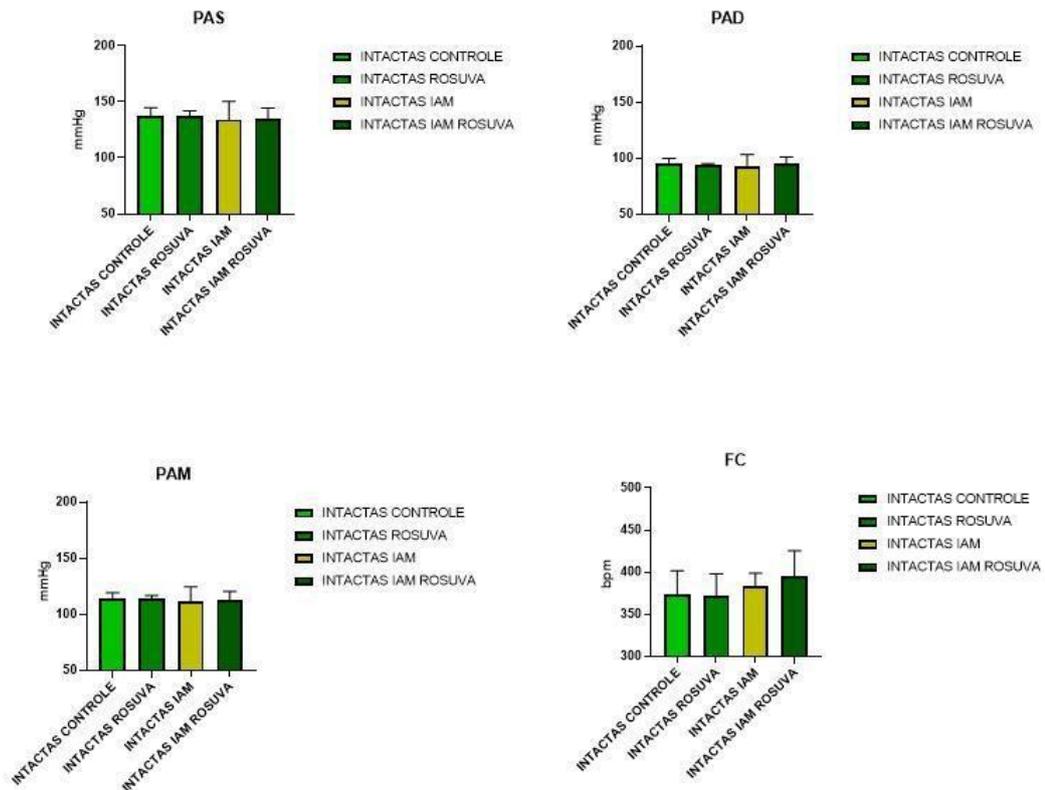


Figura 5: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão.

b) Sensibilidade barorreflexa induzida por drogas

Com relação a resposta reflexa tanto de bradicardia quanto de taquicardia, induzida por drogas vasoativas, foi possível observar comportamento diferente entre os grupos de ratas intactas ($p < 0,05$). Houve redução significativa do índice de bradicardia comparando-se o grupo Intactas com IAM quando comparado com o grupo Intactas Controle. De forma significativa, o grupo de ratas infartadas que recebeu a administração de rosuvastatina (Intacta com IAM e rosuva) esse valor foi significativamente maior que o IAM sem tratamento, sendo semelhante aos grupos sem IAM. A resposta do índice de taquicardia foi diferente entre os grupos. O grupo intacta com IAM que recebeu rosuvastatina foi significativamente maior que os demais grupos (Tabela 2, Figura 6).

Tabela 2- Sensibilidade Barorreflexa de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

Parâmetros	Intactas controle	Intactas rosuva	Intactas IAM	Intactas IAM rosuva	p
Índice Bradicardia	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,7 ± 0,8 ^{+,&,*}	1,5 ± 0,8	0,0001
Índice Taquicardia	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,4	4,3 ± 1,2 [*]	0,0380

Tabela 2: Valores apresentados em média ± desvio padrão. $^{\$}p < 0,05$ = Controle vs. IAM; $^{\&} p < 0,05$ = rosuva vs. IAM; $^* p < 0,05$ IAM vs. IAM rosuva.

Figura 6 – Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

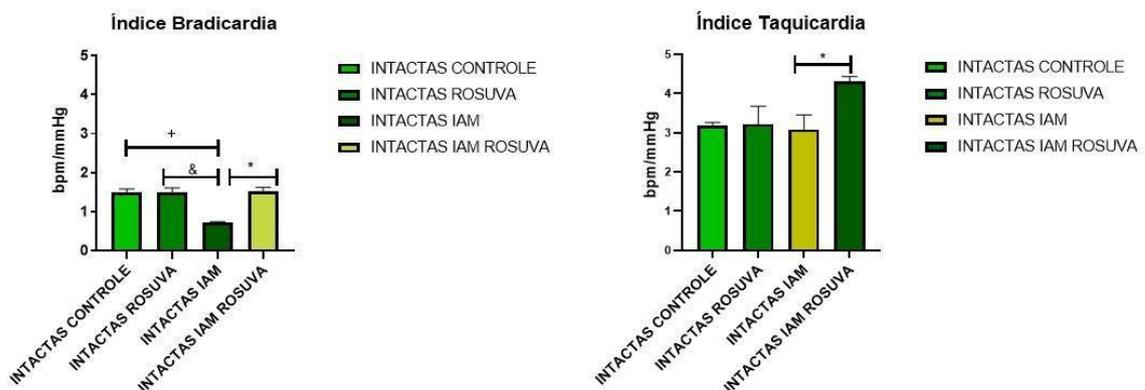


Figura 6: Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão. $^+ p < 0,05$ = Controle vs. IAM; $^{\&} p < 0,05$ = rosuva vs. IAM; $^* p < 0,05$ IAM vs. IAM rosuva.

Podemos inferir que em fêmeas com concentrações normais de estrógeno (intactas), a administração de rosuvastatina não altera os parâmetros hemodinâmicos basais, porém melhorou de forma significativa os índices de bradicardia e taquicardia reflexa após o IAM.

c) Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da PA e sensibilidade barorreflexa espontânea

Os parâmetros apresentados na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (VAR-IP, RMSSD) se correlacionam com a variabilidade. Já na análise da VFC no domínio da frequência o componente de alta frequência absoluto (LF-ABS) e normalizado (LF) indica a modulação simpática; o componente de baixa frequência absoluto (HF-ABS) e normalizado (HF) indica a modulação vagal; e a relação LF/HF indica o balanço autonômico ou balanço simpato-vagal. Na análise da variabilidade da PA sistólica, o componente LF-PAS está relacionado a modulação simpático para os vasos. A sensibilidade barorreflexa espontânea pode ser inferida pela análise da rampa barorreflexa em subida (BRR UP GAIN), da rampa barorreflexa em descida (BRR DOWN GAIN), e do ganho total, que é a média de todas as sequências (BRR ALL GAIN). A sensibilidade barorreflexa (índice alfa) é inferida pelo cálculo da razão entre o IP e a PAS (ms/mmHg) desse valor. Esses parâmetros analisados na condição de estrógeno normal estão apresentados na Tabela 3.

Como pode ser observado na Tabela 3, não houve diferenças entre os grupos sem e com IAM, e com e sem administração de rosuvastatina, em nenhum dos parâmetros. Pode ser evidenciado que algumas variáveis foram alteradas pela presença do IAM, como menor VAR-IP, mas não houve alteração estatística significativa na análise conjunta os demais grupos. Isso pode ter ocorrido pelo número pequeno de animais em cada grupo, associado a um grande desvio padrão da média.

Tabela 3 - Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial e Sensibilidade Barorreflexa Espontânea de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

Parâmetros	Intactas controle	Intactas rosuva	Intactas IAM	Intactas IAM rosuva	p
VAR-IP (ms ²)	70,82 ± 70,53	56,38 ± 39,06	47,38 ± 30,67	40,74 ± 17,75	0,6422
RMSSD (ms)	5,89 ± 2,62	5,85 ± 2,22	5,79 ± 2,29	4,68 ± 0,78	0,8089
LF-IP (ABS) (ms ²)	4,44 ± 4,21	4,73 ± 4,23	2,39 ± 0,76	2,75 ± 2,22	0,3174
HF-IP (ABS) (ms ²)	15,55 ± 16,81	10,31 ± 7,61	10,62 ± 7,62	5,85 ± 1,01	0,6404
LF/HF	0,34 ± 0,14	0,44 ± 0,27	0,29 ± 0,20	0,53 ± 0,55	0,7619
LF-IP (%)	24,51 ± 8,42	28,46 ± 13,63	21,55 ± 10,65	29,82 ± 17,96	0,8077
HF-IP (%)	75,49 ± 8,42	71,54 ± 13,63	78,45 ± 10,65	70,18 ± 17,96	0,8077
VAR-PAS (mmHg ²)	21,01 ± 16,55	23,83 ± 8,07	13,02 ± 5,02	15,05 ± 8,28	0,3011
LF-PAS (mmHg)	5,78 ± 4,77	5,56 ± 2,07	3,11 ± 1,83	3,61 ± 1,88	0,2330
BRR UP AGAIN (SD)	2,88 ± 1,63	2,41 ± 1,21	3,02 ± 1,27	1,84 ± 0,91	0,4536
BRR DOWN AGAIN (SD)	1,50 ± 0,50	1,57 ± 0,84	2,73 ± 1,36	1,61 ± 0,65	0,2246
BRR ALL AGAIN (SD)	2,49 ± 1,19	2,10 ± 1,04	3,08 ± 0,36	1,79 ± 0,57	0,1620
ÍNDICE ALFA	0,90 ± 0,25	0,88 ± 0,43	0,93 ± 0,14	0,71 ± 0,15	0,5681

Tabela 3: VAR-IP: Variância do Intervalo de Pulso; RMSSD: (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos das ondas R-R normais adjacentes); LF-IP (ABS): Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso; HF-IP (ABS): Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso; LF/HF: Balanço Simpatovagal; LF-IP: Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; HF-IP: Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; VARPAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica; LF-PAS: banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica em valores absolutos; BRR UP GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em subida; BRR DOWN GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em decida; BRR ALL GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas totais.

De uma forma geral, o grupo de fêmeas infartadas tratadas com rosuvastatina apresentou valores maiores de modulação simpática e menor modulação vagal, mas sem atingir significado estatístico (Figuras 7A, 7B).

Figura 7A- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio do tempo) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

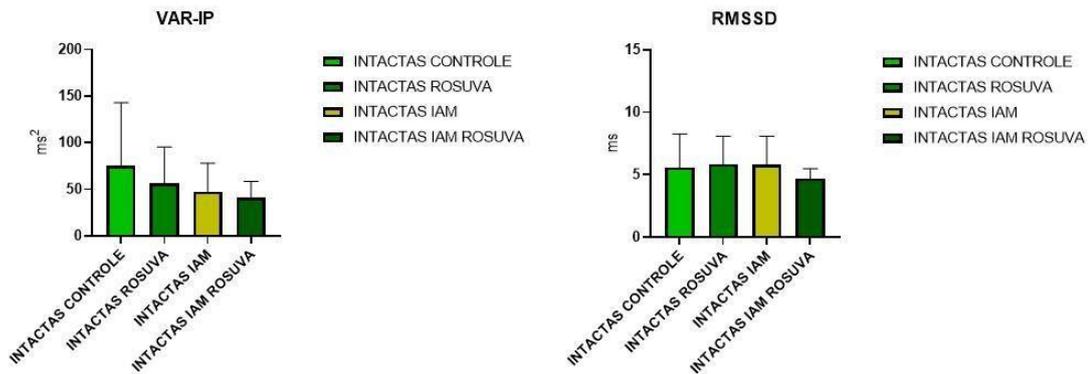


Figura 7A: VAR-IP: Variância do Intervalo de Pulso; RMSSD: (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos das ondas R-R normais adjacentes). Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 7 B- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

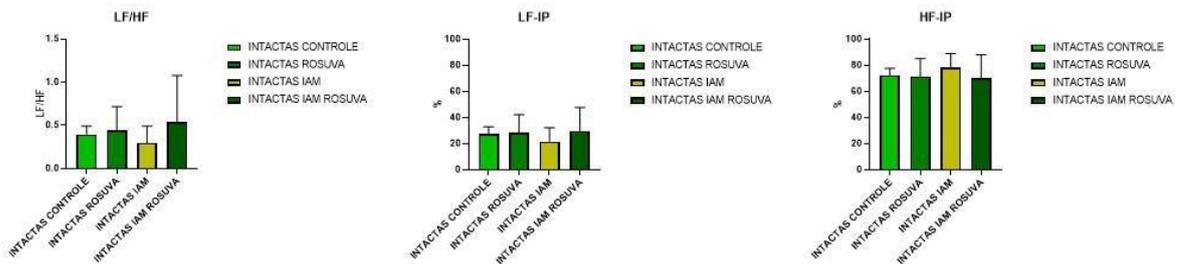


Figura 7B: LF/HF: Balanço Simpatovagal; LF-IP: Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; HF-IP: Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 7 C- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio da frequência da PA) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

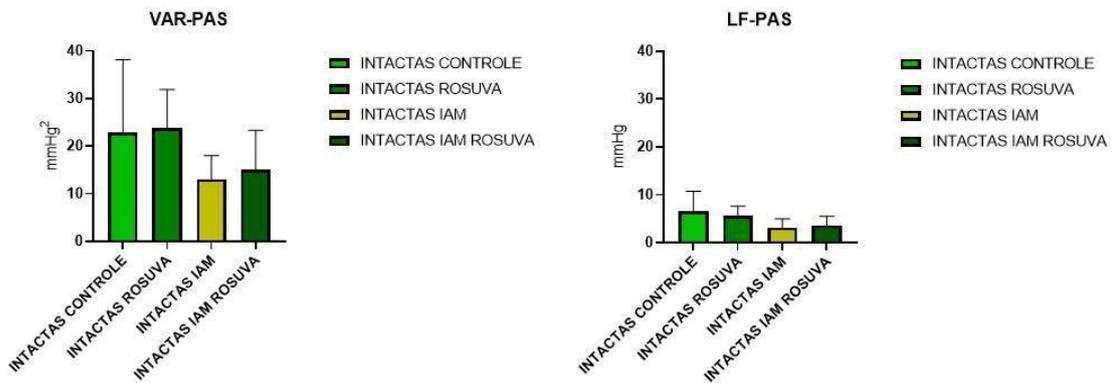


Figura 7C: VAR-PAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica; LF-PAS: banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica em valores absolutos. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 7 D- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Sensibilidade Barorreflexa espontânea) de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

