



**UNIRIO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS  
INSTITUTO BIOMÉDICO – IB**

**O EFEITO AGUDO DO ENALAPRILATO SOBRE A DURAÇÃO DO POTENCIAL  
CARDÍACO DE RATOS HIPERTENSOS.**

Keyla Cristiny da Silva Coutinho

RIO DE JANEIRO  
2017

Keyla Cristiny da Silva Coutinho

O EFEITO AGUDO DO ENALAPRILATO SOBRE A DURAÇÃO DO POTENCIAL  
CARDÍACO DE RATOS HIPERTENSOS.

Monografia do Trabalho de  
Conclusão de Curso apresentada  
ao Instituto de Biomédico da  
Universidade Federal do Estado do  
Rio de Janeiro, como parte dos  
requisitos à obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Luiz Fernando Rodrigues Junior

RIO DE JANEIRO  
2017

Keyla Cristiny da Silva Coutinho

O EFEITO AGUDO DO ENALAPRILATO SOBRE A DURAÇÃO DO POTENCIAL  
CARDÍACO DE RATOS HIPERTENSOS.

Monografia do Trabalho de  
Conclusão de Curso apresentada  
ao Instituto de Biomédico da  
Universidade Federal do Estado do  
Rio de Janeiro, como parte dos  
requisitos à obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

---

Dra. Claudia Cardoso Netto.

UNIRIO

---

Paulo César Arantes.

Doutorando em Ciências Biológicas Fisiologia UFRJ

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todos que me ajudaram a chegar aqui, primeiramente, minha mãe, sendo ela a minha primeira professora na vida, minha Tia, por sempre me apoiar, Renata, Eva Peixoto, Almerinda França, Idalina Câmara e Paulo Eduardo (Paulinho), por só não me ensinarem matemática, português e química e sim, a ser uma pessoa melhor.

Vocês são os meus gigantes.

## **Agradecimentos**

Agradeço o professor e amigo Henrique Alves, pela orientação e suporte ao longo desta jornada, agradeço ao meu orientador Luiz Fernando Jr, pelo empenho dedicado á elaboração deste trabalho.

Agradeço ao Paulo Arantes e o professor Dr. José Hamilton, pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho, agradeço ao professor Rafael Lindoso, pelo suporte técnico fornecido para este trabalho. Agradeço a todos os professores que me proporcionaram o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a seus alunos, por terem me ensinado, mas também por terem me feito aprender.

Agradeço a Yngrid Simen por sempre estar ao meu lado. Agradeço a minha família por trilhar este caminho ao meu lado me dando sempre suporte e amor.

Agradeço a Associação Acadêmica Atlética Henrique Alves, por proporcionar inúmeros momentos de alegria e emoção, por me tornar uma aluna, profissional, uma pessoa melhor, pela oportunidade de ser parte desta representação estudantil escrevendo assim um pouco da historia da Biomedicina UNIRIO. Agradeço A Família Biomed por me acolher nos sorrisos e lagrimas.

Agradeço ao Velho Reinaldo Dias (Seu Rei), o velho rabugento do meu coração, aos funcionários Lucinda, Felipe, Junilha, as Tias da limpeza, pelo suporte e carinho sempre que precisei, agradeço também ao Eugenio e Nelson por facilitar um pouco deste caminho com sua generosidade e atenção, a eterna secretária Ciara, a Glaucia por sempre me salvar em situações desesperadoras e ao Gomes pela ajuda a mim dada e a Atlética sempre que precisamos e por sua amizade.

## Epígrafe

“Minha energia é o desafio,  
minha motivação é o impossível,  
e é por isso que eu preciso  
ser, à força e a esmo, inabalável.”

**Augusto Branco**

## Resumo

**Introdução:** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) leva a hipertrofia ventricular e remodelamento elétrico cardíaco, que está associado à elevada incidência de morte súbita por arritmias ventriculares complexas. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), dentre eles o enalapril, são capazes de reduzir a incidência de arritmias e morte súbita em pacientes com hipertrofia cardíaca. O enalaprilato é o metabolito ativo do enalapril, um dos fármacos mais utilizados para hipertensão arterial sistêmica (HAS), que comprovadamente reverte o remodelamento elétrico cardíaco observado na hipertrofia cardíaca. Os efeitos crônicos do enalapril sobre a eletrofisiologia ventricular se dão pela disponibilidade plasmática do enalaprilato, porém, os seus efeitos agudos sobre os potenciais de ação ventriculares são pouco relatados na literatura.

**Objetivos:** Investigar o efeito agudo do enalaprilato sobre a duração do potencial cardíaco de ratos hipertensos.

**Métodos:** Foram utilizados ratos espontaneamente hipertensos (SHR, N=10) com 18 semanas de idade, pesando 300g e como controles normotensos foram utilizados ratos Wistar-Kyoto (WKY, N=10). A pressão arterial foi mensurada por pletismografia de cauda. Os potenciais de ação do endocárdio do ventrículo esquerdo e direito foram registrados pela técnica de microeletrodio intracelular. Após eutanásia pelo método da guilhotina, os corações foram removidos e dissecados para a obtenção de fatias da parede dos ventrículos esquerdo e direito foram fixados em uma cuba perfundida continuamente com solução Tyrode oxigenada. O protocolo experimental consistiu em um período basal (2min), um período de perfusão onde o tecido foi perfundido com (200ng/mL) (6min) e um período de lavagem (7min). A duração do potencial de ação foi medida a 90% da repolarização (DPA90) e a 30% da repolarização (DPA30), foi avaliado o potencial de repouso (PR), a amplitude do potencial de ação APA e a triangulação. Todos os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.). O nível de significância foi estabelecido em  $P < 0,05$ . Utilizou-se análise de variância (one-way ANOVA), com pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações, das seguintes variáveis: para a análise dos parâmetros do potencial de ação. Utilizou-se o t-teste nas seguintes

variáveis: peso corporal, peso do coração, HW/BW, HW/TL, pressão arterial. Para a análise dos parâmetros do potencial de ação entre os grupos WKY e SHR, foi utilizado two-way ANOVA, com pós-teste de Bonferroni.

**Resultados:** A média da Pressão Sistólica para os animais SHR foi de  $199,0 \pm 7,6$  mmHg; Pressão Diastólica de  $155,2 \pm 12,0$  mmHg; Pressão Arterial Média de  $173,6 \pm 12,4$  mmHg e a média da Pressão Sistólica para os animais WKY foram de  $148,1 \pm 5,5$  mmHg; Pressão Diastólica de  $105,8 \pm 4,5$  mmHg; Pressão Arterial Média de  $120,5 \pm 4,5$  mmHg. A perfusão com enalaprilato não alterou significativamente a DPA90 e a DPA30 em relação ao período basal, após 7 minutos de lavagem também não foi observada alteração na DPA90 e DPA30 dos animais SHR e WKY. Ao compararmos estes animais foi encontrada uma redução da DPA30 no ventrículo esquerdo nos animais SHR em relação a animais WKY, não foi encontrada diferença estatística para PR, APA e Triangulação no ventrículo esquerdo. No ventrículo direito não se observou diferença estatística para a ADP 30, PR, APA e DPA 90, no entanto é possível observar que a DPA 90 dos animais controles são maiores do que a dos animais SHR.

Palavras-chave: enalaprilato; hipertensão arterial; potencial de ação; hipertrofia ventricular.

## Abstract

**Introduction:** Systemic arterial hypertension (SAH) leads to ventricular hypertrophy and cardiac electrical remodeling, which is associated with a high incidence of sudden death due to complex ventricular arrhythmias. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, including enalapril, are able to reduce the incidence of arrhythmias and sudden death in patients with cardiac hypertrophy. Enalaprilat is the active metabolite of enalapril, one of the most widely used drugs for systemic arterial hypertension (SAH), which has proven to reverse cardiac electrical remodeling observed in cardiac hypertrophy. The chronic effects of enalapril on ventricular electrophysiology are due to the plasma availability of enalaprilat, but its effects on ventricular action potentials are poorly reported in the literature.

**Objectives:** To investigate the acute effect of enalaprilat on the duration of cardiac potential in hypertensive rats.

**Methods:** Spontaneously hypertensive rats (SHR, N = 10) at 18 weeks of age weighing 300g and as normotensive controls were used by Wistar-Kyoto (WKY, N = 10). Blood pressure was measured by tail plethysmography. The left ventricular and right ventricular endocardial action potentials were recorded by the intracellular microelectrode technique. After euthanasia by the guillotine method, hearts were removed and dissected to obtain slices of the wall of the left and right ventricles, repaired in a tub perfused continuously with oxygenated Tyrode solution. The experimental protocol consisted of a baseline period (2min), a perfusion period where the tissue was perfused with (200 ng / mL) (6min) and a wash period (7min). The duration of the action potential was measured at 90% of repolarization (DPA90) and 30% of repolarization (APPA30), resting potential (PR), an amplitude of the APA action potential and a triangulation. All results were expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean (E.P.M.). The level of significance was set at  $P < 0.05$ . The analysis of variance (unidirectional ANOVA), with Bonferroni post-test for multiple comparisons, was used for the analysis of the parameters of the action potential. The

following variables were used: body weight, heart weight, HW / BW, HW / TL, blood pressure. For an analysis of the action potential parameters between the WKY and SHR groups, two-way ANOVA was used, with Bonferroni post-test.

**Results:** The mean systolic blood pressure for SHR animals was  $199.0 \pm 7.6$  mmHg; Diastolic Pressure of  $155.2 \pm 12.0$  mmHg; Mean Blood Pressure  $173.6 \pm 12.4$  mmHg and mean systolic blood pressure for WKY animals were  $148.1 \pm 5.5$  mmHg; Diastolic Pressure of  $105.8 \pm 4.5$  mmHg; Mean Blood Pressure  $120.5 \pm 4.5$  mmHg. Enalaprilat infusion did not significantly alter DPA90 and DPA30 relative to the baseline period after 7 minutes of lavage also was not observed in DPA90 and DPA30 version of SHR and WKY animals. When comparing these animals were found for a reduction of DPA30 in the left ventricle in SHR animals in relation to WKY animals, no statistical difference was found for PR, APA and Triangulation in the left ventricle. In the right ventricle, the statistical difference for ADP 30, PR, APA and DPA 90 was not observed, although it is possible to observe that the DPA 90 of the control animals are larger than the SHR animals.

Keywords: enalaprilat; arterial hypertension; action potential; ventricular hypertrophy.