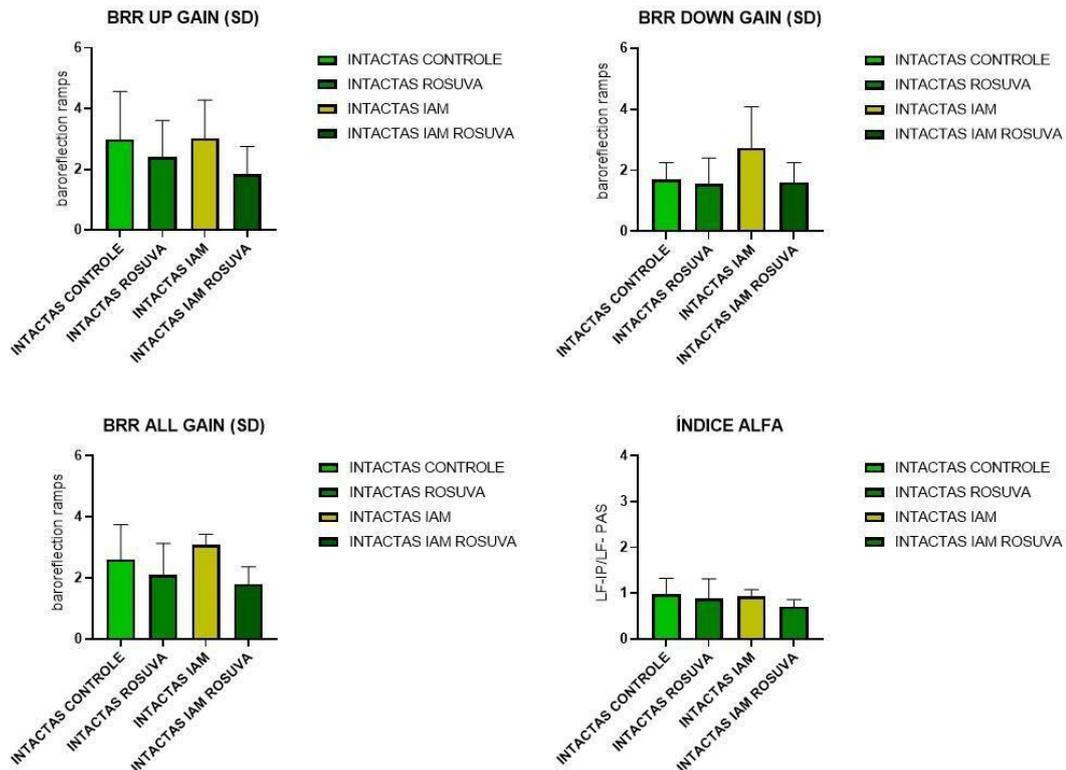


Figura 7D: BRR UP GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em subida; BRR DOWN GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em decida; BRR ALL GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas totais. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Podemos inferir que em fêmeas com concentrações normais de estrógeno (intactas), a administração de rosuvastatina não altera os componentes da variabilidade da

frequência cardíaca ou da PA, bem como não interfere nos parâmetros da sensibilidade barorreflexa espontânea.

d) Parâmetros ecocardiográficos

Os parâmetros obtidos com o exame de ecoDopplercardiograma focaram o ventrículo esquerdo (VE), que é a principal câmara alvo do remodelamento após IAM, e foram agrupados e analisados de acordo com algumas características: parâmetros estruturais, que se relacionam ao tamanho (diâmetro diastólico), volume (diastólico e sistólico) e massa do VE; parâmetros que indicam a função contrátil ou sistólica, como a fração de ejeção e fração de encurtamento do VE; e parâmetros que indicam função de relaxamento ou diastólica do VE.

Como pode ser observado na Tabela 4, não houve diferenças entre os grupos controle e rosuva, indicando que a administração dessa estatina para ratas com níveis de estrógeno normal, não alterou os parâmetros morfofuncionais do VE. Como esperado, ratas analisadas após 28 dias após IAM apresentaram significativas mudanças na geometria do VE: aumento do diâmetro diastólico e dos volumes diastólico e sistólico, bem como da massa do VE (Figura 8A). A função sistólica apresenta-se reduzida, quando se demonstra FEVE e FAC significativamente menores no grupo IAM comparados aos dos grupos controle e rosuva (Figura 8B). A função diastólica não demonstrou alteração evidenciado na figura (Figura 8C).

Tabela 4- Parâmetros Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

Parâmetros	Intactas controle	Intactas rosuva	Intactas IAM	Intactas IAM rosuva	p
DDVE (mm)	6,7 ± 0,3	6,7 ± 0,6	8,3 ± 0,7**	8,6 ± 0,6***&	0,0001
VDVE (µl)	238,8 ± 29,6	233,3 ± 51,1	378,6 ± 77,1*&	416,5 ± 69,2***#	0,0001

VSVE (%)	45,5 ± 0,8	49,0 ± 5,6	21,5 ± 7,5**+	19,6 ± 5,1**&	0,0001
MVE (gr)	376,6 ± 42,5	341,1 ± 113,1	363,1 ± 49,4	355,3 ± 152,8	0,6752
FEVE (%)	75,6 ± 1,1	79,1 ± 5,1	36,4 ± 20,1*&	40,4 ± 8,3**#	0,0001
FAC (%)	72,3 ± 6,3	64,5 ± 4,8	46,8 ± 13,9*&	32,8 ± 5,1**#	0,0001
E/A	1,8 ± 0,2	2,3 ± 1,0	3,2 ± 2,9	2,5 ± 0,5	0,2557
E'/A'	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,9	0,8486
E/E'	-15,2 ± 2,9	-16,4 ± 5,6	-14,0 ± 2,2	-24,6 ± 11,7	0,0972

Tabela 4: DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo; VSVE: volume sistólico do VE; MVE: massa ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FAC: fração de encurtamento; E/A: Razão Onda E/Onda A; E'/A': Razão Onda E'/Onda A'; E/E' Razão Onda E/ Onda E'. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão. *p<0,05 = IAM vs. controle; & p<0,05 = IAM rosuva vs. Rosuva, **p<0,05 = IAM rosuva vs. controle; #p<0,05 IAM vs. Rosuva.

A administração de rosuvastatina para ratas infartadas não promoveu alteração em nenhum dos parâmetros, que permaneceram semelhantes aos do grupo infartadas sem tratamento.

Figura 8 A- Parâmetros Ecocardiográficos estruturais de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

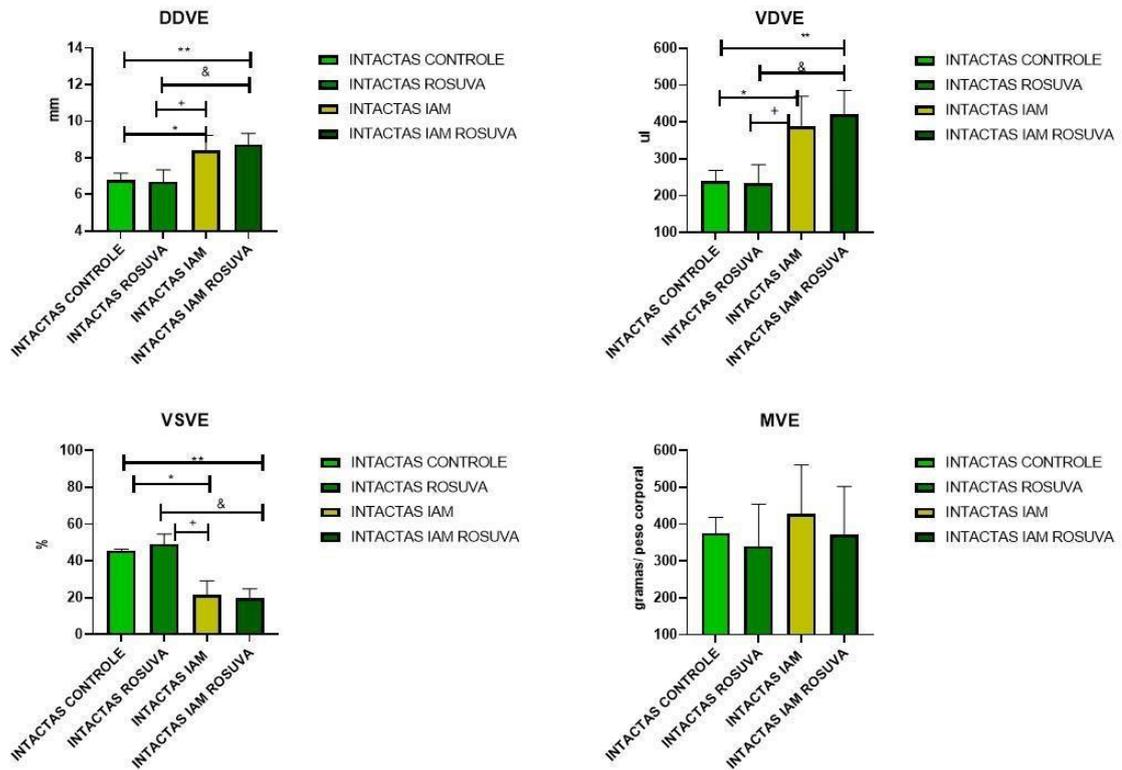


Figura 8A: DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo; VSVE: volume sistólico do VE; MVE: massa ventricular esquerda. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ = IAM vs. controle; & $p < 0,05$ = IAM rosuva vs. Rosuva, ** $p < 0,05$ = IAM rosuva vs. Controle; + $p < 0,05$ IAM vs. Rosuva.

Figura 8 B - Parâmetros Ecocardiográficos de função sistólica de ratas com níveis de estrógeno normais (intactas).

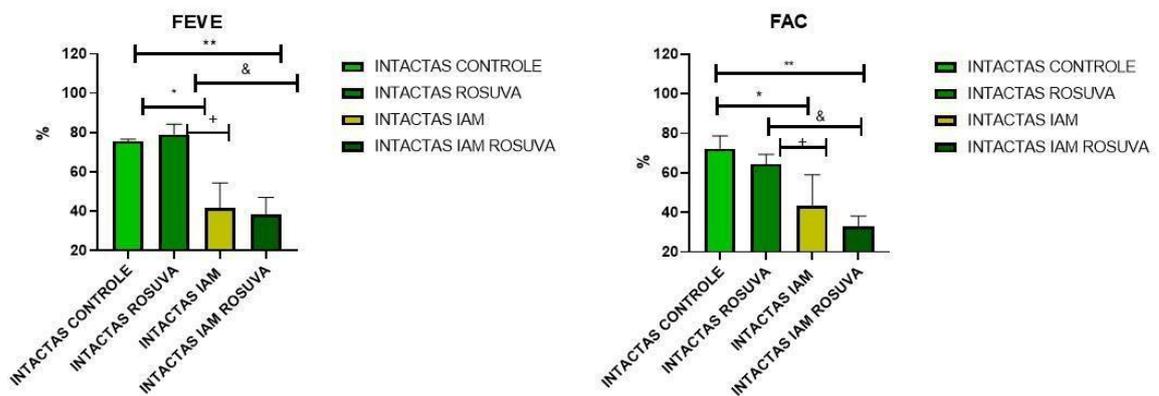


Figura 8B: FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FAC: fração de encurtamento. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ = IAM vs. controle; & $p < 0,05$ = IAM rosuvata vs. Rosuvata; ** $p < 0,05$ = IAM rosuvata vs. Controle; + $p < 0,05$ = IAM vs. Rosuvata.

Figura 8 C - Parâmetros Ecocardiográficos de função diastólica de ratas com níveis de estrogênio normais (intactas).

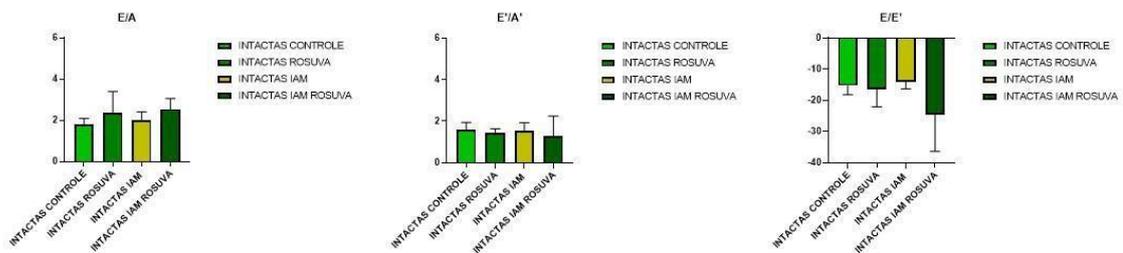


Figura 8C: Razões entre as ondas ecocardiográficas: E'/A': Razão Onda E'/Onda A'; E/A: Razão Onda E/Onda A; E/E' Razão Onda E/ Onda E. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Em resumo, as ratas analisadas após 28 dias após IAM apresentaram significativas mudanças na estrutura do VE (Figura 8A), nos parâmetros que indicam a função contrátil ou sistólica (Figura 8B) e parâmetros que indicam função de relaxamento ou diastólica do VE (Figura 8C). Porém ao comparar os grupos de ratas infartadas tratadas com rosuvastatina e ratas infartadas não tratadas, não identificamos benefício da estatina no remodelamento cardíaco pós IAM.

4.2 Impacto da rosuvastatina em ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

Para esta análise utilizaremos 4 grupos: ratas ooforectomizadas sem tratamento; ratas ooforectomizadas tratadas com rosuvastatina; ratas ooforectomizadas e infartadas sem tratamento; ratas ooforectomizadas e infartadas tratadas com rosuvastatina. Em todos os grupos foram incluídos 5 animais para a análise.

a) Parâmetros hemodinâmicos

Os resultados demonstraram que houve redução significativa nos valores apresentados da PAS e PAM no grupo de ratas ooforectomizadas infartadas tratadas com rosuvastatina. Em relação ao parâmetro PAD observamos um valor significativamente menor no grupo OVX IAM tratado com rosuvastatina quando comparado aos grupos OVX e OVX IAM, não sendo diferente do grupo OVX rosuva (Tabela 5, Figura 9). Já o parâmetro de PAM foi significativamente menor no grupo tratado quando comparado com o grupo OVX. Quanto a FC, observamos um aumento dos valores nos grupos tratados com rosuvastatina quando comparado ao grupo não tratado, mas sem atingir significado estatístico.

Tabela 5: Parâmetros hemodinâmicos em ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

Parâmetros	OVX	OVX rosuva	OVX IAM	OVX IAM rosuva	p
PAS (mmHg)	143,4 ± 3,4	136,4 ± 5,4	142,27 ± 2,06	131,35 ± 6,89 ^{**#}	0,0037
PAD (mmHg)	99,6 ± 5,1	91,4 ± 5,7	97,78 ± 2,65	91,60 ± 6,75	0,6655
PAM (mmHg)	119,3 ± 4,1	111,3 ± 5,4	118,35 ± 2,10	109,78 ± 6,76 [#]	0,0143
FC (bpm)	375,7 ± 21,9	384,8 ± 19,6	372,52 ± 20,92	378,82 ± 30,85	0,8652

Tabela 5: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. Valores apresentados em média ± desvio padrão.

^{**}p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; [#]p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX.

Figura 9- Parâmetros hemodinâmicos em ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

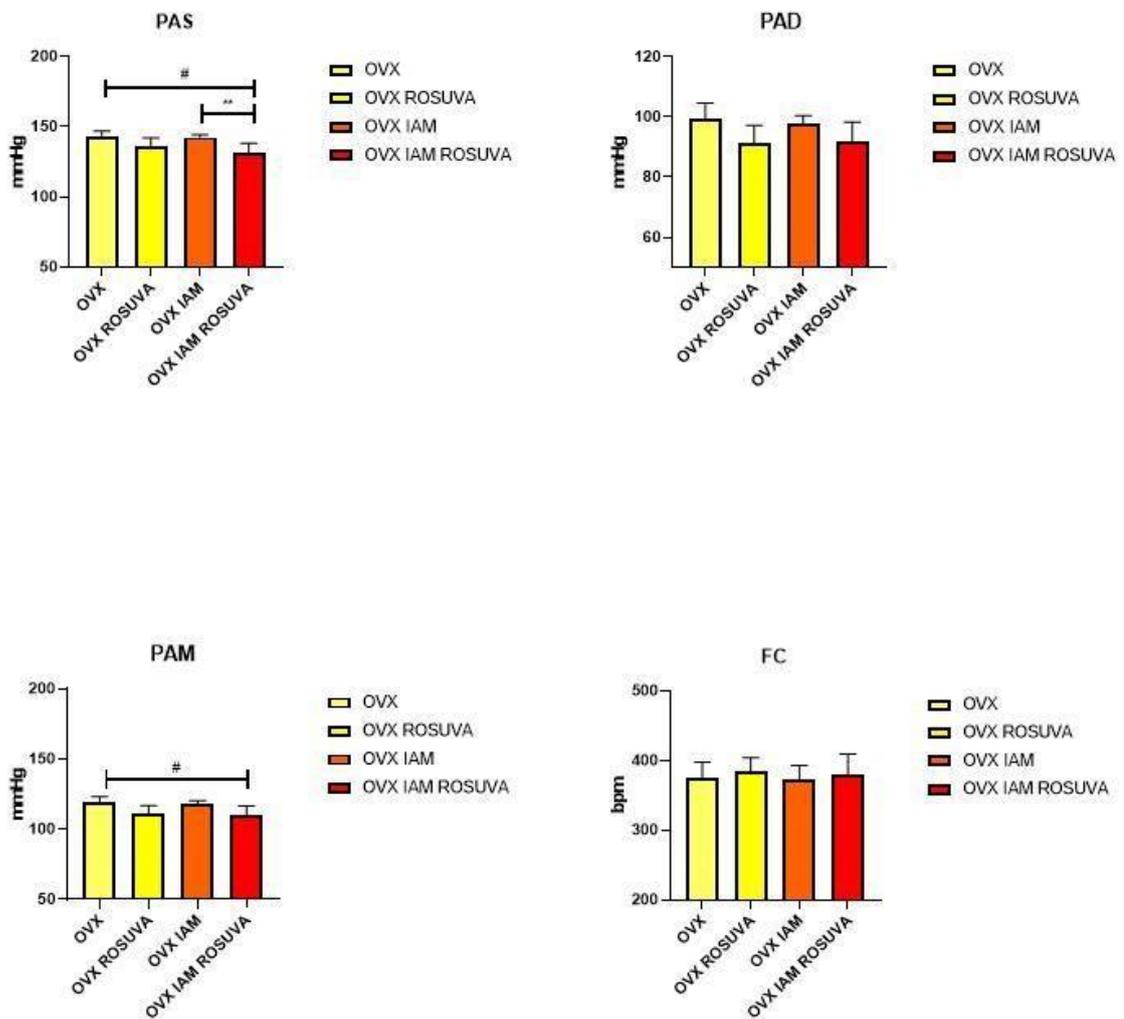


Figura 9: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. ** $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; # $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX.

b) Sensibilidade barorreflexa induzida por drogas

O índice de bradicardia foi significativamente menor no grupo ooforectomizado infartado sem tratamento quando comparado com os outros grupos sem infarto, mas o tratamento com rosuvastatina normalizou esse valor. O que pode ser evidenciado que a rosuvastatina melhorou o índice de bradicardia. Quanto o índice de taquicardia foi significativamente maior nos grupos tratados com ou sem infarto tratados com rosuvastatina, quando comparado com os outros grupos. O Índice de bradicardia nas

ratas infartadas tratadas com rosuvastatina atingiu valores semelhantes aos do grupo controle, e o índice de taquicardia praticamente dobrou em relação aos grupos não tratados (Tabela 6, Figura 10).

Tabela 6 - Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

Parâmetros	OVX	OVX rosuva	OVX IAM	OVX IAM rosuva	<i>p</i>
Índice Bradicardia	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,4	0,7 ± 0,1*&	1,7 ± 0,2**	0,0001
Índice Taquicardia	2,5 ± 0,2	4,1 ± 1,6 ⁺	2,0 ± 0,4&	4,2 ± 0,3 ^{**#}	0,0001

Tabela 6: Valores apresentados em média ± desvio padrão. ***p*<0.05 = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; &*p*<0,05 = OVX IAM vs. OVX rosuva; **p*<0,05= OVX IAM vs. OVX; ⁺*p*<0,05 OVX rosuva vs. OVX; [#]*p*<0.05 = OVX IAM rosuva vs. OVX.

Figura 10- Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

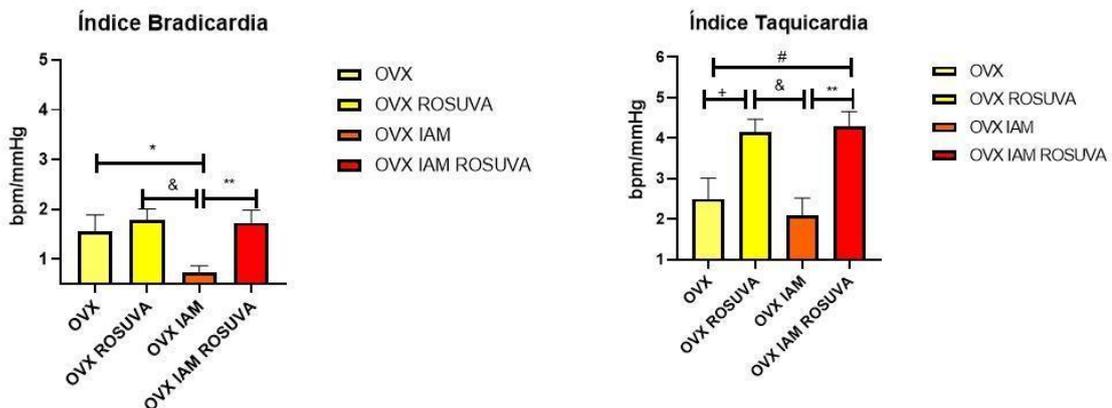


Figura 10: Valores apresentados em média ± desvio padrão. ***p*<0.05 = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; &*p*<0,05 = OVX IAM vs. OVX rosuva; **p*<0,05= OVX IAM vs. OVX; ⁺*p*<0,05 OVX rosuva vs. OVX; [#]*p*<0.05 = OVX IAM rosuva vs. OVX.

Podemos concluir que em ratas com concentrações reduzidas de estrógeno (ooforectomizadas) a administração de rosuvastatina reduz parâmetros hemodinâmicos basais (PAS e PAM), e melhora a sensibilidade barorreflexa (índices de bradicardia e taquicardia), restaurando os efeitos deletérios ao controle reflexo cardiovascular após IAM.

c) Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da PA e sensibilidade barorreflexa espontânea

Os parâmetros analisados na condição de estrógeno reduzido estão apresentados na Tabela 7. Não foram evidenciadas alterações na variabilidade da frequência cardíaca, nem no domínio do tempo nem no domínio da frequência (Figura 11 A e 11B). Porém, a variabilidade da PA sistólica (VAR-PAS) de forma isolada foi significativamente maior no grupo de ratas ooforectomizadas que receberam rosuvastatina quando comparado com os outros grupos (Figura 11 C), que sugere, de forma indireta, uma melhora na sensibilidade barorreflexa.

Tabela 7- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial e Sensibilidade Barorreflexa Espontânea de ratas com níveis de estrógeno reduzido (ooforectomizadas).

Parâmetros	OVX	OVX rosuva	OVX IAM	OVX IAM rosuva	<i>p</i>
VAR-IP (ms ²)	26,96 ± 10,28	91,75 ± 36,87	87,19 ± 71,17	42,61 ± 20,80	0,0750
RMSSD (ms)	4,13 ± 1,53	6,07 ± 2,48	5,41 ± 1,54	4,79 ± 0,45	0,1261
LF-IP (ABS) (ms ²)	1,52 ± 1,01	5,34 ± 3,18	2,98 ± 2,10	2,07 ± 0,93	0,1356
HF-IP (ABS) (ms ²)	5,38 ± 3,50	12,79 ± 9,28	8,11 ± 3,98	6,49 ± 1,37	0,1341
LF/HF	0,43 ± 0,48	0,56 ± 0,35	0,36 ± 0,15	0,31 ± 0,10	0,8132
LF-IP (%)	25,38 ± 16,99	32,95 ± 15,53	26,05 ± 7,30	23,29 ± 6,32	0,9397
HF-IP (%)	74,62 ± 16,99	67,05 ± 15,53	73,95 ± 7,30	76,71 ± 6,32	0,9397
VAR-PAS (mmHg ²)	15,64 ± 3,44	26,38 ± 7,37 ⁺	15,57 ± 6,11 [*]	15,63 ± 2,11 ^{**}	0,0158
LF-PAS (mmHg)	3,95 ± 2,03	7,29 ± 2,65	3,52 ± 2,16	3,42 ± 0,87	0,0752
BRR UP AGAIN (SD)	2,17 ± 0,96	2,59 ± 1,02	2,36 ± 1,02	2,50 ± 0,94	0,7074
BRR DOWN AGAIN (SD)	1,32 ± 0,69	2,43 ± 1,45	2,15 ± 1,13	1,88 ± 1,13	0,3161
BRR ALL AGAIN (SD)	1,91 ± 0,72	2,61 ± 1,06	2,34 ± 0,70	2,35 ± 0,92	0,3767
ÍNDICE ALFA	0,59 ± 0,26	0,87 ± 0,22	1,12 ± 0,48	0,78 ± 0,24	0,1070

Tabela 7: VAR-IP: Variância do Intervalo de Pulso; RMSSD: (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos das ondas R-R normais adjacentes); LF-IP (ABS): Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso; HF-IP (ABS): Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso; LF/HF: Balanço Simpatovagal; LF-IP: Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; HF-IP: Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; VARPAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica; LF-PAS: banda de baixa frequência da pressão arterial

sistólica em valores absolutos; BRR UP GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em subida; BRR DOWN GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em decida; BRR ALL GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas totais. Valores apresentados em média \pm desvio padrão..** $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX rosuva; * $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX rosuva; * $p < 0,05$ = OVX rosuva vs. OVX.

Figura 11 A- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio do tempo) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

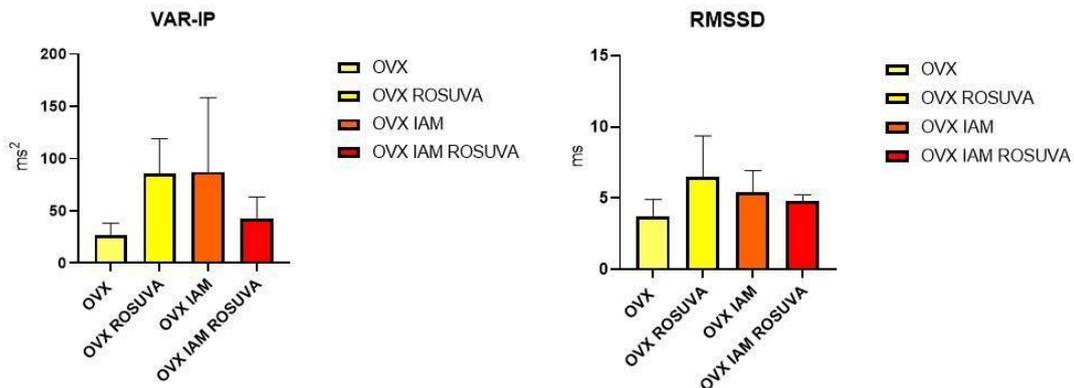


Figura 11A: VAR-IP: Variância do Intervalo de Pulso; RMSSD: (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos das ondas R-R normais adjacentes). Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 11 B- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio da frequência) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

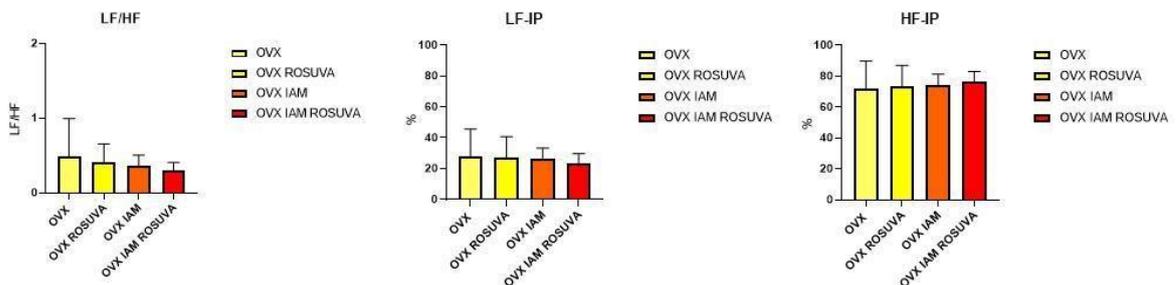


Figura 11B: LF/HF: Balanço Simpatovagal; LF-IP (nu): Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; HF-IP (nu): Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 11 C- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio da frequência da PA) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

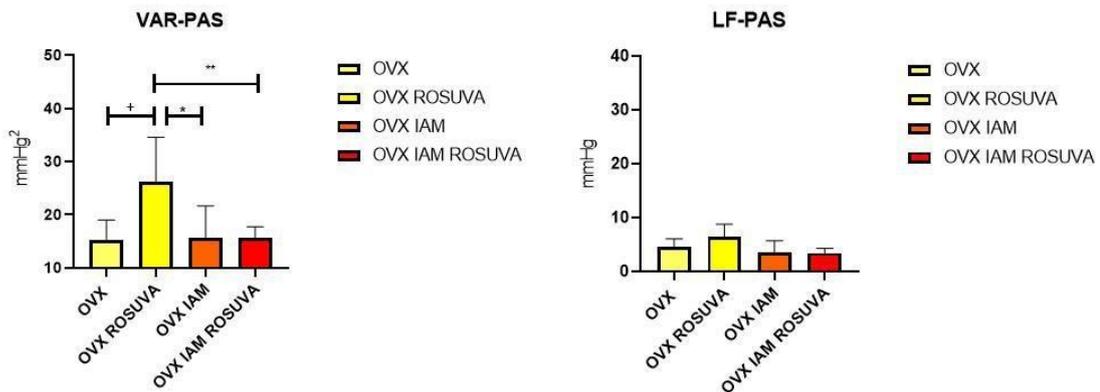


Figura 11C: VAR-PAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica; LF-PAS: banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica em valores absolutos. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. ** $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX rosuva; * $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX rosuva; * $p < 0,05$ = OVX rosuva vs. OVX.