**Lista de figuras:**

<b>Figura 1:</b> Mecanismo de ação dos fármacos diuréticos.....	19
<b>Figura 2:</b> Mecanismo de ação dos fármacos agonistas adrenérgicos.....	20
<b>Figura 3:</b> Mecanismo de ação dos bloqueadores beta-adrenérgico.....	21
<b>Figura 4:</b> Mecanismo de ação dos bloqueadores alfa1-adrenérgico.....	21
<b>Figura 5:</b> SRAA e locais de ação de vários agentes farmacológicos.....	24
<b>Figura 6:</b> Mudanças na curva de pressão e volume do ventrículo esquerdo, no volume sistólico e na fração de ejeção.....	25
<b>Figura 7:</b> Diferenciação da hipertrofia excêntrica (sobrecarga de volume) e concêntrica (sobrecarga de pressão).....	26
<b>Figura 8:</b> Potenciais de ação de diferentes seguimentos do coração.....	28
<b>Figura 9:</b> Principais correntes iônicas e canais que geram as várias fases do potencial de ação na célula cardíaca.....	30
<b>Figura 10:</b> Razões indicativas de hipertrofia cardíaca.....	39
<b>Figura 11:</b> Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização dos animais WKY na camada endocárdica.....	40
<b>Figura 12:</b> Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) dos animais WKY na camada endocárdica.....	41
<b>Figura 13:</b> Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização dos animais SHR na camada endocárdica.....	42
<b>Figura 14:</b> Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) dos animais SHR na camada endocárdica.....	43
<b>Figura 15:</b> Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização, Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) do endocárdio do VE.....	45
<b>Figura 16:</b> Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização, Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) do endocárdio do VD.....	46

**Lista de tabelas:**

<b>Tabela 1:</b> Características importantes do anti-hipertensivo .....	18
<b>Tabela 2:</b> Indicações para os IECA (aprovadas pelo FDA).....	21
<b>Tabela 3:</b> Peso corporal e peso do coração.....	34
<b>Tabela 4:</b> Pressão arterial sistêmica.....	35

## **Lista de abreviaturas e siglas**

Ag: prata

AgCl: cloreto de prata

APA: amplitude do potencial de ação

AT1: receptores para a angiotensina II do tipo 1

BRAll: bloqueador do receptor de angiotensina II

CaM: Ca<sup>2+</sup>/calmodulina

CaMKII: proteína quinase dependente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina do tipo II

CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono

DCV: Doenças Cardiovasculares

DPA 30: duração do potencial de ação medido a 30% da repolarização

DPA 90: duração do potencial de ação medido a 90% da repolarização

DPA: duração do potencial de ação

E.P.M.: erro padrão da média

ECA: enzima conversora da angiotensina

ECG: eletrocardiograma

EISA-BRASIL: Estudo longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto

ET1: receptores para endotelina do tipo 1

FC: frequência cardíaca

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HVE: Hipertrofia Ventricular Esquerda

HW/BW: razão do peso do coração pelo peso corporal

iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina

IMC: Índice Massa Corporal

Kg: quilograma

MEC: Matriz extracelular

mmHg: milímetros de mercúrio

ms: Milisegundos

mV: Milivolt

MΩ: Mega ohm

P: Nível de significância (alfa)

Pa: Potencial de ação

PA: Pressão Arterial

PAM: Pressão arterial média

PD: Pressão arterial diastólica

PLC: Fosfolipase C

PS: Pressão arterial sistólica

RVP: resistência vascular periférica

SHR: Ratos espontaneamente hipertensos

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

UI: Unidade internacional

WKY: Ratos Wistar Kyoto

## Sumário

Resumo.....	7
Abstract.....	9
<b>Lista de figuras:</b> .....	11
<b>Lista de tabelas:</b> .....	12
Lista de abreviaturas e siglas .....	13
<b>1- Introdução</b> .....	15
1.1- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) .....	15
1.2- Fármacos utilizados no tratamento da HAS. ....	18
1.2.1 Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). ....	22
1.3 Hipertrofia Ventricular.....	24
1.4 Potencial de ação.....	27
1.5 Potenciais de ação e hipertrofia ventricular.....	30
<b>2- Objetivos</b> .....	33
2.1- Objetivo principal .....	33
2.2- Objetivos específicos: .....	33
<b>3-Materiais e Métodos</b> .....	34
3.1- Animais .....	34
3.3- Desenho Experimental.....	34
3.4- Medidas de pressão arterial.....	34
3.5- Estudos eletrofisiológicos .....	35
3.6- Registros de potencial de ação.....	35
3.7-Fármacos e soluções.....	36
3.8-Análise estatística .....	36
<b>4-Resultados</b> .....	37
4.1 Pressão arterial sistêmica .....	37
4.2 Peso corporal.....	37
4.3- Pesos dos corações.....	38
4.4- Índices de hipertrofia cardíaca .....	38
4.4.1- Razão peso do coração / peso corporal .....	38

4.5- Efeitos do enalaprilato .....	39
<b>5. Discussão .....</b>	<b>47</b>
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>52</b>
<b>7. Referências bibliográficas .....</b>	<b>53</b>

# 1- Introdução

## 1.1- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial associada a alterações metabólicas, hormonais e a fenômenos tróficos, como hipertrofia cardíaca e vascular (SBC, 2016). A HAS também está associada com a doença cardiovascular, que é a principal causa de mortalidade na população brasileira, gerando custos médicos e socioeconômicos bastante elevados, junto com diabetes M, suas complicações (cardíacas, renais e AVE) têm impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, estimada em US\$ 4,18 bilhões entre 2006 e 2015. (SBC, 2010; Scala LC, 2015). É um fator de risco altamente prevalente, responsável por aproximadamente 45% dos casos de doenças cardíacas isquêmicas, e 51% das doenças cerebrovasculares (doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca) (WHO, 2006; WHO, 2010). No Brasil, estima-se que 22% até 44% da população adulta podem ser classificadas como hipertensa e outra grande parcela da população atingida pela doença nem sequer sabem do problema (Moura AA, 2004; SBC, 2004), assim vem sendo enfatizado como uma importante estratégia de saúde pública o seu diagnóstico precoce (MAGALHÃESI, et. al. 2013).

O Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) mostrou que a prevalência ajustada de hipertensão foi maior entre os negros (49,2%) em comparação com brancos (30,3%) e Mulatos (38,2%) (RUILOPE, L. M, 2016; CHOR D, 2015). Da mesma forma, o estudo ELSA-Brasil encontrou uma alta proporção de hipertensão não controlada em sua coorte de mais de 15 mil indivíduos recrutados em universidades e instituições de pesquisa (CARVALHO MS, 2015). No total, 34% dos participantes da ELSA-Brasil sabiam que tinham hipertensão e 29% estavam tomando medicação; No entanto, entre aqueles que receberam tratamento, 31% não apresentaram pressão arterial (PA) controlada.

Quanto à classificação da HAS, indivíduos com pressão sistólica entre 120 e 139 mmHg ou diastólica entre 80 e 89 mmHg são considerados pré-hipertensos. Indivíduos com pressão sistólica entre 140 e 159 mmHg ou diastólica entre 90 e 99 mmHg, hipertensos estágio 1. Indivíduos com pressão sistólica entre 160 e 179 mmHg ou diastólica entre 100 e 110 mmHg, hipertensos estágio 2. E, indivíduos com pressão sistólica igual ou maior que 180 mmHg ou pressão diastólica igual ou maior que 110 mmHg são classificados como hipertenso estágio 3 (KONES, 2011; SBC, 2016).

A pressão arterial de um indivíduo é o resultado das propriedades hemodinâmicas do sistema circulatório (coração e vasos sanguíneos), que têm como objetivo manter o fornecimento adequado de nutrientes e oxigênio para todas as regiões do corpo, e remover produtos do catabolismo. A HAS possui etiologia multifatorial e os seus principais fatores de risco são classificados entre não modificáveis (a história familiar) e modificáveis (o estilo de vida) (BORGES, et al., 2008).

Os fatores de risco não modificáveis relacionados à HAS são diversos. Sabe-se que a idade possui relação direta com a ocorrência de HAS, sendo encontrada prevalência maior que 60% na faixa etária acima dos 65 anos. Outro fator é o gênero que também se correlaciona com a ocorrência de HAS, sendo que até os 50 anos existe uma prevalência maior em homens do que em mulheres, perfil que sofre inversão após a quinta década de vida (ROSENDORFF, 2007; SBC, 2010).

Os fatores de risco modificáveis como excesso de peso esta associado com a maior prevalência de HAS desde idades jovens (BRANDAO, 2004). Na vida adulta, mesmo entre indivíduos fisicamente ativos, incremento de 2,4 kg/m<sup>2</sup> no índice de massa corporal (IMC) acarreta maior risco de desenvolver hipertensão, a obesidade central também se associa com PA (WHO, 1997). A ingestão excessiva de sódio tem sido correlacionada com elevação da PA, a população brasileira apresenta um padrão alimentar rico em sal, açúcar e gorduras, em contrapartida, em populações com dieta pobre em sal, como os índios brasileiros Yanomami, não foram encontrados casos de HAS. Por outro lado, o efeito hipotensor da restrição de sódio tem sido demonstrado (APPEL, et al. 2004; HE, FJ, 2009). Outro fator de risco é a ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo pode aumentar a PA (SBC,

2006) e a mortalidade cardiovascular em geral. Na população brasileira o consumo excessivo de etanol se associa com a ocorrência de HAS de forma independente das características demográficas (MARTINEZ, 2006). O sedentarismo é um fator de risco relacionado à HAS, foi comprovado que a atividade física reduz a incidência de HAS, mesmo em indivíduos pré- hipertensos, bem como a mortalidade (SBC, 2006; PESCATELLO, et al. 2004) e o risco de DCV. Os fatores de risco cardiovascular frequentemente se apresentam de forma agregada. A predisposição genética e os fatores ambientais tendem a contribuir para essa combinação em famílias com estilo de vida pouco saudável (SBC, 2006; CESSARIO, 2008).

Para melhor compreensão da etiologia da HAS, é necessário saber que a pressão arterial exercida pelo sangue no interior das artérias varia conforme as alterações fisiológicas do aparelho cardiovascular, principalmente em relação ao débito cardíaco, que por sua vez é determinado pelo produto da frequência cardíaca pelo volume ejetado do ventrículo esquerdo em cada sístole, bem como pela resistência vascular periférica, que pode ser entendida como a resistência que os vasos oferecem ao fluxo sanguíneo normal (FÁBRI TF, 2011).

Assim sendo, a tensão na parede das artérias depende da força de batimento do coração, da volemia, do formato, estrutura e distensibilidade dos vasos sanguíneos e de fatores humorais. Independentemente da causa inicial, na HAS ocorre redução progressiva na elasticidade da parede da artéria. O aumento desta tensão na parede dos vasos eleva o cisalhamento, lesão endotelial da parede arterial. Essas áreas lesionadas liberam mediadores inflamatórios criando um processo inflamatório local, que leva a deposição de colesterol nas paredes das artérias afetadas, ocorrendo formação de placas ateroscleróticas, que por sua vez reduzem a luz arterial, podendo chegar a obstruir completamente o vaso. A elevação prolongada da pressão arterial lesiona os vasos sanguíneos por todo o corpo, principalmente em órgãos-alvo, como o coração, rins, cérebro e olhos, além de provocar espessamento e perda de elasticidade das paredes arteriais e aumento da resistência vascular periférica nos vasos acometidos. O ventrículo esquerdo do coração pode ficar aumentado (hipertrofia ventricular esquerda), à medida que age para bombear o sangue contra a pressão elevada (POTTER & PERRY, 2001; SMELTZER E BARE, 2006;).

## 1.2- Fármacos utilizados no tratamento da HAS.

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (AKAZAWA, 2003; Thomopoulos C, 2015). Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade, independentemente do fármaco utilizado, fazendo-se para isso a terapia com um único fármaco, ou terapia associada (dois ou mais fármacos) (KANNEL, 1996; SBC, 2016).

São avaliadas para a escolha do anti-hipertensivo importantes características representadas na tabela 1, adaptada KOHLMANN JR O, 2010.

Tabela 1 - Características importantes do anti-hipertensivo (Kohlmann Jr O, 2010).

<b>Ser eficaz por via oral</b>	Ser seguro e bem tolerado e com relação de risco/benefício favorável ao paciente
<b>Permitir a administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária.</b>	Ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente ressaltando-se que, quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos.
<b>Não ser obtido por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou de interação química dos compostos.</b>	Ser considerado em associação para os pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular que, na maioria das vezes, não alcançam a meta de redução da pressão arterial preconizada com a monoterapia.
<b>Ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações em uso.</b>	Ter demonstração, em ensaios clínicos, da capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares associadas à hipertensão arterial (característica para preferência de escolha).

Algumas classes de anti-hipertensivos podem ser destacadas por sua importância clínica, dentre eles os diuréticos, os betabloqueadores, agonistas alfa-2 adrenérgicos, os bloqueadores alfa-1-adrenérgicos, os vasodilatadores e os inibidores de sistema renina-angiotensina aldosterona (iECA e BRAII) (SBC, 2010).

Os diuréticos possuem mecanismo de ação anti-hipertensiva que se relaciona inicialmente aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Posteriormente, após cerca de quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e há redução da resistência vascular periférica. Os diuréticos são eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Podemos destacar nesta classe os diuréticos de alça, que atuam no ramo ascendente fino da alça de Henle inibindo o co-transporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  e por consequência estimulando a diurese (ex.: furosemida), os tiazídicos, que atuam na porção intermediária do túbulo distal, inibindo a reabsorção de  $\text{Na}^+$  e água (ex. clorotiazida) e os poupadores de  $\text{K}^+$  que atuam como antagonista da aldosterona (CHIANG, 2010; SBC, 2016; ALLHAT, 2002).

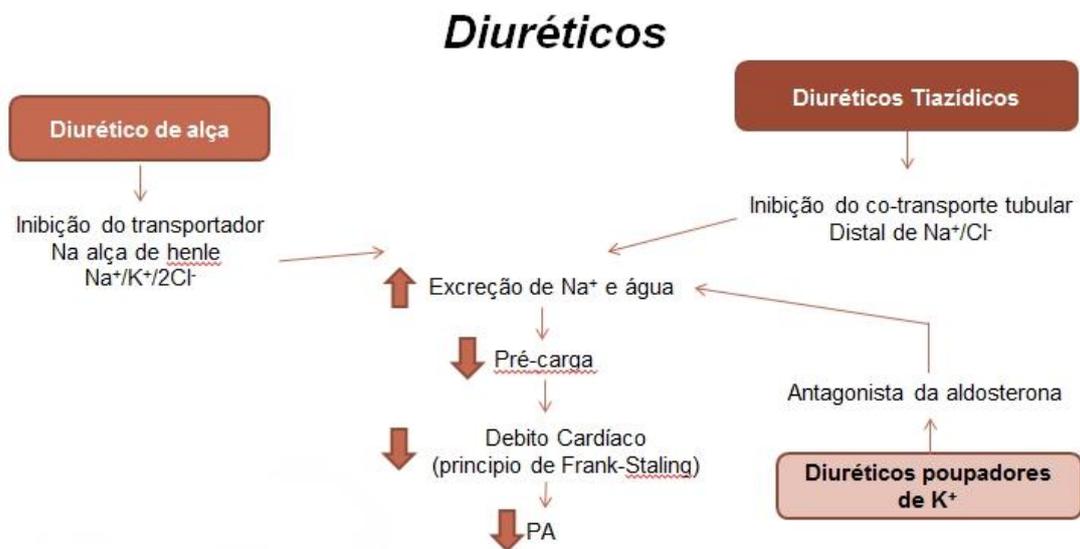


Figura 1 – mecanismo de ação dos fármacos diuréticos. Adaptado de (CHIANG, 2010; SBC, 2016; ALLHAT, 2002).

Os agonistas adrenérgicos de ação central atuam estimulando receptor alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central (SNC), reduzindo o tônus simpático, como fazem a alfametildopa, a clonidina e o guanabenz e/ou os inibidores dos receptores imidazolidínicos, como a moxonidina e a rilmenidina (KOHLMANN JR, 2010).



Figura 2 – mecanismo de ação dos fármacos agonistas adrenérgicos. Adaptado de (KOHLMANN, 2010).

Os betabloqueadores possuem um mecanismo anti-hipertensivo que envolve a diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Betabloqueadores de geração (3ª geração) como o carvedilol e o nebivolol, diferentemente dos betabloqueadores de 1ª e 2ª gerações, também proporcionam vasodilatação, que, no caso do carvedilol, decorre em grande parte do efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico (DULIN B, 2004; PEDERSEN M, 2007) e, no caso de nebivolol, de aumento da síntese e liberação endotelial de óxido nítrico (DULIN B, 2004; DE CREE J, 1992).

### Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos

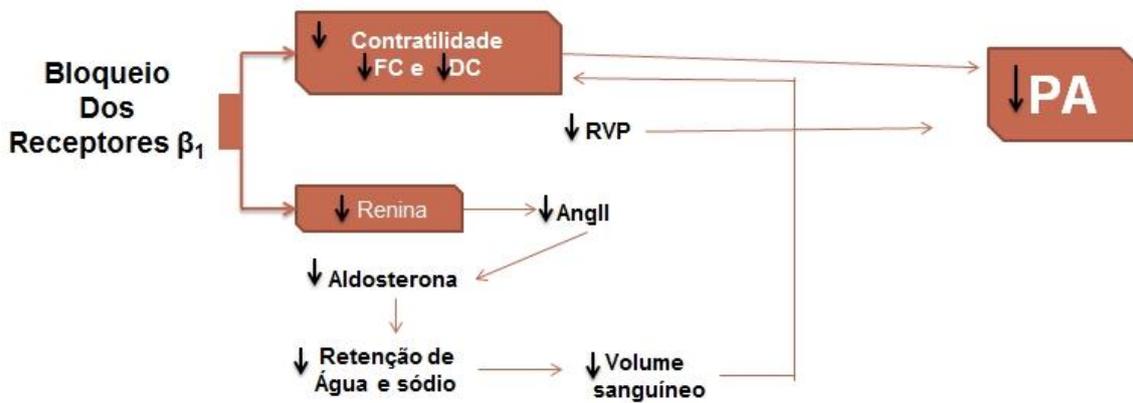


Figura 3 – mecanismo de ação dos bloqueadores beta-adrenérgico. Adaptado de (DULIN B, 2004; PEDERSEN M, 2007).

Os alfa-bloqueadores atuam bloqueando os receptores alfas causando vasodilatação consequentemente taquicardia reflexa, em resposta à queda de pressão artéria, apresenta um efeito hipotensor discreto ao longo prazo como monoterapia, portanto, devendo, ser associados com outros anti-hipertensivos. Podem induzir ao aparecimento de tolerância, o que exige o uso de doses gradativamente crescentes. Têm a vantagem de propiciar melhora discreta no metabolismo lipídico e glicídico e dos sintomas de pacientes com hipertrofia prostática benigna (ANTZELEVITCH, 2007).

### Bloqueadores $\alpha_1$ -adrenérgicos

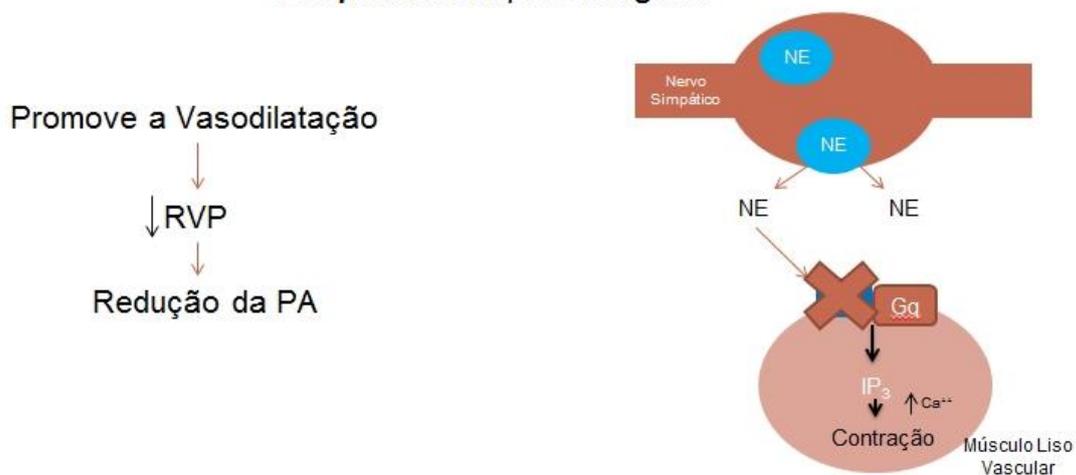


Figura 4 – mecanismo de ação dos bloqueadores alfa1-adrenérgico. Adaptado de (ANTZELEVITCH, 2007).

Os vasodilatadores diretos atuam sobre a musculatura vascular, promovendo o seu relaxamento com conseqüente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. São utilizados em associação com diuréticos e/ou betabloqueadores. Sendo hidralazina e minoxidil os dois dos principais representantes deste grupo (ANTZELEVITCH, 2007).

Os antagonistas dos canais de cálcio possuem a ação anti-hipertensiva decorrente da redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Apesar do mecanismo final comum, esse grupo é dividido em três subgrupos, com características químicas e farmacológicas diferentes: fenilalquilaminas, benzotiazepinas e di-hidropiridinas (ALLHAT, 2002).

### **1.2.1 - Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).**

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha uma importante função na regulação da pressão arterial e na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico. A angiotensina II atua como principal mediador do SRAA e a hiperatividade desse sistema têm sido relacionada com o desenvolvimento da hipertensão e de outras formas de doenças cardiovasculares e renais. Os agentes que bloqueiam farmacologicamente o SRAA reduzem a pressão por mecanismos diversos, como redução da atividade vasoconstrictora da angiotensina II, aumento na concentração de bradicinina, redução do tônus simpático, melhora da função endotelial e remodelação estrutural dos vasos sanguíneos. Estes fármacos têm demonstrado eficácia, segurança, tolerabilidade e proteção de órgãos-alvo (CHENG A, 1998). Os iECAS demonstraram atuar não somente na redução da pressão arterial, mas, experimentalmente, esses compostos foram capazes de reduzir a progressão de doenças renais, cardíacas e/ou vasculares, com benefícios na morbidade e na mortalidade cardiovascular (SICA DA, 1999), alguns exemplificados na tabela 2.

**Tabela 2** – Indicações para os IECA (aprovadas pelo FDA) (SICA DA, 1999).

<b>Droga</b>	<b>Hipertensão</b>	<b>ICC Arterial</b>	<b>Nefropatia diabetica</b>	<b>Disfunção VE</b>
<b>Captopril</b>	+	+	+	+ (pós-IM)
<b>Benazepril</b>	+			
<b>Enalapril</b>	+	+		+ (Assintomática)
<b>Lisinopril</b>	+	+		
<b>Fosinopril</b>	+	+		
<b>Ramipril</b>	+	+		
<b>Trandolapril</b>	+	+ (pós-IM)		+ (pós-IM)

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IM: infarto do miocárdio; VE: ventrículo esquerdo.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) agem fundamentalmente pela inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos, embora outros fatores possam estar envolvidos nesse mecanismo de ação. São eficazes no tratamento da HAS, reduzindo a morbidade e a mortalidade cardiovasculares nos hipertensos (WHITE WB, 2007). Quando administrados em longo prazo, os iECA retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou de outras etiologias (LEWIS EJ, 1993; GIATRA I, 1997).