Figura 11 D - Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Sensibilidade Barorreflexa espontânea) de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

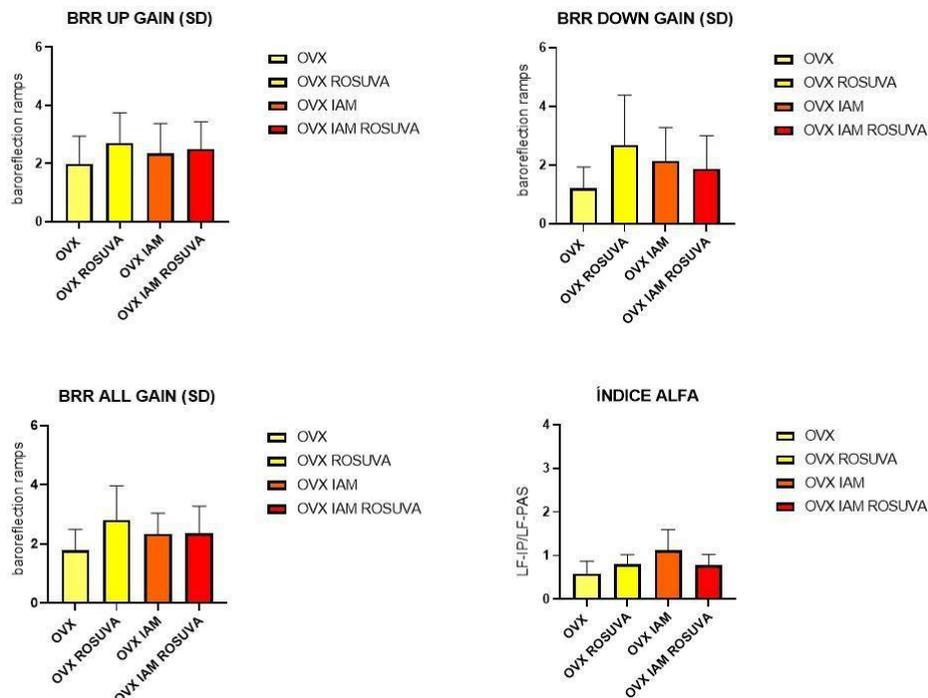


Figura 11D: BRR UP GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em subida; BRR DOWN GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em decida; BRR ALL GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas totais. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Podemos concluir que em ratas com concentrações reduzidas de estrógeno (ooforectomizadas com ou sem infarto), a administração de rosuvastatina não altera os parâmetros da modulação autonômica cardíaca do simpático e parassimpático e nem os parâmetros da sensibilidade barorreflexa espontânea (Figura 11A, 11B e 11D). Já a variabilidade da PA sistólica (VAR-PAS) aumentou de forma significativa no grupo não infartado tratado com rosuvastatina como observado, na figura 11C.

d) Parâmetros ecocardiográficos

Como apresentado na Tabela 8, não houve diferenças entre ratas ooforectomizadas sem infarto que foram tratadas ou não com rosuvastatina. Já as ratas que foram submetidas ao IAM apresentaram alterações morfofuncionais esperadas: aumento do diâmetro diastólico e dos volumes diastólico e sistólico do VE, redução da função contrátil ou sistólica e também nos parâmetros relacionados a função de relaxamento ou diastólica do VE quando comparado com os outros grupos não infartados. No grupo infartado tratado com rosuvastatina, alguns parâmetros foram diferentes do grupo não tratado, porém indicando piora no remodelamento ventricular: maiores valores do tamanho do VE e significativo aumento da relação E/E', que sugere maior pressão de enchimento ventricular. (Figuras 12A, 12B, 12C).

Tabela 8- Parâmetros Ecocardiográficos de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

Parâmetros	OVX	OVX rosuva	OVX IAM	OVX IAM rosuva	<i>p</i>
------------	-----	------------	---------	----------------	----------

DDVE (mm)	6,9 ± 0,3	6,4 ± 0,7	7,8 ± 0,6*	8,5 ± 1,2***#	0,0025
VDVE (µl)	251,3 ± 25,9	218,2 ± 60,3	329,6 ± 56,3&	405,1 ± 116,1***#	0,0022
VSVE (%)	50,3 ± 8,2	46,1 ± 6,8	23,6 ± 7,5*&	25,9 ± 5,5***#	0,0001
MVE (gr)	419,6 ± 110,2	399,1 ± 69,7	324,0 ± 76,2	421,9 ± 116,9	0,3572
FEVE (%)	79,7 ± 7,4	75,9 ± 7,2	52,1 ± 11,4*&	48,8 ± 8,8***#	0,0001
FAC (%)	72,6 ± 5,5	73,4 ± 4,1	29,06 ± 7,21*&	32,10 ± 11,15***#	0,0001
E/A	2,3 ± 0,9	2,3 ± 1,2	2,4 ± 1,9	3,5 ± 1,9	0,6011
E'/A'	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,5	1,7 ± 1,0	1,1 ± 0,2	0,3659
E/E'	-17,5 ± 3,9	-19,1 ± 6,1	-15,8 ± 10,4	-29,5 ± 7,1**	0,0242

Tabela 8: DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo; VSVE: volume sistólico do VE; MVE: massa ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FAC: fração de encurtamento; E/A: Razão Onda E/Onda A; E'/A': Razão Onda E'/Onda A'; E/E' Razão Onda E/ Onda E'. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão. **p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX rosuva; #p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX; *p<0,05 = OVX IAM vs. OVX; &p<0,05 = OVX IAM vs. OVX rosuva.

Figura 12 A- Parâmetros Ecocardiográficos estruturais de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

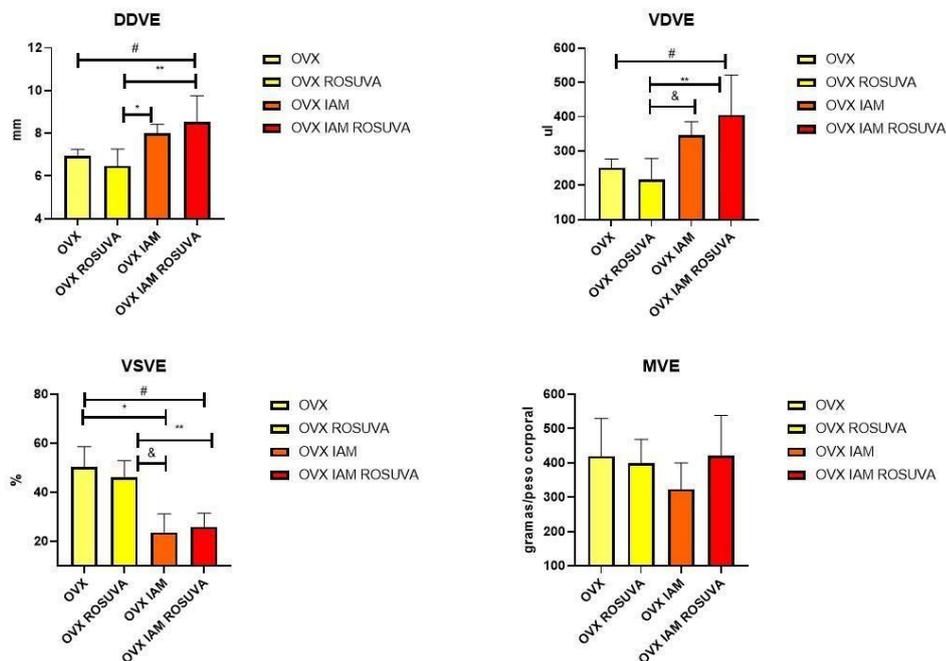


Figura 12A: DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo; VSVE: volume sistólico do VE; MVE: massa ventricular esquerda. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão. **p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX rosuva; #p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX; *p<0,05 = OVX IAM vs. OVX; &p<0,05 = OVX IAM vs. OVX rosuva.

Figura 12 B - Parâmetros Ecocardiográficos de função sistólica de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

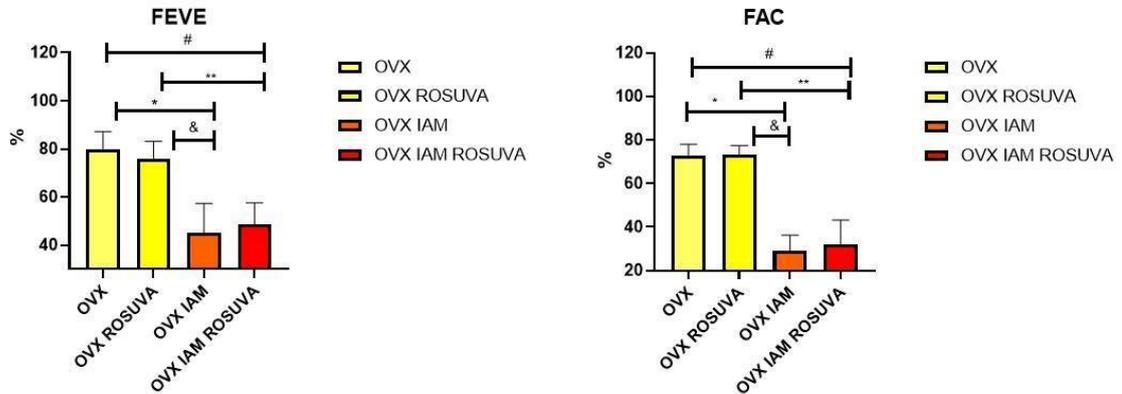


Figura 12B: FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FAC: fração de encurtamento. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. ** $p < 0,05$ = OVX IAM rosuvata vs. OVX rosuvata; # $p < 0,05$ = OVX IAM rosuvata vs. OVX; * $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX; & $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX rosuvata.

Figura 12 C - Parâmetros Ecocardiográficos de função diastólica de ratas com níveis de estrógeno reduzidos (ooforectomizadas).

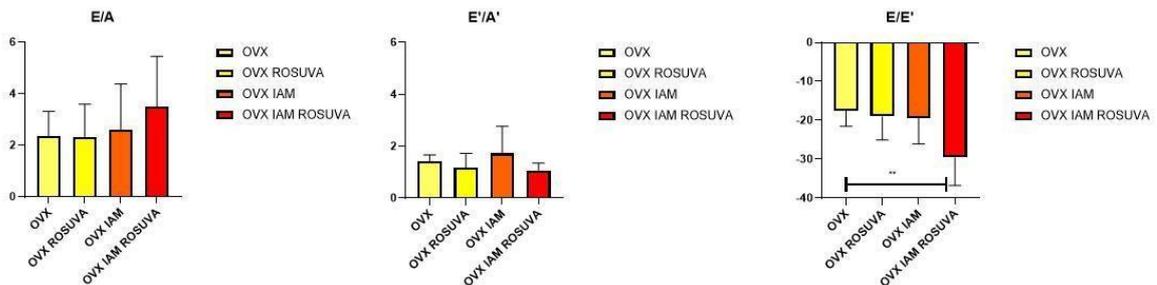


Figura 12C: Razões entre as ondas ecocardiográficas: E'/A': Razão Onda E'/Onda A'; E/A: Razão Onda E/Onda A; E/E' Razão Onda E/ Onda E. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. ** $p < 0,05$ = OVX IAM rosuvata vs. OVX rosuvata.

Podemos inferir que em ratas com concentrações reduzidas de estrógeno (ooforectomizadas) e infartadas a administração de rosuvastatina não melhora parâmetros de remodelamento cardíaco, e até mesmo tende a piorar a pressão de enchimento ventricular (função diastólica).

4.3 Impacto da rosuvastatina nas ratas mimetizando um ciclo de vida

Para esta análise utilizaremos 4 grupos: ratas intactas sem tratamento; ratas ooforectomizadas sem tratamento; ratas ooforectomizadas e infartadas sem tratamento; ratas ooforectomizadas e infartadas tratadas com rosuvastatina. Em todos os grupos foram incluídos 5 animais para a análise.

a) Parâmetros hemodinâmicos

Ratas com estrógenos (ooforectomizadas) reduzidos apresentaram maiores valores das PAS e PAM comparado com as ratas com estrógeno normal. Não houve diferença nesses valores após IAM. Já o tratamento com rosuvastatina reduziu significativamente tanto a PAS quanto a PAM. Não houve diferenças significativas nos valores apresentados da PAD e FC nos 4 grupos estudados. A análise isolada dos valores de pressão arterial poderiam indicar um efeito protetor nas ratas com níveis reduzidos de estrógeno e infartadas, devido o impacto na redução dos valores da PAS e PAM (Tabela 9, Figura 13).

Tabela 9: Parâmetros hemodinâmicos em ratas mimetizando um ciclo de vida.

Parâmetros	Intactas controle	OVX	OVX IAM	OVX IAM rosuva	p
PAS (mmHg)	137,6 ± 3,9	143,4 ± 3,4	142,27 ± 2,06	131,35 ± 6,89 ^{#*}	0,0126
PAD (mmHg)	95,1 ± 2,1	99,6 ± 5,1	97,78 ± 2,65	91,60 ± 6,75	0,0935
PAM (mmHg)	114,0 ± 2,7	119,3 ± 4,1	118,35 ± 2,10	109,78 ± 6,76 [#]	0,0226
FC (bpm)	373,6 ± 17,2	375,7 ± 21,9	372,52 ± 20,92	378,82 ± 30,85	0,9867

Tabela 9: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão. [#]p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX; ^{*}p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM.

Figura 13: Parâmetros hemodinâmicos em ratas mimetizando um ciclo de vida.

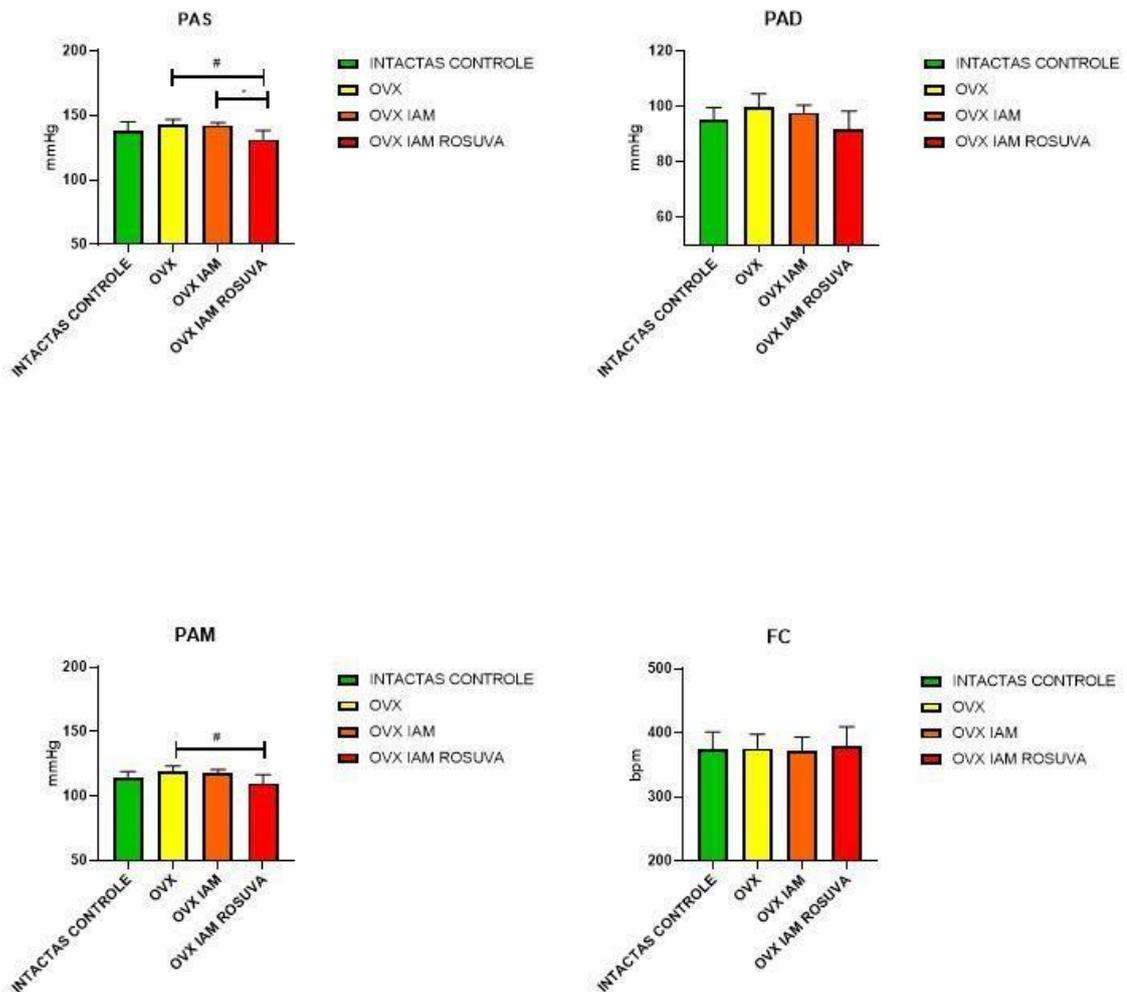


Figura 13: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. # $p < 0,05$ = OVX vs. OVX IAM rosuvata; * $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX IAM rosuvata.

b) Sensibilidade barorreflexa induzida por drogas

Com relação a resposta reflexa tanto de bradicardia quanto de taquicardia foi possível observar comportamento diferente entre os grupos. Os valores foram semelhantes ratas com níveis de estrógeno normais ou reduzidos. Porém, os índices de bradicardia e taquicardia foram significativamente menores no grupo com ooforectomia e IAM. De forma significativa ambos os índices foram maiores nos grupos infartado e tratado com rosuvastatina, comparados com os outros grupos (Tabela 10, Figura 14).