Os Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA II) antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT1, são eficazes no tratamento da hipertensão. No tratamento da hipertensão arterial, especialmente em populações de alto risco cardiovascular, proporcionam redução da morbidade e mortalidade cardiovascular (DAHLAF B, 2002; THE ONTARGET, 2008). Uma metanálise apontou equivalência entre BRA II e iECA na redução de eventos coronarianos (REGOLDIN G, 2008) e superioridade dos BRA II na proteção cerebrovascular, contrapondo as metanálises anteriores que indicavam a redução de eventos coronarianos apenas os iECA (STRAUSS, 2005; CHEUNG, 2006). O tratamento com BRA II, assim como o uso de iECA, vem sendo associado a uma menor incidência de novos casos de diabetes mellitus tipo 2.

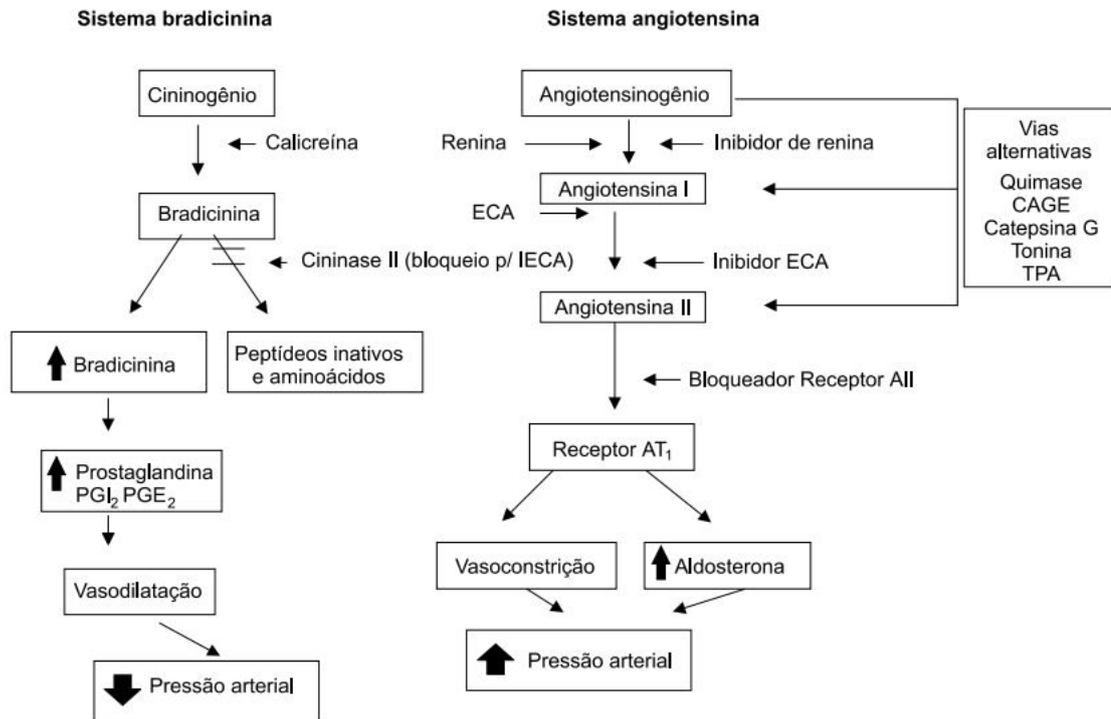


Figura 5 – SRAA e locais de ação de vários agentes farmacológicos (GAVRAS, 1998).

Os BRA II e os iECA vêm se destacando por apresentarem efeitos que não se correlacionam tão somente com a redução da sobrecarga de pressão ventricular, mas também com efeitos farmacológicos recentemente relatados, como redução da deposição de colágeno na meio extracelular, redução na incidência de eventos arrítmicos e redução de morte súbita independentemente da redução na pressão arterial sistêmica, bem como com a redução das taxas de mortalidade, infarto miocárdico, acidente vascular encefálico e revascularização em pacientes com doença cardíaca prévia (ONG, 2009; YUSUF, 2000).

### 1.3- Hipertrofia Ventricular

A hipertrofia cardíaca constitui um dos mais importantes marcadores de gravidade das doenças cardíacas e de morte súbita. Independentemente da presença de HAS, a hipertrofia é um fator de risco para doenças cardiovasculares, estando relacionada a um elevado risco de morte súbita devido a arritmias ventriculares complexas (KANNEL, 1988; MESSERLI, 1984). Tendo em vista que a hipertrofia é uma condição associada a diversas condições patológicas que afetam o aparelho cardiovascular, algumas delas com elevada prevalência na população,

como a hipertensão arterial, que promove o aumento do trabalho cardíaco, que pode ser expresso pelo produto do débito cardíaco pela resistência contra a qual o sangue deve ser ejetado, leva a aumento do volume dos miócitos em resposta a uma complexa série de eventos que ocorrem no nível sub-celular e molecular assim, além da hipertrofia, o peso cardíaco poderá também aumentar em decorrência da hiperplasia de miócitos ou de componentes celulares da matriz. As células da matriz, notadamente o fibroblastos, possuem enorme capacidade de divisão. Entretanto, ocupam pequeno volume e, por consequência, exercem pequena importância no peso final do órgão. Os miócitos, por outro lado, podem sofrer hiperplasia de forma bastante limitada, sendo mais comum de ocorrer em situações onde a hipertrofia se acompanha de dilatação ventricular e insuficiência cardíaca (ANVERSA et al., 2002; WEBER et al., 1995).

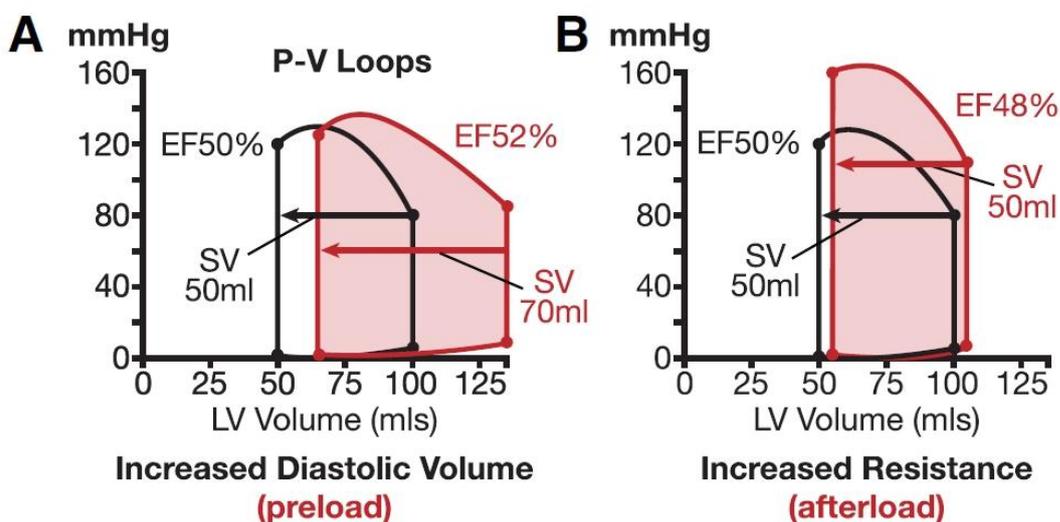


Figura 6 – Mudanças na curva de pressão e volume do ventrículo esquerdo, no volume sistólico e na fração de ejeção. Efeitos dos aumentos de pré-carga (A) e pós-carga (B) (vermelho) versus curvas pressão e volume do controle (preto) (KONSTAM, M. A, 2017).

Na hipertrofia por sobrecarga de pressão, como na hipertensão arterial sistêmica, ocorre também um aumento na deposição de colágeno na matriz extracelular (MEC), caracterizando-se por fibrose intersticial e perivascular e angiogênese (JALIL, 1991). Além disso, fatores liberados na circulação sanguínea, como angiotensina II, aldosterona e catecolaminas, podem não só estimular a deposição, mas também reduzir a quebra do colágeno na MEC pelas colagenases cardíacas, causando acúmulo de colágeno no interstício (WEBER, 1994). A massa

miocárdica é composta em 70% por cardiomiócitos, e essas alterações no interstício constituem um acréscimo de estruturas não musculares que alteram o funcionamento miocárdico (KNOLL, 2011).

Quando o coração encontra-se em uma situação de sobrecarga, existem três mecanismos capazes de responder a esta demanda. O primeiro e mais imediato é o mecanismo de Frank-Starling, que é o fenômeno de aumento da força de contração com o estiramento da fibra muscular miocárdica. O segundo mecanismo é o aumento na quantidade de sarcômeros dentro das células musculares (hipertrofia celular). E por último, o organismo pode liberar uma série de substâncias capazes de aumentar a contratilidade miocárdica. O mecanismo de Frank-Starling é limitado, pois quando o estiramento ótimo da fibra muscular é ultrapassado começa a ocorrer redução na força gerada. Já a liberação de substâncias inotrópicas pode ser deletéria com o tempo. Assim, o aumento da massa muscular tem um papel fundamental quando ocorre um aumento na sobrecarga hemodinâmica (LORELL, 2000).

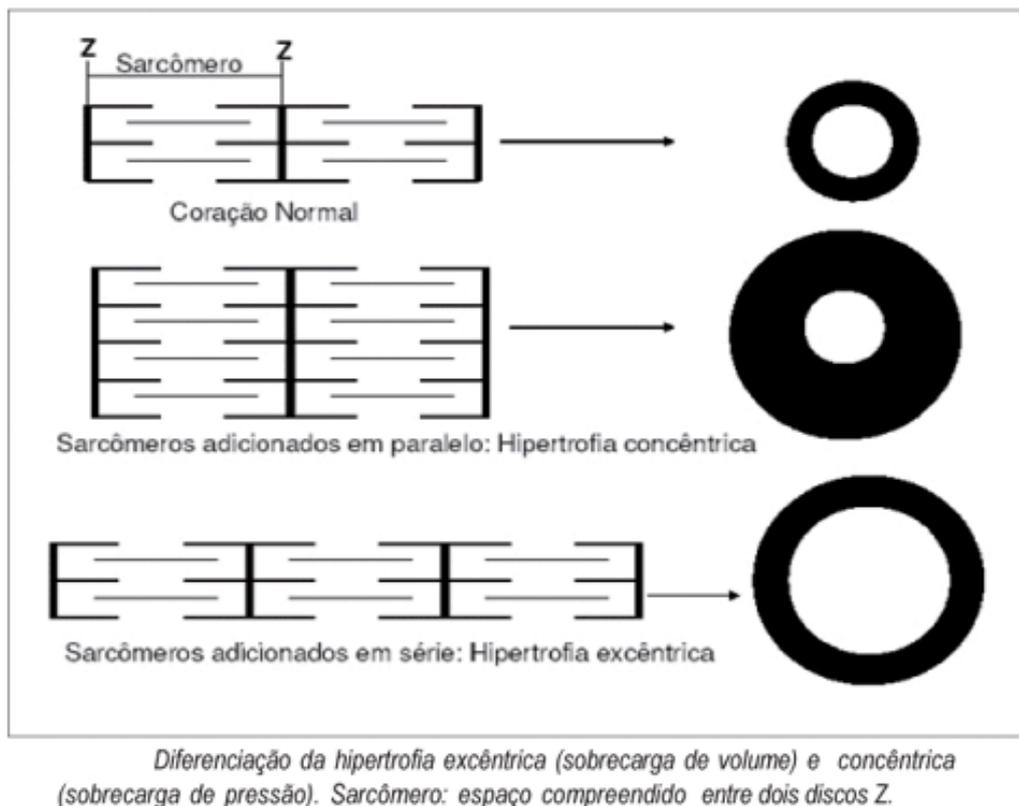


Figura 7 – Diferenciação da hipertrofia excêntrica (sobrecarga de volume) e concêntrica (sobrecarga de pressão). Sarcômero: espaço compreendido entre dois discos Z. (GARCIA,2008).