Tabela 10- Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de em ratas mimetizando um ciclo de vida.

Parâmetros	Intactas controle	OVX	OVX IAM	OVX IAM rosuva	P
Índice Bradicardia	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,7 ± 0,1 ^{§&}	1,7 ± 0,2 [*]	0,0001
Índice Taquicardia	3,1 ± 0,4	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,4 ^{&}	4,2 ± 0,3 ^{##+}	0,0001

Tabela 10: Bradicardia = índice de bradicardia; Taquicardia= índice de taquicardia Valores apresentados em média ± desvio padrão. ^{*}p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; [§]p<0,05 = OVX IAM vs. OVX; [&]p<0,05 = OVX IAM vs. controle; [#]p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX, ⁺p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. controle.

Figura 14 – Índice de Bradicardia e de Taquicardia reflexas de ratas mimetizando um ciclo de vida.

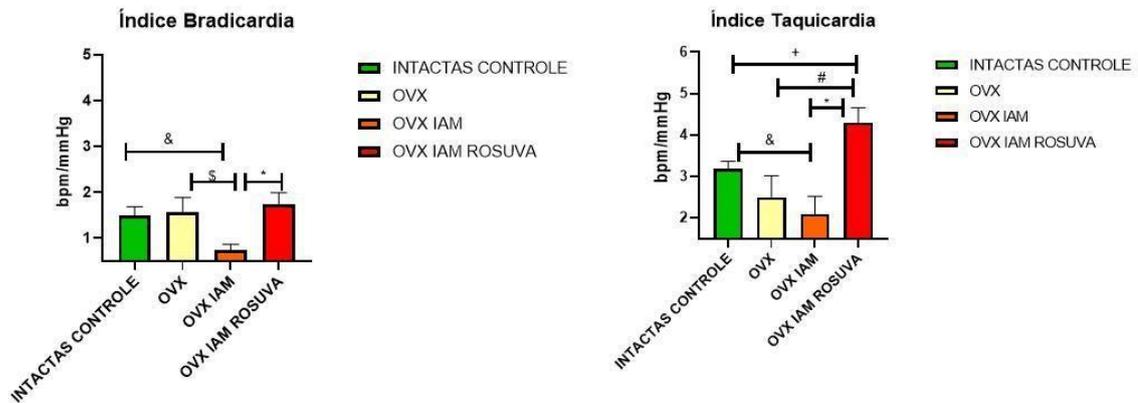


Figura 14: Bradicardia = Índice de bradicardia; Taquicardia= Índice de taquicardia. Valores apresentados em média ± desvio padrão. ^{*}p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; [§]p<0,05 = OVX IAM vs. OVX; [&]p<0,05 = OVX IAM vs. controle; [#]p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX, ⁺p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. controle.

Em conclusão, a perda de estrógeno tende a elevar a pressão arterial das ratas, sem alterar de forma significativa a sensibilidade do barorreflexo. A ocorrência de IAM não reduziu a PA, mas alterou de forma significativa os índices de bradicardia e taquicardia. A administração de rosuvastatina após IAM teve impacto positivo na modulação do balanço simpato-vagal.

c) Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da PA sensibilidade barorreflexa espontânea.

Os parâmetros autonômicos espontâneos analisados mimetizando o ciclo de vida estão apresentados na Tabela 11.

Como pode ser observado, não foram detectadas alterações significativas na variabilidade da FC ou da PA. O barorreflexo espontâneo também não foi diferente entre os grupos.

Tabela 11- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial e Sensibilidade Barorreflexa Espontânea de ratas mimetizando um ciclo de vida.

VFC	Intactas controle	OVX	OVX IAM	OVX IAM rosuva	<i>p</i>
VAR-IP (ms ²)	70,82 ± 70,53	26,96 ± 10,28	87,19 ± 71,17	42,61 ± 20,80	0,2441
RMSSD (ms)	5,89 ± 2,62	4,13 ± 1,53	5,41 ± 1,54	4,79 ± 0,45	0,3028
LF-IP (ABS) (ms ²)	4,44 ± 4,21	1,52 ± 1,01	2,98 ± 2,10	2,07 ± 0,93	0,0648
HF-IP (ABS) (ms ²)	15,55 ± 16,81	5,38 ± 3,50	8,11 ± 3,98	6,49 ± 1,37	0,3589
LF/HF	0,34 ± 0,14	0,43 ± 0,48	0,36 ± 0,15	0,31 ± 0,10	0,7931
LF-IP (%)	24,51 ± 8,42	25,38 ± 16,99	26,05 ± 7,30	23,29 ± 6,32	0,9003
HF-IP (%)	75,49 ± 8,42	74,62 ± 16,99	73,95 ± 7,30	76,71 ± 6,32	0,9003
VAR-PAS (mmHg ²)	21,01 ± 16,55	15,64 ± 3,44	15,57 ± 6,11	15,63 ± 2,11	0,4467
LF-PAS (mmHg)	5,78 ± 4,77	3,95 ± 2,03	3,52 ± 2,16	3,42 ± 0,87	0,2270
BRR UP AGAIN (SD)	2,88 ± 1,63	2,17 ± 0,96	2,36 ± 1,02	2,50 ± 0,94	0,6212
BRR DOWN AGAIN (SD)	1,50 ± 0,50	1,32 ± 0,69	2,15 ± 1,13	1,88 ± 1,13	0,4718
BRR ALL AGAIN (SD)	2,49 ± 1,19	1,91 ± 0,72	2,34 ± 0,70	2,35 ± 0,92	0,5408
ÍNDICE ALFA	0,90 ± 0,25	0,59 ± 0,26	1,12 ± 0,48	0,78 ± 0,24	0,1258

Tabela 11: VAR-IP: Variância do Intervalo de Pulso; RMSSD: (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos das ondas R-R normais adjacentes); LF-IP (ABS): Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso; HF-IP (ABS): Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso; LF/HF: Balanço Simpatovagal; LF-IP (nu): Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; HF-IP (nu): Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; VAR-PAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica; LF-PAS: banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica em valores absolutos; BRR UP GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em subida; BRR DOWN GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em decida; BRR ALL GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas totais. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão.

Figura 15 A- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio do tempo) de ratas mimetizando um ciclo de vida.

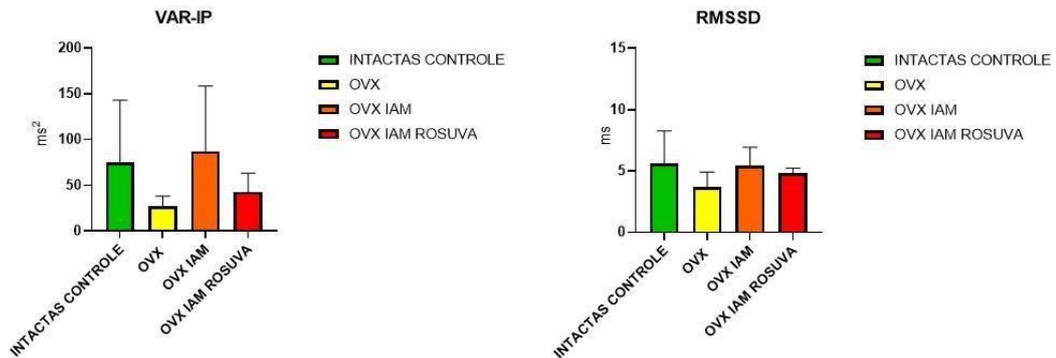


Figura 15A: VAR-IP: Variância do Intervalo de Pulso; RMSSD: (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos das ondas R-R normais adjacentes). Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 15 B- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio da frequência) de ratas mimetizando um ciclo de vida.

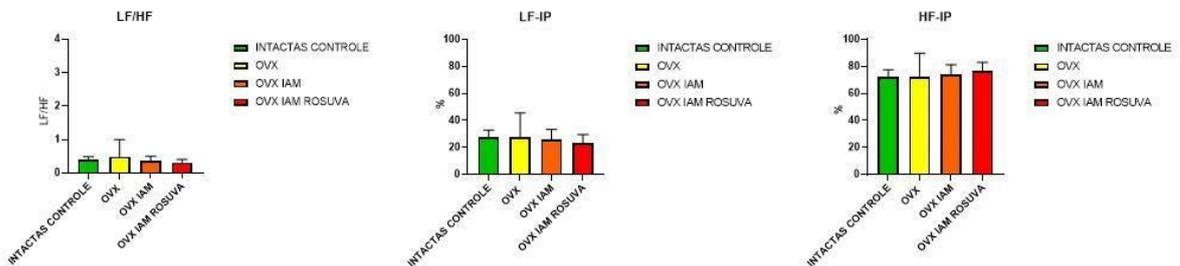


Figura 15B: LF/HF: Balanço Simpatovagal; LF-IP (nu): Banda de Baixa Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada; HF-IP (nu): Banda de Alta Frequência do Intervalo de Pulso em unidade normalizada. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 15 C- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (domínio de frequência da PA) de ratas mimetizando um ciclo de vida.

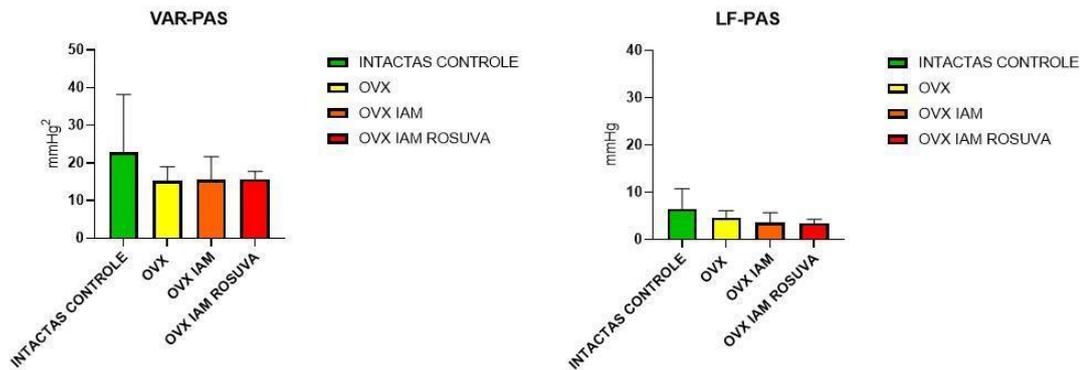


Figura 15C: VAR-PAS: Variância da Pressão Arterial Sistólica; LF-PAS: banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica em valores absolutos. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Figura 15 D- Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (Sensibilidade Barorreflexa espontânea) de ratas mimetizando um ciclo de vida.

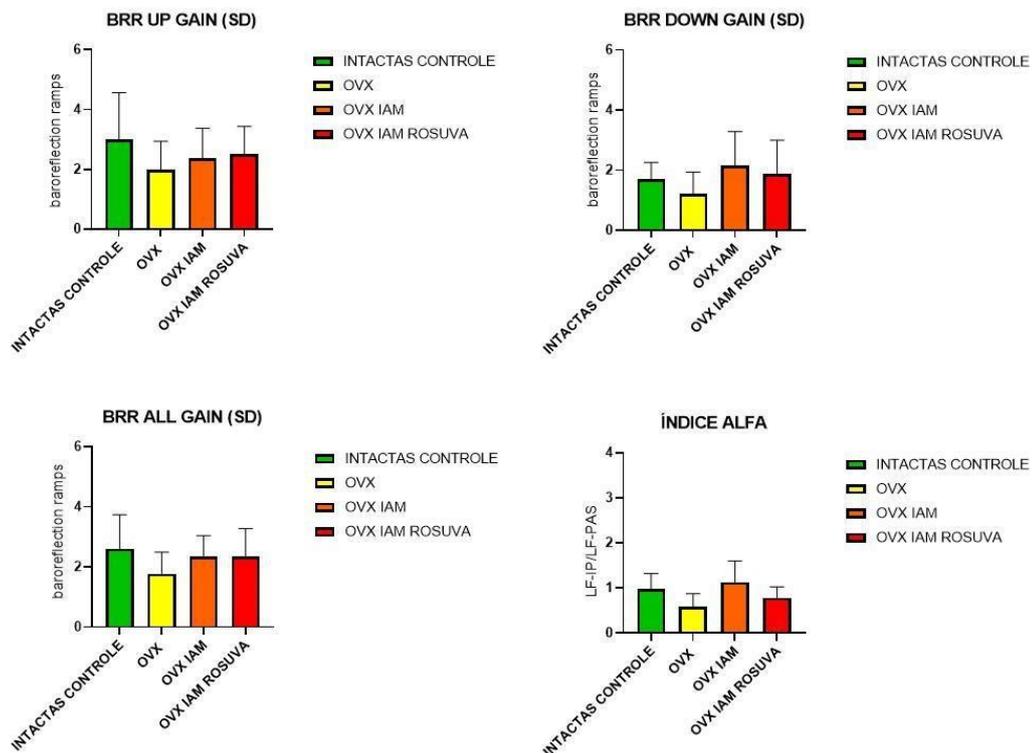


Figura 15D: BRR UP GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em subida; BRR DOWN GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas em decida; BRR ALL GAIN (SD): respostas de rampas barorreflexas totais. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão.

Com relação as variáveis obtidas de forma espontânea. Em ratas, a perda de estrógeno seguida de IAM não se associou a alterações autonômicas. A administração de rosuvastatina após IAM também não influenciou essas variáveis.

c) Parâmetros ecocardiográficos

Como pode ser observado na Tabela 12, as variáveis analisadas após 28 dias de IAM, quando comparados aos grupos intacta e ooforectomizadas, apresentaram significativas mudanças na geometria do VE: aumento do diâmetro diastólico e dos volumes diastólico e sistólico, bem como da massa do VE (Figura 16A), menor função sistólica (Figura 16B), e piora da diastólica evidenciado pelo aumento da relação E/A e E/E' (Figura 16C). A administração de rosuvastatina teve aumento no diâmetro do VE, aumento dos volumes diastólico e sistólico finais e aumento significativo da pressão de enchimento ventricular, sugerindo piora na função de relaxamento ventricular.

Tabela 12- Parâmetros Ecocardiográficos de ratas mimetizando um ciclo de vida.