A hipertrofia é indiscriminadamente definida como um aumento ventricular, sem levar em consideração as variações da espessura da parede ventricular e do volume da cavidade ventricular. Experimentalmente estão bem descritos os índices de hipertrofia que normalizam o peso do coração pelo peso corporal (HW/BW). Esse índice diz respeito ao volume ou massa total que o coração ocupa no corpo como um todo. Sendo assim, a Sociedade Europeia de Cardiologia propõe que o termo *Hipertrofia* seja aplicado somente às alterações no tamanho e volume dos cardiomiócitos, sendo o termo *remodelamento* aplicado à “reorganização” dos diferentes tecidos, como as alterações nos canais iônicos, na matriz extracelular, nos fibroblastos, nos vasos sanguíneos e a conformação ou tamanho do ventrículo, independente de aumento ou redução observada (KNOLL, 2011).

#### **1.4-Potencial de ação**

O coração é a bomba que fornece sangue e nutrientes aos órgãos do corpo para a manutenção de funções adequadas. Os eventos mecânicos do coração são desencadeados por mudanças nas propriedades elétricas das células cardíacas (HILLE, 1992).

Em circunstâncias normais, os impulsos elétricos são gerados espontaneamente, o nó sinoatrial (SA), transmitido pelo miocárdio atrial para o atrioventricular (AV), e depois enviado para o miocárdio ventricular através do feixe de His e fibras de Purkinje. Durante o processo, à medida que as células são estimuladas pelos impulsos, o potencial elétrico da membrana celular é modificado drasticamente, de modo que, por sua vez, as células vizinhas estão excitadas e os impulsos elétricos se propagam. A membrana celular geralmente mantém um potencial negativo estável em estado de repouso (potencial de membrana em repouso). Quando o potencial da membrana é elevado acima de um potencial limiar, um aumento abrupto do potencial da membrana ocorrerá ("despolarização") e será seguido por um platô de potencial positivo, antes do potencial da membrana retornar

gradualmente ao nível de repouso ("repolarização"). Essa mudança no potencial da membrana é denominada potencial de ação (SHIH, 1994).

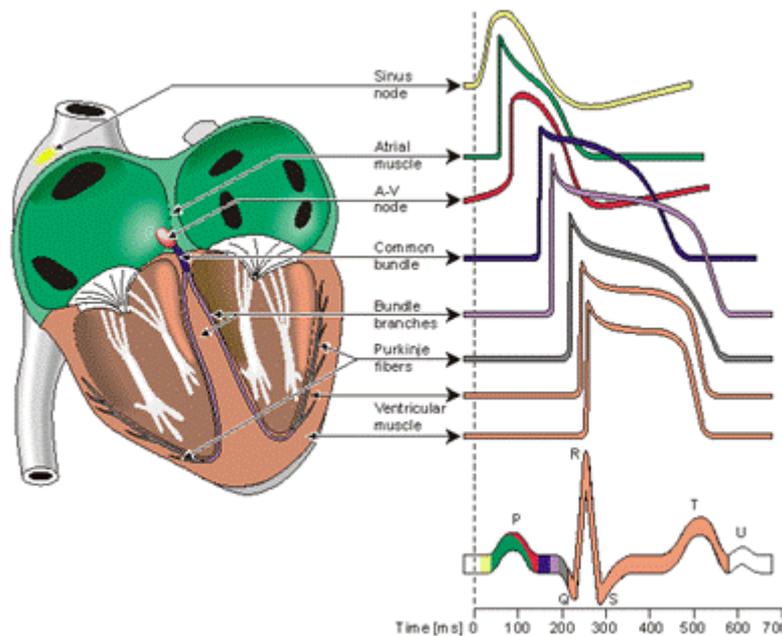


Figura 8 - Potenciais de ação de diferentes seguimentos do coração. Modificada de Antônio Paes de Carvalho, 1979.

O potencial de ação cardíaco é gerado pela atividade de diversos canais iônicos dependentes de voltagem, finamente orquestrados, permitindo fluxos de íon e resultando em variações do potencial de membrana. Ele é na verdade uma onda regenerativa de aumento da permeabilidade a diferentes íons. Estas variações transientes do potencial de membrana são mensagens elétricas que podem ser transmitidas a outras células e, no caso dos potenciais de ação no músculo cardíaco, a ordem transmitida é a contração sincronizada do miocárdio atrial e ventricular (HILLE, 1992).

O potencial de ação cardíaco consiste em 5 fases, iniciando-se na fase 0 que é o aumento ou a despolarização rápida, seguido pela fase 1 que consiste na repolarização rápida precoce, a fase 2 é o platô, a fase 3 é a repolarização rápida final seguida finalmente pela fase final à fase 4 que é o potencial de repouso da membrana. A despolarização refere-se à redução do grau de eletronegatividade em uma célula em repouso, enquanto a repolarização refere-se ao retorno ao potencial de repouso. A amplitude e a duração dos potenciais de ação de diferentes partes do

coração podem ser diferentes, devido às diferenças nos canais iônicos, tanto qualitativos como quantitativos (DARTSCH, 2011; TITIER, 2005).

No músculo cardíaco, o potencial de ação rápido é originado pela abertura de canais dos canais rápidos de sódio e de canais lentos de cálcio que também são referidos como canais de cálcio-sódio. Essa segunda população de canais difere dos canais de sódio rápidos por serem mais lentos para se abrir, e mais importante por continuarem abertos por vários décimos de segundo. Durante esse tempo, grande quantidade de íons cálcio e sódio penetram nas fibras miocárdicas por esses canais mantendo o prolongado período de despolarização, causando o platô do potencial de ação. Além disso, os íons cálcio, entrando durante a fase de platô, ativam o processo da contração muscular. Após o início do potencial de ação a permeabilidade da membrana celular miocárdica aos íons potássio diminui aproximadamente por cinco vezes, efeito que não ocorre nos músculos esqueléticos. Essa permeabilidade reduzida ao potássio pode ser o resultado do influxo excessivo de cálcio pelos canais de cálcio-sódio. Independentemente da causa, a redução da permeabilidade ao potássio diminui a saída dos íons potássio com carga positiva durante o platô do potencial de ação e assim impede o retorno rápido do potencial de ação para seu nível basal. Quando os canais de cálcio-sódio lentos se fecham, ao final de 0,2-0,3 segundo, e cessa o influxo de cálcio e sódio, a permeabilidade da membrana aos íons potássio aumenta rapidamente; essa perda rápida de potássio do interior da fibra provoca o retorno imediato do potencial de membrana da fibra em seu nível de repouso, encerrando assim o potencial de ação (GUYTON & HALL, 2011).

A manutenção do ciclo cardíaco deve-se à perfeita coordenação entre a despolarização e repolarização nas diversas camadas e regiões do músculo cardíaco. Tal coordenação está intimamente atrelada à heterogeneidade na duração dos potenciais de ação cardíacos entre as diversas regiões do coração. Fisiologicamente, potenciais de ação da região basal do coração de cães e de humanos possuem maior duração quando comparados aos potenciais de ação do epicárdico da região de ápice (SZENTADRASSY, 2005).

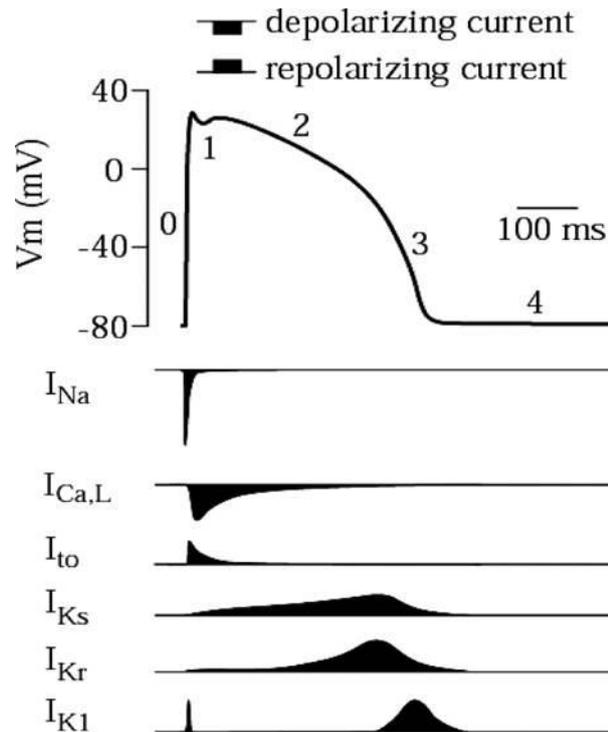


Figura 9 – Principais correntes iônicas e canais que geram as várias fases do potencial de ação na célula cardíaca. Fase 0: Ambas as forças, eletrostáticas e químicas, favorecem a entrada de Na<sup>+</sup> na célula pelos canais rápidos de Na<sup>+</sup> para gerar a despolarização. Fase 1: Ambas as forças, eletrostáticas e químicas, favorecem o efluxo de K<sup>+</sup> pelos canais *ito* gerando a repolarização parcial inicial. Fase 2: Durante o platô, o influxo efetivo de Ca<sup>++</sup> pelos canais de Ca<sup>++</sup> é balanceado pelo efluxo de K<sup>+</sup> pelos canais *iK*, *iK1* e *ito*. Fase 3: As forças químicas que favorecem o efluxo de K<sup>+</sup> através dos canais *iK*, *iK1* e *ito* predominam sobre as forças eletrostáticas que favorecem o influxo de K<sup>+</sup> pelos mesmos canais. Fase 4: As forças químicas que favorecem o efluxo de K<sup>+</sup> pelos canais *iK* e *iK1* excedem apenas ligeiramente as forças eletrostáticas que favorecem o influxo de K<sup>+</sup> pelos mesmos canais. Adaptado de BERNE, R. M, 2009.