Parâmetros	Intactas controle	OVX	OVX IAM	OVX IAM rosuva	P
DDVE (mm)	6,7 ± 0,3	6,9 ± 0,3	7,8 ± 0,6	8,5 ± 1,2 ^{+#}	0,0111
VDVE (µl)	238,8 ± 29,6	251,3 ± 25,9	329,6 ± 56,3	405,1 ± 116,1 ^{+#}	0,0056
VSVE (%)	45,5 ± 0,8	50,3 ± 8,2	21,5 ± 7,5 ^{&*}	19,6 ± 5,1 ^{##}	0,0001
MVE (gr)	376,6 ± 42,5	419,6 ± 110,2	285,1 ± 24,3	421,9 ± 116,9	0,2525
FEVE (%)	75,6 ± 1,1	79,7 ± 7,4	52,1 ± 11,4 ^{*&}	48,8 ± 8,8 ^{##}	0,0001
FAC (%)	72,3 ± 6,3	72,6 ± 5,5	29,06 ± 7,21 ^{*&}	32,10 ± 11,15 ^{##}	0,0001
E/A	1,8 ± 0,2	2,3 ± 0,9	2,4 ± 1,9	3,5 ± 1,9	0,2512
E'/A'	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	3,2 ± 3,6	1,1 ± 0,2	0,3234
E/E'	-15,2 ± 2,9	-17,5 ± 3,9	-15,8 ± 10,4	-29,5 ± 7,1 ^{***#}	0,0137

Tabela 12: DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo; VSVE: volume sistólico do VE; MVE: massa ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FAC: fração de encurtamento; E/A: Razão Onda E/Onda A; E'/A': Razão Onda E'/Onda A'; E/E' Razão Onda E/ Onda E'. Apresentados em média dos valores e ± desvio padrão. [#]p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. OVX; ^{*}p<0,05 = OVX IAM rosuva vs. controle; ^{*}p<0,05 = OVX IAM vs. OVX; [&]p<0,05 = OVX IAM vs. Controle.

Figura 16 A- Parâmetros Ecocardiográficos estruturais de ratas mimetizando um ciclo de vida.

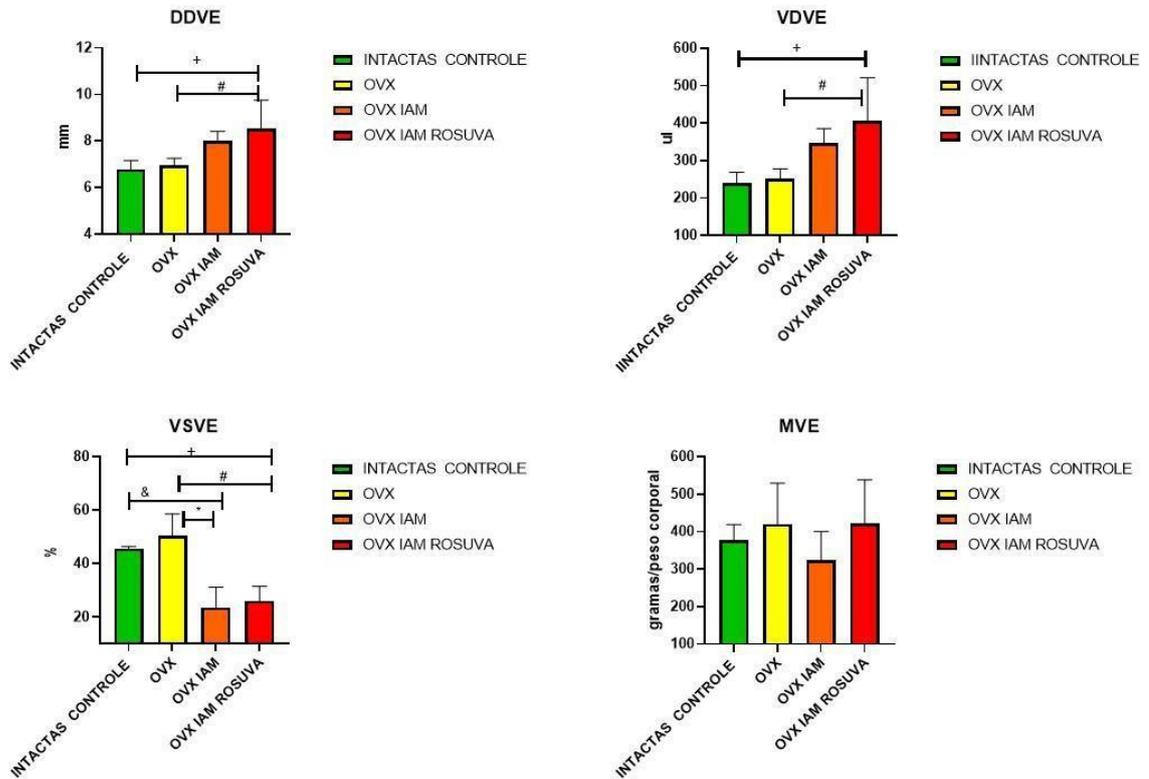


Figura 16A: DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VDVE: volume diastólico ventricular esquerdo; VSVE: volume sistólico do VE; MVE: massa ventricular esquerda. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. # $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX; + $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. controle; * $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX; & $p < 0,05$ = OVX IAM vs. controle.

Figura 16 B - Parâmetros Ecocardiográficos de função sistólica de ratas mimetizando um ciclo de vida.

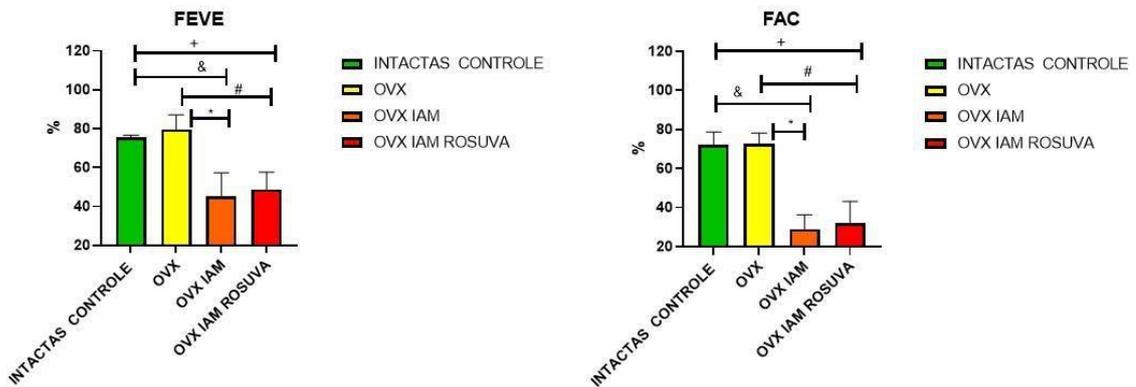


Figura 16B: FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FAC: fração de encurtamento. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. # $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX; * $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. controle; * $p < 0,05$ = OVX IAM vs. OVX; & $p < 0,05$ = OVX IAM vs. controle.

Figura 16 C - Parâmetros Ecocardiográficos de função diastólica de ratas mimetizando um ciclo de vida.

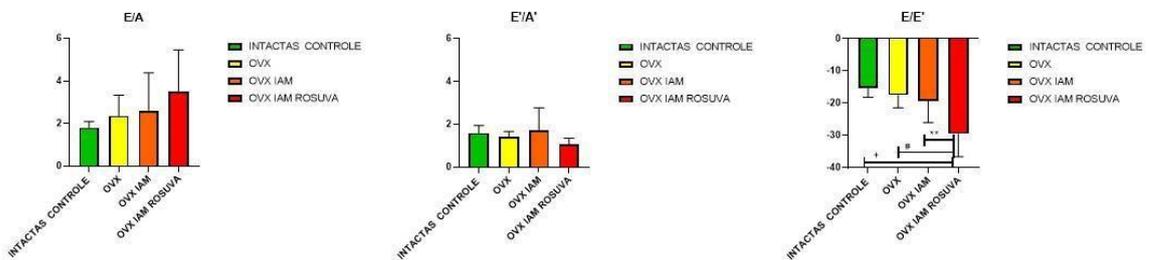


Figura 16C: Razões entre as ondas ecocardiográficas: E/A': Razão Onda E'/Onda A'; E/A: Razão Onda E/Onda A; E/E' Razão Onda E/ Onda E. Apresentados em média dos valores e \pm desvio padrão. ** $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX IAM; # $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. OVX; * $p < 0,05$ = OVX IAM rosuva vs. Controle.

Em conjunto, pode-se concluir que a administração de rosuvastatina, apesar de melhorar a sensibilidade reflexa em resposta às drogas vasoativas, piorou o remodelamento ventricular, associado a redução dos valores de PA.

Os dados apontaram para um efeito de melhora da sensibilidade barorreflexa durante grandes variações da PA em ratas com redução de estrógeno (ooforectomizadas),

mas um efeito não protetor da rosuvastatina no remodelamento cardiovascular após IAM.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, testamos a hipótese que a rosuvastatina pode melhorar o controle reflexo cardiovascular de ratas com diferente disponibilidade de estrógeno

(intactas e ooforectomizadas) após IAM, influenciando de forma positiva a função ventricular, sendo portanto, um importante adjuvante no tratamento medicamentoso após um evento isquêmico.

O achado mais importante deste estudo foi evidenciar que, de fato, a administração de rosuvastatina melhorou o controle autonômico cardiovascular, caracterizado pela maior sensibilidade barorreflexa nos grupos de ratas tratadas. Essa resposta pode ser detectada nas ratas com valores basais de estrógeno eram normais (intactas) infartadas e também de ratas com redução do estrógeno (ooforectomizadas). Além disso, ocorreu um pequeno mas significativo impacto na redução da PAS e PAM de alguns grupos de ratas tratadas.

Atualmente, estudos têm demonstrado que a capacidade da modulação autonômica cardíaca está alterada em algumas manifestações de DCV, favorecendo de forma significativa o desenvolvimento de eventos cardíacos fatais. Em pacientes após IAM, demonstrou-se que a menor sensibilidade barorreflexa é preditora de morte súbita de forma independente da fração de ejeção.⁽⁷⁶⁾ Fato semelhante também é observado em pacientes com IC mesmo que estejam em uso de betabloqueadores.⁽⁷⁷⁾ Assim, a presença de alteração no balanço simpato-vagal (hiperatividade simpática e redução da modulação vagal) tem influência na morbimortalidade de uma população de risco. Terapêuticas voltadas a reestabelecer esse equilíbrio podem ter importância na evolução dos pacientes. De fato, o uso de bloqueadores da atividade simpática são fundamentais no acompanhamento de pacientes com IC e pós-evento isquêmico do miocárdio. Estudos recentes também apontam para a possibilidade de se intervir no aumento da atividade vagal para restabelecer o desequilíbrio do SNA.⁽⁷⁸⁾

Está bem estabelecido na literatura que a privação dos hormônios ovarianos contribuem para o comprometimento sistema cardiovascular que é um dos principais fatores de risco para a saúde cardiovascular em mulheres.^(23, 45, 46) Ademais, os estudos sugerem que a terapia de reposição hormonal com estrógeno parece atenuar o processo de redução da VFC com o aumento da idade, promovendo redução da atividade simpática sobre o coração.^(79, 80)

Isso pode explicar o aumento da incidência de doenças cardiovasculares observada na pós-menopausa nas mulheres conforme já foi relatado na literatura.^{(81,}

^{82, 83)} Em ratas ooforectomizadas estudos demonstraram que o hormônio estrogênio influencia no sistema autonômico.^(84, 85)

Em concordância com os resultados deste estudo, nosso grupo havia previamente observado que a privação dos hormônios ovarianos como o estrogênio pode agravar a disfunção endotelial e afetar o sistema de controle autônomo o que contribuem para o comprometimento do controle cardiovascular. ⁽⁸⁶⁾ Em nosso estudo evidenciamos melhora nos parâmetros hemodinâmicos PAS e PAM no grupo de ratas com níveis reduzidos de estrógeno e infartadas tratadas com rosuvastatina reduzindo o risco de DCV. Dentre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos poderíamos citar a melhora do controle autonômico e a melhora da função endotelial. ⁽⁸⁶⁾

O barorreflexo foi reconhecido como um importante marcador de controle autonômico, ou seja, se desregulado pode ser um preditor de mortalidade cardiovascular, ⁽⁸⁷⁾ pois representa um dos mecanismos mais importantes para o controle batimento-a-batimento da PA, exercendo controle rigoroso sobre a atividade simpática e a atividade parassimpática eferente. ⁽⁸⁸⁾ O comprometimento da função dos barorreceptores pode ocasionar menor capacidade do sistema em reduzir as variações de pressão arterial, tanto em repouso quando após estímulos, levando a manifestação de mudanças mais bruscas na PA, o que pode trazer complicações para o sistema CV. Em revisão recente, foram apresentadas evidências de que pacientes que apresentam variações da PA em curto prazo ou mesmo em aferições durante consultas médicas têm maior risco de desfechos cardiovasculares. ⁽⁸⁹⁾

A privação do estrógeno, induz o aumento da PA associado a modulação simpática e comprometimento da sensibilidade barorreflexa em ratos avaliados após oito semanas da ooforectomia, conforme foi demonstrado anteriormente em estudos do nosso grupo. ^(90, 91, 88)

A PA em mulheres tende a aumentar com a idade e a menopausa. A função barorreflexa é o principal regulador da PA. ⁽⁹²⁾ Utilizando a avaliação da sensibilidade barorreflexa induzida através de estímulos farmacológicos obtivemos dados bem diferentes dos resultados obtidos com as análises da variabilidade e sensibilidade espontâneas, com os animais livres nas gaiolas. Não detectamos alterações nos dados em repouso, enquanto que após estímulos vasopressores, as alterações, bem como o efeito benéfico da rosuvastatina ficou evidente. Esperávamos uma concordância entre os métodos que não ocorreu. Podemos inferir que o número

pequeno de animais por grupo possa ter impactado de forma a não discriminarmos diferenças na variabilidade espontânea (grande desvio padrão das médias).

Estudos anteriores do nosso grupo realizado em ratos Wistar saudáveis analisou a sensibilidade barorreflexa após estímulos vasopressores e também demonstrou que a privação de hormônio ovariano induz aumento da pressão arterial e leva ao comprometimento da sensibilidade barorreflexa. ^(87, 88)

Em relação a VFC que pode ser descrita pela constante variação dos batimentos cardíacos. A análise da VFC é um método não invasivo que permite avaliar o controle autonômico cardíaco nos intervalos de cada batimento (intervalos R-R). ⁽⁹³⁾ Estudos indicam que o processo de envelhecimento ocasiona uma redução da VFC devido a diminuição do tônus vagal e aumento da atividade simpática. ^(93, 94) Outro estudo relatou que a privação de estrógeno e o alto estresse oxidativo causam hiperatividade simpática e desequilíbrio simpático-vagal cardíaco, aumentando o LF/HF. ⁽²⁾

A idade foi citada em outro estudo ⁽⁹⁵⁾ como o principal fator responsável por redução da VFC no envelhecimento. Reforçando a condição de que privação do estrógeno reduz os índices de atividade vagal e também os índices que refletem a atividade simpática do coração, ou seja, também diminui a VFC. ^(96,97)

Em nosso estudo demonstramos diferentes grupos de ratas mimetizando o ciclo de vida, ou seja, os experimentos foram realizados em ratas com níveis normais de estrógeno (intactas) e também ratas com níveis reduzidos de estrógeno (ooforectomizadas), simulando assim o envelhecimento, porém não observamos diferenças significativas relacionadas a VFC em nenhum dos grupos analisados. Apenas uma diminuição no parâmetro VAR-PAS no grupo de ratas com níveis reduzidos de estrógeno (ooforectomizadas) e infartadas tratadas com rosuvastatina quando comparado com os outros grupos do nosso estudo, Esperávamos uma concordância entre os métodos que não ocorreu. Podemos inferir que o número pequeno de animais por grupo possa ter impactado.

Em relação ao remodelamento cardíaco, evidências substanciais apoiam o papel benéfico das estatinas no retardo da remodelação cardíaca e hipertrofia. ⁽⁹⁸⁾ Em nosso estudo para avaliação do remodelamento cardíaco foi realizado o exame de ecoDopplercardiograma.