### 1.5- Potenciais de ação e hipertrofia ventricular

Muitos estudos têm descrito um aumento no tempo de duração do potencial de ação (DPA) de cardiomiócitos ventriculares em diversos modelos de hipertensão arterial com hipertrofia cardíaca (ARONSON, 1980; MCINTOSH, 1998; MOMTAZ, 1996). A alteração da duração do potencial de ação causada durante o remodelamento elétrico ventricular leva a perda da heterogeneidade na DPA entre diversas regiões do miocárdio, heterogeneidade esta necessária para manutenção do ciclo cardíaco (SHIPSEY, 1997). Este remodelamento resulta, em conjunto com as outras modificações do tecido cardíaco, como fibrose, na maior incidência de

morte súbita em pacientes portadores de HAS e hipertrofia cardíaca (ARONSON, 1991; HART, 1994).

Inúmeros estudos têm examinado diversos índices de repolarização ventricular no ECG em pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda (HVE), bem como em hipertrofia ventricular de diferentes etiologias (YAP YG, et al., 1999; NAM G.B,1999). Quase todos os autores relatam aumento da dispersão do QT em pacientes com HVE com ampla superposição de valores em indivíduos normais (ICHKHAN K, 1997; GALINIER M, 1997). Alguns estudos relatam, inclusive, aumento na dispersão do QT em pacientes hipertensos comparados com controles sadios, independente da presença ou não de HVE (OZERKAN F, 1999). Diminuição da dispersão do QT após sucesso no tratamento anti-hipertensivo tem sido descrito (GONZALEZ-JUANATEY JR, 1998; KARPAROU EA, 1998).

Neste contexto, os iECA apresentam superioridade em relação a outros fármacos pois parecem atuar não somente na redução da pressão arterial, mas também exercem efeitos sobre os canais para potássio dependentes de voltagem, presentes nas membranas dos cardiomiócitos, responsáveis pela corrente de de potássio transiente de efluxo ( $I_{t0}$ ). O tratamento com iECA pode aumentar a densidade desta corrente repolarizante, que atua principalmente na fase 1 do potencial de ação, podendo restaurar a duração normal do potencial de ação, independentemente da normalização da pressão arterial (CERBAI, 2007).

O enalapril foi o primeiro iECA não-sulfidrílico oralmente ativo. Como os demais iECA, o enalapril causa uma diminuição da resistência vascular periférica sem alterar a frequência cardíaca (TOLDD PA, 1986). O enalapril é uma pró-droga (maleato de enalapril) que após a absorção, o enalapril oral é rapidamente e extensivamente hidrolisado a enalaprilato, um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina. As concentrações máximas plasmáticas do enalaprilato ocorrem 3 a 4 horas depois de uma dose oral de maleato de enalapril (SWANSON BN, 1984).

Estudo recente demonstrou que o tratamento com enalapril foi capaz de ampliar a densidade de  $I_{t0}$  em ratos hipertensos, mesmo no ventrículo direito, onde

não ocorre sobrecarga de pressão, sugerindo que os efeitos dos inibidores da ECA se dão de forma independente da redução da pressão arterial (RODRIGUES JR, 2016). Também foi demonstrado que a perfusão de cardiomiócitos com enalapril aumenta a corrente I<sub>to</sub> reduzindo assim a DPA. Entretanto, o enalapril depois de ingerido é rapidamente metabolizado no fígado em seu metabólito ativo, o enalaprilato. Deste modo, faz necessário investigar se os efeitos observados são causados também pelo enalaprilato.

O enalaprilato é um inibidor da enzima conversora de angII, que pode produzir efeitos terapêuticos sobre a hipertensão, hipertrofia ventricular e sob o remodelamento do miocárdio na clinica, mas o seu mecanismo preciso e suas vias de sinalização permanecem evasivas (YU, M, 2012).

Os efeitos do enalapril cronicamente e agudamente são descritos na literatura (KONSTAM MA, ET AL., 1992; SHARPE N, ET AL. 1988; BROSNAN, 1999; RODRIGUES JR, 2016), mas, o efeito agudo do enalaprilato sobre os potenciais de ação ventriculares são pouco relatados na literatura.

Sendo assim a hipótese do presente estudo é de que a perfusão com enalaprilato possa reduzir a duração do potencial de ação tanto em cardiomiócitos de ratos hipertensos quanto em cardiomiócitos de ratos não hipertensos.

## **2- Objetivos**

### 2.1- Objetivo principal

Investigar o efeito agudo do enalaprilato sobre a duração do potencial cardíaco de ratos hipertensos e não hipertensos.

### 2.2- Objetivos específicos:

- Comparar os níveis pressóricos de ratos hipertensos e não hipertensos;
- Avaliar a presença de hipertrofia cardíaca em ratos hipertensos e não hipertensos;
- Avaliar o efeito agudo do enalaprilato sobre a duração do potencial de ação a 30 e a 90% da repolarização em ratos hipertensos e não hipertensos;
- Avaliar os efeitos agudos do enalaprilato sobre a DPA nos ventrículos direito e esquerdo.

### **3- Materiais e Métodos**

#### **3.1- Animais**

Foram utilizados ratos Wistar-Kyoto (WKY) macho com massa corporal inicial entre 300 e 350 g (18-20 semanas de idade) e animais ratos SHR com 18-20 semanas de idade com massa corporal entre 300 e 350 g. Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno, forradas com maravalha esterilizada, com ração e água. Foram respeitados os preceitos do “Guia para o Uso de Cuidado de Animais de Laboratório” (Publicação do NIH N° 85-23, revisada em 1985, USA) e os protocolos foram submetidos à aprovação pela Comissão de Avaliação do Uso de Animais em Pesquisa da Instituição UFRJ (IBCCF 010).

#### **3.2- Desenho Experimental**

Neste estudo, foram utilizados ratos espontaneamente hipertensos (SHR) como modelo de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Como controles normotensos foram utilizados ratos Wistar-Kyoto (WKY).

Os animais, com dezoito semanas de nascimento, foram distribuídos em dois grupos experimentais:

- 1) grupo controle normotenso com ratos WKY (WKY, N = 10 ratos).
- 2) grupo hipertenso com animais SHR (SHR, N = 10 ratos).

#### **3.3- Medidas de pressão arterial**

A aferição da pressão arterial foi realizada após as dezoito semanas de nascimento dos animais SHR e Wistar-Kyoto (WKY) utilizando-se pletismografia de cauda. Os ratos foram acomodados em uma caixa acrílica vazada que permitia a sua imobilização e acesso à cauda para posicionamento dos dois dispositivos: um balonete de oclusão e um pletismógrafo (Insight v2. 11). O balonete de oclusão foi insuflado até uma pressão 10% maior do que a pressão sistólica (PS) e em seguida

lentamente desinsuflado para determinação pelo pletismógrafo das pressões arterial sistólica e diastólica (PD).

Três medições foram realizadas em cada animal e a média foi utilizada para cálculo da média e desvio padrão da pressão arterial sistólica e diastólica. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela fórmula  $PAM = PD + (PS - PD) / 3$ .

### **3.4- Estudos eletrofisiológicos**

Os animais sofreram eutanásia utilizando o método da guilhotina, sendo o coração rapidamente removido através de uma toracotomia mediana. Os corações foram mergulhados em solução Tyrode a temperatura ambiente, pesados para a realização do índice de hipertrofia cardíaca e posteriormente destinados ao estudo eletrofisiológico.

### **3.5- Registros de potencial de ação**

Os registros de potenciais de ação foram realizados por meio da técnica de empalamento intracelular com microeletrodo de vidro. Os corações foram retirados, lavados em solução *Tyrode* (em mM); NaCl 140; KCl 5,4; HEPES 10; MgCl<sub>2</sub> 1,8; glicose 11,0; CaCl<sub>2</sub> 2,0 e pH 7,4 (titulado com NaOH); e dissecados para obtenção de fatias das paredes livre dos ventrículos esquerdo e direito. Estes foram fixados com pequenos alfinetes de aço inoxidável à camada de Sylgard® no fundo de uma cuba de acrílico (volume de aprox. 8 mL), mantendo a superfície endocárdica para cima, e perfundidos continuamente com solução de *Tyrode* saturada com oxigênio (100% O<sub>2</sub>) e temperatura de 37 °C. O fluxo foi mantido constante em 5 ml/min por uma bomba peristáltica (Gilson MiniPuls 3).

Para o registro intracelular do potencial transmembrana, foram utilizados microeletrodos convencionais de vidro, com resistência de ponta entre 10 e 20 MΩ DC, produzidos pelo estiramento de capilares de vidro borossilicato de 1,2 mm de diâmetro em um estirador vertical (PP-83, Narishige). De cada capilar, produzia-se duas micropipetas, que eram preenchidas com solução de KCl 3 M, na qual se inseria um holder conectado ao estágio de entrada de um amplificador (eletrômetro *Electro 705*, World Precision Instruments). O eletrodo de referência era formado por

um fio de Ag/AgCl mergulhado diretamente no banho e conectado à entrada “terra” do pré-amplificador. Um manipulador mecânico (Narishige) permitia o deslocamento micrométrico do microeletrodo em aproximação à superfície do tecido isolado fixado no fundo da cuba, permitindo a inserção intracelular de sua ponta. Os potenciais de ação foram estimulados por pulsos retangulares de corrente, com duração de 0,5 a 3 ms e intensidade maior que o valor limiar determinado para cada músculo, aplicado através de um par de eletrodos de prata cloretada (Ag/AgCl) conectados a um estimulador (DS2, Digitimer). A frequência dos estímulos (0,5 Hz) foi controlada por um gerador de frequência (Digitimer D4030). O sinal obtido na saída do pré-amplificador foi digitalizado por um sistema de aquisição de dados (interface A/D DIGIDATA 1440A e programa Axoscope, Molecular Devices, USA), controlado por um microcomputador onde os sinais foram armazenados para posterior análise. Os tecidos cardíacos fatiados do ventrículo esquerdo e direito foram então registrados individualmente primeiro em um período basal, depois em um período de perfusão de 7 minutos em solução contendo 200 ng/mL de enalaprilato e posteriormente lavados por 7 minutos de perfusão com apenas solução. Foram medidos o potencial de repouso (PR), a amplitude do potencial de ação (APA), e a duração do potencial de ação aos níveis de 30% (DPA30) e 90% (DPA90) da repolarização máxima.

### **3.6-Análise estatística**

Todos os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.). O nível de significância foi estabelecido em  $P < 0,05$ . Utilizou-se análise de variância (one-way ANOVA), com pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações, das seguintes variáveis: para a análise dos parâmetros do potencial de ação. Utilizou-se o t-teste nas seguintes variáveis: peso corporal, peso do coração, HW/BW, HW/TL, pressão arterial. Para a análise dos parâmetros do potencial de ação entre os grupos WKY e SHR, foi utilizado two-way ANOVA, com pós-teste de Bonferroni.

## 4-Resultados

### 4.1 Pressão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica foi medida como forma de avaliar se os animais SHR desenvolveram hipertensão arterial e se os animais WKY normotenso Tabela 3.

**Tabela 3: Pressão arterial sistêmica**

	<b>WKY</b> (N= 10 Animais)	<b>SHR</b> (N= 10 Animais)	<b>P Valor</b>
<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>	148,1 ± 5,5	199,0 ± 7,6*	P<0.0001
<b>Pressão diastólica (mmHg)</b>	105,8 ± 4,5	155,2 ± 12,0*	P= 0,0009
<b>Pressão arterial média (mmHg)</b>	120,5 ± 4,5	173,6 ± 12,4*	P=0,0006

Resultados expressos em média ± E.P.M. \* P < 0,05 em relação aos grupos WKY. Análise estatística realizada por t- teste. SHR: ratos espontaneamente hipertensos, WKY: ratos Wistar Kyoto.