O exame de ecocardiograma é considerado a técnica de imagem de primeira linha para a detecção de doença cardíaca estrutural. Ele também possibilita identificar os

diagnósticos de cardiomiopatias isquêmicas e não isquêmicas. Pacientes que apresentam IAM repentino apresentam FEVE > 35%, demonstrando a baixa sensibilidade da FEVE como um fator de estratificação de risco. ⁽⁹⁹⁾

Em animais o exame ecocardiográfico já vem sendo utilizado rotineiramente. Ele permite avaliar a morfologia e a função cardíaca. Uma das principais informações obtidas é a quantificação da função sistólica do ventrículo esquerdo, por meio do cálculo das frações de ejeção e fração de encurtamento. ^(100, 101, 102)

Como esperado, o diâmetro e volumes do VE apresentaram suas funções significativamente comprometidas no grupo de ratas infartadas (independente do nível de estrógeno) em comparação com o grupo de ratas intactas com níveis de estrógeno normal e também no grupo de ratas com níveis de estrógeno reduzido (ooforectomizadas). A FEVE reduzida caracterizou a disfunção sistólica e o E/E' o enchimento anormal do VE – disfunção diastólica. No entanto, as ratas infartadas com níveis reduzidos de estrógeno (ooforectomizadas) tratadas com rosuvastatina, mostrou um pequeno, mas significativo aumento da relação E/E', sugerindo um impacto negativo da rosuvastatina na função diastólica do VE no início numa fase subaguda do IAM.

A disfunção diastólica do VE ocorre com o relaxamento do VE prejudicado e aumento da rigidez da câmara do VE, o que aumenta pressões de enchimento. Além disso, estudo indica que o envelhecimento traz diversas alterações cardíacas como a desaceleração do relaxamento do VE, que pode levar a disfunção diastólica. ⁽¹⁰³⁾

Um estudo realizado em humanos demonstrou que o aumento da pressão do ventrículo esquerdo, ou seja, a disfunção diastólica, ocorre de forma silenciosa, sendo um achado incidental em aproximadamente 25 a 30% dos indivíduos acima de 45 anos e aumenta o risco de complicações cardíacas. ⁽¹⁰⁴⁾

Em nosso estudo no período de análise verificou-se aumento do DDVE entre os grupos de ratas infartadas e controle, característico da progressão do IAM que leva a insuficiência cardíaca. Nesse aspecto o tratamento com rosuvastatina não demonstrou ser positivo para prevenção da disfunção diastólica.

O estudo da função diastólica do VE é de grande importância, tendo em vista que as alterações no enchimento do ventrículo podem anteceder a disfunção sistólica. ⁽¹⁰⁵⁾ O exame ecocardiográfico é factível para avaliação da função diastólica é a análise das velocidades do fluxo transmitral, durante a fase inicial do enchimento

diastólico do ventrículo esquerdo, representado pela onda E, e do enchimento ventricular durante a contração atrial, expressa pela onda A. Um estudo sugere que a disfunção diastólica está presente quando observamos valores menores de onda E e da relação E/A, quando comparados com o grupo controle. ⁽¹⁰⁶⁾ Em nosso estudo as variáveis ecocardiográficas relacionadas a razão E'/A', E/A não apresentaram diferenças significativas, porém a razão E/E', apresentou valores maiores nos grupos de ratas com níveis reduzidos de estrogênio (ooforectomizadas) com ou sem infarto tratadas com rosuvastatina quando comparados com os grupos sem tratamento.

Uma pesquisa com idosos sedentários saudáveis indicou que os mecanismos responsáveis pela disfunção diastólica pode estar relacionados a rigidez da câmara do VE e também a desaceleração do relaxamento miocárdico, o que pode ser responsável pela diminuição na razão E/A e também na velocidade E' do exame de ecocardiografia, porém ainda não há um consenso entre os estudos. ⁽¹⁰³⁾

Nossos dados confirmaram os mecanismos da disfunção diastólica demonstrado na pesquisa acima, pois pudemos observar que houve alterações significativas na razão E/E', além de alterações nos parâmetros DDVE e VDVE, relacionados aos grupos de ratas sem redução de estrogênio (intactas) e infartadas e ratas com redução dos níveis de estrogênio (ooforectomizadas) e infartadas tratadas com rosuvastatina, podendo inferir que a estatina não atua como fator cardioprotetor para ratas com níveis reduzidos de estrogênio que possuem risco de DCV, além de não observar melhora na prevenção do remodelamento cardíaco.

Um estudo realizado com objetivo de comparar os efeitos de lipofílico (atorvastatina) versus hidrofílico (rosuvastatina) na função ventricular esquerda, biomarcadores inflamatórios e de fibrose em pacientes com IC crônica, foi analisado em 85 pacientes, que iniciou a terapia direcionada para receber atorvastatina 40 mg ou rosuvastatina 20 mg durante 6 meses. Os resultados do estudo sugerem que o impacto da atorvastatina lipofílica é maior em comparação à rosuvastatina hidrofílica em pacientes com IC no que diz respeito à melhora do ventrículo esquerdo, fração de ejeção. ⁽⁹⁸⁾

Um estudo experimental realizado em ratas fêmeas infartadas tratadas com rosuvastatina durante 7 semanas, observou que após o tratamento com a estatina, os animais exibiram uma maior elastância no final da sístole e menor pressão diastólica final do VE. Além disso, o estudo demonstrou que a estrutura morfofuncionais está relacionada a parede infartada foi mais espessa nos ratos tratados. Diante disso, os

autores sugerem que o efeito da atorvastatina é independente do tamanho do infarto e deve-se em parte à redução da fibrose miocárdica observada. ⁽¹⁰⁷⁾

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 71 pacientes (entre eles 55 eram homens), testou hipótese de que o tratamento com rosuvastatina reduziria ou até mesmo reverteria a remodelação ventricular esquerda na cardiomiopatia dilatada. Os pacientes foram randomizados para 10 mg de rosuvastatina ou placebo e tiveram acompanhamento durante 6 meses e verificou que o tratamento com rosuvastatina não melhora a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com dilatação cardiomiopatia. ⁽⁷⁰⁾

Nossos dados corroboram com os dados do estudo acima, pois o tratamento com a rosuvastatina não foi positivo para o remodelamento cardíaco em nenhum dos grupos estudados.

Existem estudos que indicam que o tratamento com a rosuvastatina em altas doses pode trazer benefícios no remodelamento cardíaco. Em nosso estudo não comparamos diferentes doses de rosuvastatina. Foram administradas doses baixas da estatina.

Uma pesquisa realizada com 137 pacientes com o objetivo de observar os efeitos de diferentes doses de rosuvastatina na proteção cardíaca em pacientes com síndrome coronariana aguda (ACS) após o implante de stent, observou que o uso de rosuvastatina apresentou resultados positivos após três meses de tratamento. A pesquisa observou uma dose alta de rosuvastatina pode atrasar a remodelação cardíaca, efetivamente inibe a remodelação maligna do coração, melhora a função sistólica do ventrículo esquerdo e reduz a prevalência de eventos adversos eventos, consequentemente melhora o prognóstico a longo prazo. ⁽⁷⁵⁾

Outro estudo investigou os efeitos da rosuvastatina em altas doses na remodelação ventricular e função cardíaca no infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), durante dois anos em 93 homens e mulheres que foram divididos em dois grupos. Um que recebeu a dose convencional de rosuvastatina, 10 mg e outro grupo que recebeu alta dose de rosuvastatina, 20 mg. O estudo sugere que a rosuvastatina em alta dose foi melhor do que a dose convencional rosuvastatina para melhorar o metabolismo dos lipídios do sangue, reduzindo a resposta inflamatória, e prevenir e tratar a remodelação ventricular e fibrose miocárdica. ⁽⁶⁹⁾

Outro estudo realizado em ratos com o objetivo de investigar o mecanismo da rosuvastatina na preservação da função cardíaca após o IAM demonstrou que os

parâmetros ecocardiográficos apresentaram melhora da morfologia e preservação da função cardíaca. O tratamento com rosuvastatina foi significativo no 10º dia após o IAM e o volume do ventrículo esquerdo manteve uma tendência de redução no 28º dia após o IAM. ⁽⁶⁶⁾

Nossos resultados não corroboram com os achados mencionados acima, pois foi possível inferir que o tratamento com rosuvastatina piorou o remodelamento cardíaco em ratas após infarto. Outro ponto importante é que nossa análise foi realizada após 30 dias de tratamento com rosuvastatina, sendo pouco tempo de avaliação. Podemos inferir que o tratamento com a rosuvastatina não tem impacto no remodelamento cardíaco agudo, pois não houve melhora dos parâmetros analisados. Além disso, nenhuma pesquisa mencionada acima realizou os estudos somente em mulheres ou ratas fêmeas a fim de identificar se os hormônios femininos interferem no resultado positivo do tratamento com a rosuvastatina.

Em resumo, podemos afirmar que o impacto do efeito clínico no tratamento com a rosuvastatina em ratas com níveis normais ou reduzidos de estrógeno (ooforectomizadas) com ou sem IAM, demonstra ser favorável, para melhora da sensibilidade barorreflexa. Observamos melhora dos parâmetros hemodinâmicos como a PAS e PAM no grupo de ratas ooforectomizadas e infartadas. Não evidenciamos, entretanto, melhora no remodelamento cardíaco e sim piora da função diastólica.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo nos permite concluir que o impacto do tratamento com rosuvastatina consegue modular o sistema nervoso autonômico em ratas com níveis reduzidos de estrogênio (ooforectomizadas) com ou sem IAM.

Os dados sugerem que o efeito clínico da rosuvastatina é significativo para melhora da Sensibilidade do Barorreflexo, independente da concentração de estrógeno em

ratas com ou sem infarto. Além disso, houve uma redução nos parâmetros hemodinâmicos como a PAS e PAM em ratas com nível de estrógeno reduzido (ooforectomizadas) e infartadas. Em relação ao remodelamento cardíaco o a administração de rosuvastatina não traz benefícios, pois houve uma tendência de piora dos parâmetros morfofuncionais com piora da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Como limitação do estudo teve-se a amostra pequena.

Os dados obtidos nessa pesquisa devem servir de reflexão acerca do assunto. Sugerimos que estudos futuros nessa área venham a investigar o impacto da rosuvastatina na inflamação pós IAM, além de analisar diferentes doses trazendonos preciosas informações que contribuiriam para elucidar a interação da atividade autonômica e resposta no remodelamento ventricular pós IAM em fêmeas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. CASTELO BRANCO, C; *et al.* **Tibolone inhibits aortic atherosclerotic lesion formation in oophorectomized cholesterol-fed rabbits.** Exp Clin Cardiol, v.4, n.1, p. 21-25. 2003.
2. AMPUT, P; *et al.* **PCSK9 inhibitor and atorvastatin reduce cardiac impairment in ovariectomized prediabetic rats via improved mitochondrial function and Ca²⁺ regulation.** J Cell Mol Med, [s.l.], n.24, p. 9189-9203. 2020.
3. AGGARWAL, NR; BOND, RM; MIERES, JH. **The role of imaging in women with ischemic heart disease.** Clinical Cardiology, [s.l.], n. 41, p.194–202. 2018.

4. HORODINSCHI, RN; *et al.* **Treatment with Statins in Elderly Patients.** *Medicina*, [s.l.], n. 55, p.721-32. 2019.
5. FIORANELLI, M; *et al.* **Stress and inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based.** *Frontiers in Immunology*, [s.l.], n. 9, p. 2031, September, 2018.
6. ALLISSON, MA; *et al.* **Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study.** *Menopause*, [s.l.], v. 15, n.4, p. 639–647.2008.
7. FRANÇA, CN; *et al.* **Micropartículas e células progenitoras: novos marcadores da disfunção endotelial.** *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. v. 2, n.4, p.33-39. 2013.
8. DIGNAT-GEORGE, F; BOULANGER, CM. **The many faces of endothelial microparticles.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, [s.l.], v. 31, n. 1, p. 27–33, jan. 2011.
9. LANUTI, P; *et al.* **Endothelial progenitor cells, defined by the simultaneous surface expression of VEGFR2 and CD133, are not detectable in healthy peripheral and cord blood. Cytometry.** Part A: *The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, [s.l.], v. 89, n. 3, p. 259–270, mar. 2016.
10. KERSHAW, EE; FLIER, JS. **Adipose Tissue as an Endocrine Organ.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 89, n. 6, p. 2548–2556, jun. 2004.
11. FERRI, FF. **Metabolic Syndrome.** In *Ferris's Clinical Advisor*, [s.l.], n. 1st ed, p. 793– 794. 2016.
12. CHIRINOS, DA; MURDOCK, KW; LEROY, AS; FAGUNDES, C. **Depressive symptom profiles, cardio-metabolic risk and inflammation: Results from the MIDUS study.** *Psychoneuroendocrinology*, [s.l.], n.82, p.17–25, august. 2017.
13. DAGYTE G; BOER JAD; TRENTANI A. **The cholinergic system and depression.** *Behavioural Brain Research*, [s.l.], n.221, p.574–582.2011.
14. GRAEF, S; SCHONKNECHT, P; SABRE, O. **Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: An overview of preclinical and clinical findings.** *Psychopharmacology*, [s.l.], n. 215, p.205–229.2011.
15. SILVIA, RSQ; DAVID, PB; CARLO, JG. **Depression and Obesity: Integrating the Role of Stress, Neuroendocrine Dysfunction and Inflammatory Pathways.** *Frontiers in Endocrinology*, [s.l.], v.9, n.431, july.2018.

16. KINO, T; KHAN, M; MOHSIN, S. **The Regulatory Role of T Cell Responses in Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction.** International Journal of Molecular Sciences, [s.l.], v. 21, n.5013. 2020.
17. SUN, Y. **Oxidative Stress and Cardiac Repair/Remodeling Following Infarction.** The American Journal of the Medical Sciences, [s.l.], v.334, n.3, p.197-205, sep. 2007.
18. YAN X, *et al.* **Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction.** J Mol Cell Cardiol, [s.l.], n. 62, p. 24-35. 2013.
19. ABBAS, AKL; ANDREW, H; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular.** Rio de Janeiro: Elsevier. 2015.
20. MATZINGER, P. **The danger model: a renewed sense of self.** Science. [S.l.], v. 296, n. 5566, p. 301-5. 2002.
21. PATEL, S. **Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): the Derivatives and Triggers of Inflammation.** Curr Allergy Asthma Rep., [s.l.], v.18, n. 11, p. 63. 2018.
22. MEDZHITOV, R; JANEWAY, CA. **Innate immunity: impact on the adaptive immune response.** Curr Opin Immunol., [s.l.], v. 9, n. 1, p. 4-9. 1997.
23. DINARELLO, CA. **Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity.** Immunol Rev., [s.l.], v. 281, n. 1, p. 8-27. 2018.
24. CHEN, G; SHAW, MH; KIM, YG; NUNEZ, G. **NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease.** Annu Rev Pathol., [s.l.], n. 4, p. 365-98. 2009.
25. LANGEFELD, T; MOHAMED, W; GHAI, R; CHAKRABORTY, T. **Toll-like receptors and NOD-like receptors: domain architecture and cellular signalling.** Adv Exp Med Biol., [s.l.], n. 653, p. 48-57. 2009.
26. MOORE, KW; MALEFYT, RW; COFFMAN, RL; O'Garra, A. **Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor.** Annu Rev Immunol, [s.l.], n.19, p. 683-765. 2001.
27. BLUM, A; YEGANEH, S. **The role of T-lymphocyte subpopulations in acute myocardial infarction.** Eur J Intern Med. [s.l.], v. 14, n. 7, p. 407-10. 2003.
28. STEPPICH, BA; *et al.* **Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes.** Atherosclerosis, [s.l.], n. 190, v. 2, p. 443-51. 2007.
29. HOFMANN, U; *et al.* **Interleukin-13 deficiency aggravates healing and remodeling in male mice after experimental myocardial infarction.** Circ Heart Fail, [s.l.], v.7, n. 5, p. 822-30. 2014.

30. GEE, K; GUZZO, C; CHE MAT, NF; MA, W; KUMAR, A. **The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders.** *Inflamm Allergy Drug Targets*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 40-52. 2009.
31. LITTMAN, DR; RUDENSKY, AY. **Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation.** *Cell*. [S.l.], v. 140, n. 6, p. 845-58. 2010.
32. CORTVRINDT, C; *et al.* **The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases.** *Pathology*. [S.l.], v. 49, n. 3, p. 247-58. 2017.
33. ZHOU, SF; *et al.* **IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction.** *J Mol Med, Berl*, v. 92, n. 10, p. 1105-16. 2014.
34. ZHOU, L; CHONG, MM; LITTMAN, DR. **Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation.** *Immunity*, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 646-55. 2009.
35. MUCIDA, D; CHEROUTRE, H. **The many face-lifts of CD4 T helper cells.** *Adv Immunol*, [s.l.], n.107, p. 139-52. 2010.
36. SAKAGUCHI, S. **Regulatory T cells: key controllers of immunologic selftolerance.** *Cell*, [s.l.], v.101, n. 5, p. 455-8. 2000.
37. BILATE, AM; LAFAILLE, JJ. **Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance.** *Annu Rev Immunol*, [s.l.], n. 30, p. 733-58. 2012.
38. JUNG, M; *et al.* **IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation.** *Basic Res Cardiol.*, [s.l.], v.112, n. 3, p. 33. 2017.
39. S-B ONG, *et al.* **Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities.** *Pharmacology & Therapeutics*, [s.l.], n. 186, p. 73–87. 2018.
40. SUMANTH, DP; FRANGOIANNIS, NG. **The Biological Basis for Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis.** *Circ Res.*, [s.l.], v. 119, n. 1, 91-112, 24 june. 2016.
41. KINUGAWA, S; *et al.* **Treatment With Dimethylthiourea Prevents Left Ventricular Remodeling and Failure After Experimental Myocardial Infarction in Mice Role of Oxidative Stress.** *Circulation Research*, [s.l.], 01 sep. 2021.
42. ROCHA, JA; *et al.* **Increase in cholinergic modulation with pyridostigmine induces anti-inflammatory cell recruitment soon after acute myocardial infarction in rats.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, [s.l.], v. 310, n. 8, p. R697706. 2016.
43. BEZERRA, OC; *et al.* **Cholinergic Stimulation Improves Oxidative Stress and Inflammation in Experimental Myocardial Infarction.** *Sci Rep.*, [s.l.], v. 7, n. 1, p.13687. 2017.

44. BANDONI, RL; *et al.* **Cholinergic stimulation with pyridostigmine modulates a heart-spleen axis after acute myocardial infarction in spontaneous hypertensive rats.** Nature Sci Rep., [s.l.], v.11, n.1, p.9563, may 5. 2021.
45. FARES, E; *et al.* **Ovariectomy enhances SR Ca²⁺ release spark amplitudes isolated ventricular myocytes.** Journal of Molecular and Cellular Cardiology, [s.l.], n. 52, p. 32-42. 2012.
46. YANG HY, *et al.* **Effect of ovariectomy on intracellular Ca²⁺ regulation in guinea pig cardiomyocytes.** Am J Physiol Heart Circ Physiol,[s.l.], n. 313, p. 10311043. 2017.
47. KRAVTSOV, GM; KAM, KWL; LIU, J; WU, S; WONG, TM. **Altered CA²⁺ handling by ryanodine receptor and NA⁺ -CA⁺ exchange in the heart from ovariectomized rats: role of protein kinase A.** Am J Physiol Cell Physiol, [s.l.], n. 292, p.1625-35. 2007.
48. ABIFADEL, M; *et al.* **Living the PCSK9 Adventure: from the Identification of a New Gene in Familial Hypercholesterolemia Towards a Potential New Class of Anticholesterol Drugs.** Curr Atheroscler Rep, [s.l.], n.16, p. 439. 2014.
49. BOUMA, W; *et al.* **Sex-related resistance to myocardial ischemia-reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, [s.l.], n.298, p.1510-1517. 2010.
50. CUIXART, CB; *et al.* **Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018.** Aten Primaria, [s.l.], v. 50, n. Supl 1, p. 4-28. 2018.
51. DEEDWANIA, P; *et al.* **Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease. Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE).** Circulation February, [s.l.], n. 13, p. 700-7. 2007.
52. DOMENECH, M; *et al.* **Effects of a Novel Nutraceutical Combination(Aquilea Colesterol®) on the Lipid Profile andInflammatory Biomarkers: A RandomizedControl Trial.** Nutrients, [s.l.], n. 11, p. 949. 2019.
53. FERNÁNDEZ-CIDÓN, B; *et al.* **Reference values assessment in a Mediterranean population for small dense low-density lipoprotein concentration isolated by an optimized precipitation method.** Vascular Health and Risk Management, [s.l.], n. 13, p. 201-7. 2017.
54. GRUNDY, SM; *et al.* **2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.** Circulation, [s.l.], v.139, n.25, p.1082-1143, june 18. 2019.

55. XAVIER, HT; *et al.* **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 101, n. 4, supl 1, outubro. 2013.
56. ARNETT, DK; *et al.* **2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.** Circulation, [s.l.], v. 140, n. 11, p. 596-646, september 10. 2019.
57. MORTENSEN, MB; FALK, E. **Primary Prevention With Statins in the Elderly.** J A C C, [s.l.], v. 71, n. 1, p. 85-94, january 9. 2018.
58. PORATH, A; *et al.* **Statin Therapy: Diabetes Mellitus Risk and Cardiovascular Benefit in Primary Prevention.** IMAJ, [s.l.], n. 20, p. 480-85, august. 2018.
59. FRACASSI, A; *et al.* **Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents?** *Current Neuropharmacology*, [s.l.], n. 17, p. 59-83. 2019.
60. COLLINS, R; *et al.* **Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy.** *Lancet*, [s.l.], n. 388, p. 2532-61. 2016.
61. RIDKER, PM; *et al.* **Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial.** *Lancet*, [s.l.], n. 373, p. 1175-82. 2009.
62. YUSUF, S; *et al.* **Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease.** *N Engl J Med*, [s.l.], april 2. 2016.
63. GONG, L; *et al.* **The co-treatment of rosuvastatin with dapagliflozin synergistically inhibited apoptosis via activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury rats.** *Open Medicine*. [s.l.], n. 15, p. 47-57. 2021.
64. CIANFLONE, E; *et al.* **Statins Stimulate New Myocyte Formation after Myocardial Infarction by Activating Growth and Differentiation of the Endogenous Cardiac Stem Cells.** *International Journal of Molecular Sciences*, [s.l.], n. 21, p. 7927. 2020.
65. CHELLO, M; SPADACCIO, C. **Pleiotropic Effects of Long-Term Monotherapy with Rosuvastatin in Dogs with Moderate Heart Failure.** *Cardiology*, [s.l.], n. 124, p. 36-37. 2013.
66. HU, X; *et al.* **Rosuvastatin Changes Cytokine Expressions in Ischemic Territory and Preserves Heart Function After Acute Myocardial Infarction in Rats.** *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 162-176. 2015.
67. NOURAN, OES; LAMIA, EW; HAZEM, K. **Impact of Lipophilic Versus**

- Hydrophilic Statins on the Clinical Outcome and Biomarkers of Remodeling in Heart Failure Patients: A Prospective Comparative Randomized Study.** *Br J Clin Pharmacol*, [s.l.], v. 87, n. 7, p. 2855-2866, julho. 2021.
68. PAN, Y; LI, B; Wang, J; LI, X. **Rosuvastatin Alleviates Type 2 Diabetic Atrial Strutral and Calcium Channel Remodeling.** *J Cardiovasc Pharmacol.*, [s.l.], v. 67, n. 1, january. 2016.
69. LUO, R; SUN, X; SHEN, F; HONG, B; WANG, Z. **Effects of High-Dose Rosuvastatin on Ventricular Remodelling and Cardiac Function in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.** *Drug Design, Development and Therapy.*, [s.l.], n. 14. 2020.
70. BROCH, K; *et al.* **The Effect of Rosuvastatin on Inflammation, Matrix Turnover and Left Ventricular Remodeling in Dilated Cardiomyopathy: A Randomized, Controlled Trial.** *Plos One*, [s.l.], v. 9, n. 2, february. 2014.
71. HU, H; *et al.* **Clinical efficacy of ticagrelor in patients undergoing emergency intervention for acute myocardial infarction and its impact on platelet aggregation rate.** *Am J Transl Res.*, [s.l.], v.10, n. 7, p. 2175-2183. 2018.
72. ZIMMERMANN, S; *et al.* **Out-of-hospital cardiac arrest and percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Long-term survival and neurological outcome.** *International Journal of Cardiology*, [s.l.], n.166, p. 236– 241. 2013.
73. CHOU, R; *et al.* **Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.** *JAMA*, [s.l.], v. 316, n.19, p. 2008-2024. 2016.
74. REDDY, R; CHAHOUD, G; MEHTA, J.L, **Modulation of Cardiovascular Remodeling with Statins: Fact or Fiction?.** *Current Vascular Pharmacology*, [s.l.], n. 3, p. 69-79. 2005.
75. GUO, J; *et al.* **Study on the effect of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome after emergency percutaneous coronary intervention.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, [s.l.], n. 21, p. 4457-4463. 2017.
76. La Rovere MT, *et al.* **Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators:** *Lancet*, [s.l.], v. 351; n. 9101; p. 478-84. 1998.
77. La Rovere MT, *et al.* **Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction.** *Circulation*, [s.l.], v. 106, n.8, p. 945-9. 2002.

78. De Angelis K; Santos MSB; Irigoyen MC. **Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular**. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. n.3. Ano XIII, Set/Out/Nov/Dez 2004.
79. Neves VF, *et al.* **Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca em homens de meia idade e mulheres na pós-menopausa**. Rev Bras Fisioter São Carlos, v.10, n. 4, p.401-6. 2006.
80. Neves VF, *et al.* **Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy**. Braz J Med Biol Res. v. 40, n. 4, p.491-9. 2007.
81. Ribeiro TF, *et al.* **Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women**. Brazilian Journal of medical and Biological Research, v. 34, p. 871-877. 2001.
82. Liu CC; Kuo TBJ; Yang CCH. **Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans**. Am J Physiol Heart Circ Physiol, [s.l.],v. 285, p. 2118-93. July 24, 2003.
83. Mercurio G; *et al.* **Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system**. *The American Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 85. March 15, 2000.
84. Saleh MC; Connell BJ; Saleh TM. **Autonomic and cardiovascular reflex responses to central estrogen injection in ovariectomized female rats**. Brain Res, [s.l.], v. 879, p. 105–114. 2000.
85. Du XJ, Riemersma RA, and Dart AM. **Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function**. Cardiovasc Res,[s.l.],v. 30, p.161–165. 1995.
86. Ferreira MJ; *et al.* **Ovarian status modulates cardiovascular autonomic control and oxidative stress in target organs**. Biology of Sex Differences, [s.l.],p. 11-15. 2020.
87. Souza SBC; *et al.* **Role of Exercise Training in Cardiovascular Autonomic Dysfunction and Mortality in Diabetic Ovariectomized Rats**. Hypertension,[s.l.], v. 50, n. 4. 2007.
88. Flues K, *et al.* **Exercise training associated with estrogen therapy induced cardiovascular benefits after ovarian hormones deprivation**. Maturitas,[s.l.], v. 65, p. 267–271. 2010.
89. Irigoyen, MC; *et al.* **Hipertensão, variabilidade da pressão arterial e lesão em órgão-alvo**. *Curr Hypertens Rep*,[s.l.],v. 18, n. 31. 2016.

90. Conti FF; *et al.* **Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause.** *BMC Cardiovascular Disorders*, [s.l.],v. 14, n. 185. 2014.
91. Irigoyen MC, *et al.* **Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats.** *Hypertension*, [s.l.],v. 46, p. 998–1003. 2005.
92. Hunt BE; *et al.* **Estrogen Replacement Therapy Improves Baroreflex Regulation of Vascular Sympathetic Outflow in Postmenopausal Women.** *Circulation*,[s.l.], v. 103, n. 24. 2001.
93. LOPES, FL; *et al.* **Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força.** *Rev Bras Fisioter*, v. 11, n. 2, p. 113-9. 2007.
94. PASCHOAL MA; *et al.* **Variabilidade de frequência cardíaca em diferentes faixas etárias.** *Rev Bras Fisioter*, v. 10, n. 4, p. 413-9. 2006.
95. Byrne EA, *et al.* **Role of aerobic capacity and body mass index in the age-associated decline in heart rate variability.** *J Appl Physiol*,[s.l.], v. 81, n. 743-750. 1996.
96. Acharya UR; *et al.* **Heart rate analysis in normal subjects of various age groups.** *Biomed Eng Online*,[s.l.], v. 3, n. 24. 2004.
97. Kuo TB; *et al.* **Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate.** *Am J Physiol*, [s.l.], v. 277, n. 2233-2239. 1999.
98. Nouran OES; *et al.* **Impact of Lipophilic Versus Hydrophilic Statins on the Clinical Outcome and Biomarkers of Remodeling in Heart Failure Patients: A Prospective Comparative Randomized Study. Lipophilic versus hydrophilic statins on remodeling biomarkers and clinical outcomes in Heart Failure patients.** *Britishi Journal of Clinical Pharmacology*, [s.l.], v.14695. 2020.
99. Papadopoulos CH; *et al.* **Echocardiography and cardiac arrhythmias.** *Hellenic Journal of Cardiology*, [s.l.], v.59, n. 140-149. 2018.
100. Litwin SE; *et al.* **Serial echocardiographic-Doppler assessment of left ventricular geometry and function in rats with pressure overload hypertrophy chronic angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the transition to heart failure.** *Circulation*, [s.l.],v. 91, p. 2642-54. 1995.
101. Cantor EJJ; *et al.* **A comparative serial echocardiographic analysis of cardiac structure and function in rats subjected to pressure or volume overload.** *J Mol Cel Cardiol*.[s.l.], v. 38, n. 777-86. 2005.

102. Bregagnollo EA; *et al.* **Papel relativo da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo, morfológica e funcional do miocárdio na transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar.** Arq Bras Cardiol, v. 88, p. 225-33. 2007.
103. Nagueh SF; *et al.* **Recommendations for the Evaluation of Left ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** European Heart Journal – Cardiovascular imaging, [s.l.], v.17, p. 1321-1360. 2016.
104. Costa APA; *et al.* **Métodos Ecodopplercardiográficos Para Avaliação Da Função diastólica Em Pequenos Animais.** ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer – Goiânia. v.1, n. 22 p. 2235. 2015.
105. Jessup M; Brozena S. **Heart failure.** N Engl J Med, [s.l.], v. 348, p. 2007-18. 2003.
106. Mady C, *et al.* **Capacidade funcional máxima, fração de ejeção e classe funcional na cardiomiopatia chagásica: existe relação entre estes índices?** Arq Bras Cardiol, v. 84, p.152-5. 2005.
107. Tang XL; *et al.* **Atorvastatin therapy during the peri-infarct period attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction.** PLoS One, [s.l.], v. 6, n. 9. 2011.