### 4.2- Pesos corporais

A tabela 4 mostra as médias do peso corporal dos animais pertencentes aos dois grupos experimentais (348 ± 10,5 g no grupo WKY, N = 10; 353,7 ± 12,7 g no grupo SHR, N = 10; foram estatisticamente equivalentes (P = 0,736).

### 4.3- Pesos dos corações

Após serem sacrificados, os animais tiveram seus corações removidos cirurgicamente e pesados antes da realização das técnicas de estudo aplicadas. Assim, o valor médio do peso do coração no grupo SHR ( $1500 \pm 60$  mg, N = 10 animais) não foi encontrado diferença estatística ( $P = 0,341$ ) do que o peso médio do grupo normotenso WKY ( $1420 \pm 50$  mg, N = 10 animais) Tabela 4.

**Tabela 4: Peso corporal e peso do coração.**

	WKY (N= 10 Animais)	SHR (N= 10 Animais)	P VALOR
<b>Peso corporal (g)</b>	$348,0 \pm 10,5$	$353,7 \pm 12,7$	$P = 0,7360$
<b>Peso do coração (mg)</b>	$1420 \pm 50$	$1500 \pm 60$	$P = 0,3414$

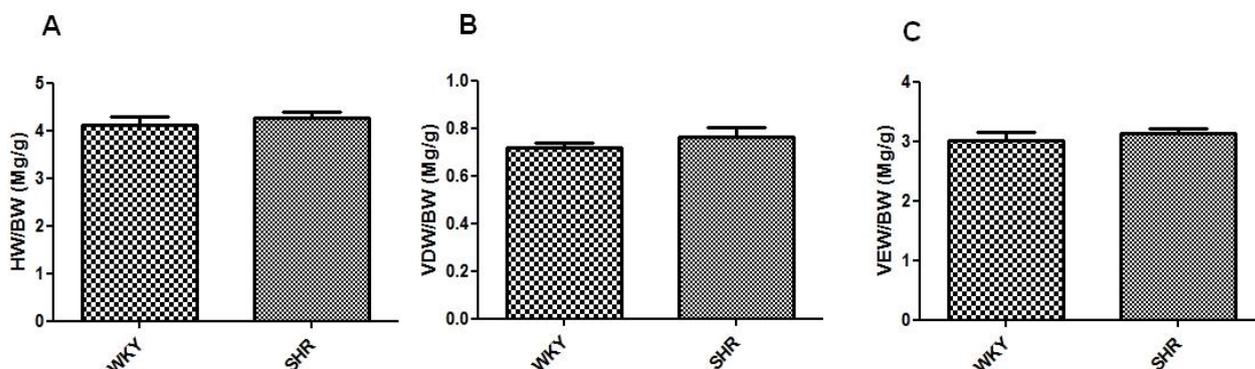
Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. \* $P < 0,05$  em relação aos grupos WKY. Análise estatística realizada por t- teste. SHR: ratos espontaneamente hipertensos, WKY: ratos Wistar Kyoto.

### 4.4- Índices de hipertrofia cardíaca

#### 4.4.1- Razão peso do coração / peso corporal

Esta razão é amplamente utilizada como indicativo de hipertrofia cardíaca em modelo de ratos hipertensos. O grupo SHR ( $4,2 \pm 0,1$  mg/g, N = 10 animais) não apresentou a relação entre o peso do coração e o peso corporal (HW/BW) aumentada ( $P = 0,511$ ) quando comparado com os ratos normotensos do grupo WKY ( $4,17 \pm 0,1$  mg/g, N = 10 animais). O grupo SHR ( $0,7 \pm 0,0$  mg/g, N = 10 animais) também não apresentou a relação aumentada, entre o peso do ventrículo direito e o peso corporal (VDW/BW) ( $P = 0,341$ ) ao ser comparado com o grupo normotenso WKY ( $0,7 \pm 0,0$  mg/g, N = 10 animais), a relação entre o peso do ventrículo esquerdo e o peso corporal não estava aumentada nos animais SHR ( $3,131 \pm 0,0$  mg/g, N = 10 animais) com parando com animais WKY ( $3,018 \pm 0,1$  mg/g, N = 10 animais) ( $P = 0,453$ ), sugerindo que os ratos do grupo SHR não

apresentam hipertrofia cardíaca quando comparados com os do grupo WKY. Estes resultados estão expostos na Figura 10.



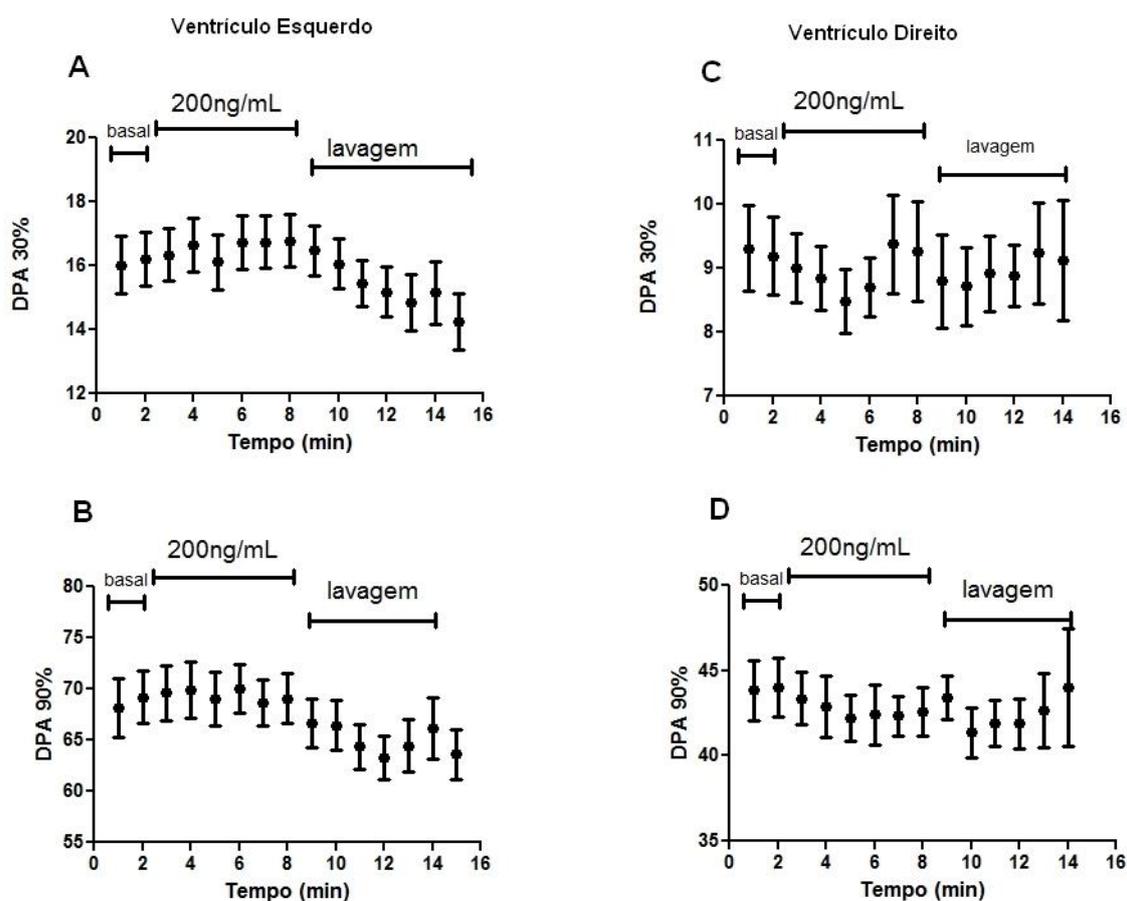
**Figura 10 – Razões indicativas de hipertrofia cardíaca.**

Em A, HW/BW é a razão entre o peso do coração (mg) e o peso corporal (g), em B VDW/BW é a razão entre o peso do ventrículo direito (mg) e o peso corporal(g), em C VEW/BW é a relação entre o peso do ventrículo esquerdo mais o peso do septo (mg) e peso corporal (g). Análise estatística realizada por t- teste. SHR: ratos espontaneamente hipertensos, WKY: ratos Wistar Kyoto.

#### 4.5- Efeitos do enalaprilato

Foi avaliado o efeito do enalaprilato sobre o potencial de ação com os controles normotensos ratos Wistar-Kyoto (WKY).

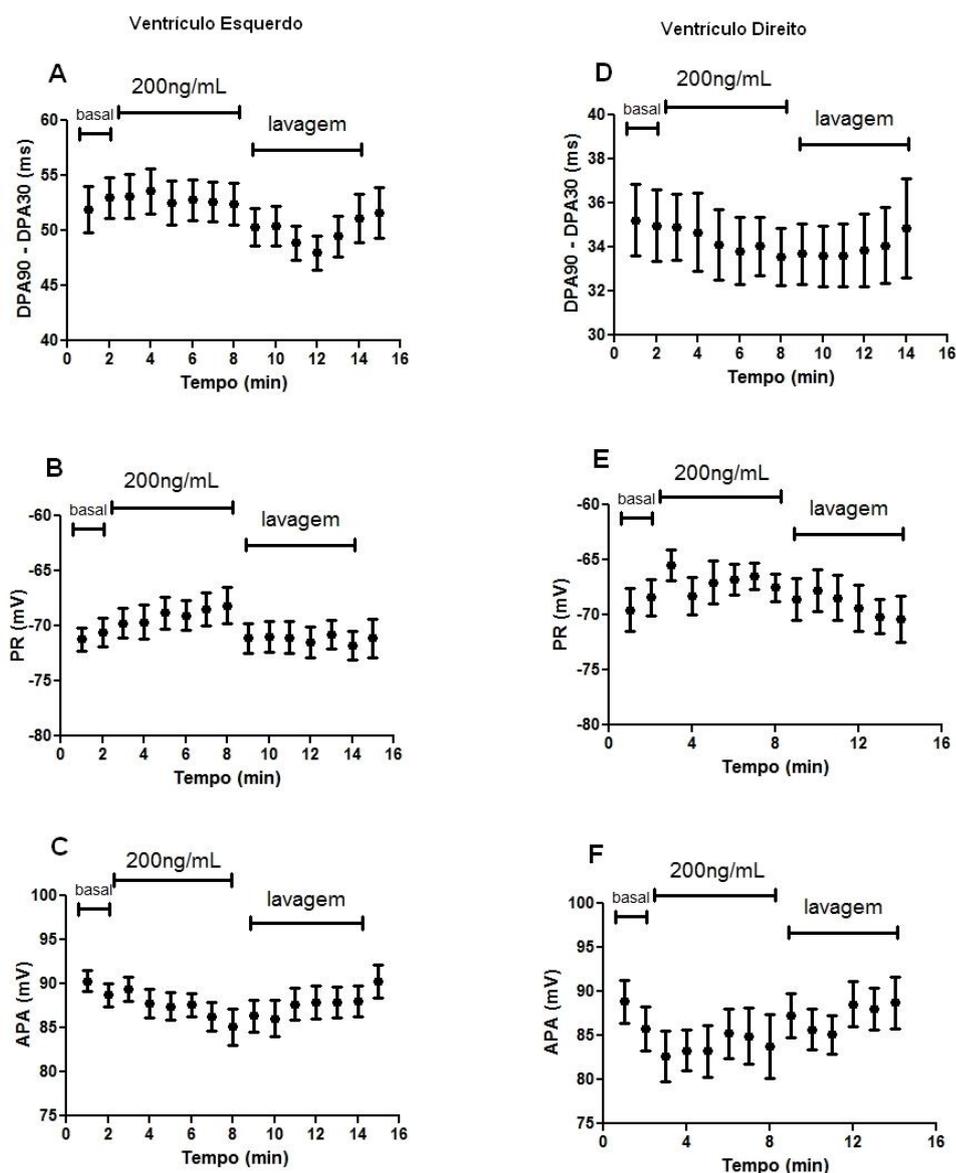
A perfusão do enalaprilato na concentração de 200 ng/mL diretamente sobre a amostra de endocárdio no período de perfusão durante o registro do potencial de ação, não alterou a DPA 30, a DPA 90, não sendo observada uma diferença estatística entre o período basal e o de perfusão e o período de perfusão com o de lavagem na DPA 30 e DPA90 do potencial de ação no endocárdio do ventrículo esquerdo e direito destes animais Figura 11.



**Figura 11-Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização dos animais WKY na camada endocárdica.**

Em A, o gráfico da duração dos potenciais de ação a 30 por cento da repolarização do ventrículo esquerdo para o grupo WKY (N = 29 células). Em B, o gráfico da duração dos potenciais de ação a 90 por cento da repolarização do ventrículo esquerdo para o grupo WKY (N = 29 células). Em C, o gráfico da duração dos potenciais de ação 30 por cento da repolarização do ventrículo direito para o grupo WKY (N = 15 células). Em D, o gráfico da duração dos potenciais de ação 90 por cento da repolarização do ventrículo direito para o grupo WKY (N = 15 células). Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. A análise estatística foi realizada com one-way ANOVA para medidas repetidas e pós-teste de Bonferroni. \*P < 0,05.

Não foi observada também, diferença estatística entre os três períodos do protocolo experimental (basal, perfusão e de lavagem) dos animais WKY nos valores médios do potencial de repouso, amplitude do potencial de ação da região endocárdica do ventrículo esquerdo e direito e a triangulação. Os valores médios de PR, APA e Triangulação da região endocárdica estão graficamente representados na Figura 12.

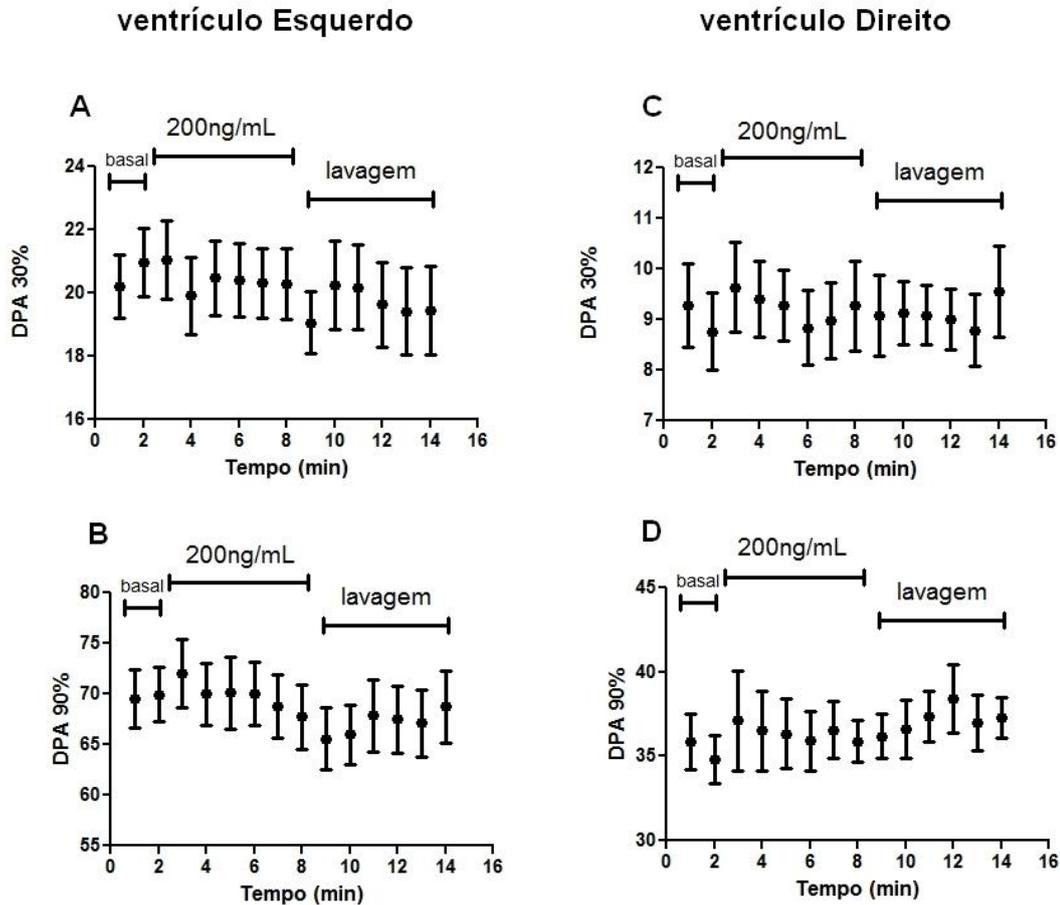


**Figura 12- Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) dos animais WKY na camada endocárdica.**

Em A, Triangulação do ventrículo esquerdo. Em B, Potencial de repouso (PR) do ventrículo esquerdo. Em C, a amplitude do potencial de ação (APA) do ventrículo esquerdo. Em D, Triangulação do ventrículo direito. Em E, Potencial de repouso (PR) do ventrículo direito. Em F, a amplitude do potencial de ação (APA) do ventrículo direito. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. \*P < 0,05 em relação ao basal. Análise estatística realizada por one-way ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Bonferroni.

A perfusão do enalaprilato na concentração de 200 ng/mL diretamente sobre a amostra de endocárdio no período de perfusão durante o registro do potencial de ação, não alterou a DPA 30. A DPA 90, também não foi alterada pela perfusão do

fármaco no endocárdio dos ventrículos dos animais SHR. Mas pode se observar uma tendência para a redução da DPA 90 Figura 13.

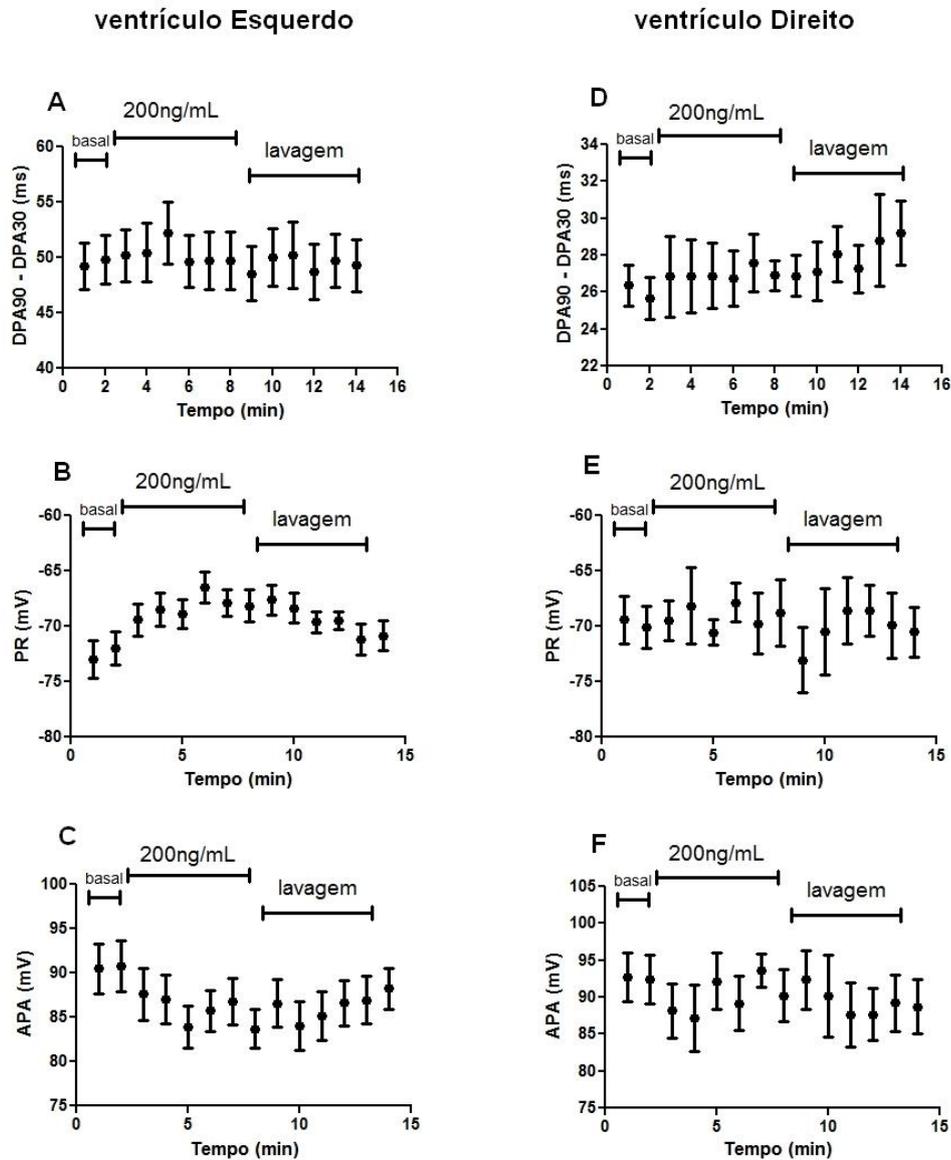


**Figura 13-Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização dos animais SHR na camada endocárdica.**

Em A, o gráfico da duração dos potenciais de ação a 30 por cento da repolarização do ventrículo esquerdo para o grupo SHR (N = 18 células). Em B, o gráfico da duração dos potenciais de ação a 90 por cento da repolarização do ventrículo esquerdo para o grupo SHR (N = 18 células). Em C, o gráfico da duração dos potenciais de ação 30 por cento da repolarização do ventrículo direito para o grupo SHR (N = 8 células). Em D, o gráfico da duração dos potenciais de ação 90 por cento da repolarização do ventrículo direito para o grupo SHR (N = 8 células). Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. A análise estatística foi realizada com one-way ANOVA para medidas repetidas e pós-teste de Bonferroni. \*P < 0,05.

Nossos resultados mostram que no endocárdio, não ha diferença estatística entre os valores de PR no grupo SHR , assim como o PR, a APA não foi reduzida pela perfusão do fármaco no tecido, não sendo observada diferença estatística entre

os Períodos do protocolo (basal, Perfusão e Lavagem). Os valores médios de PR, APA e a Triangulação estão discriminados na Figura 14.

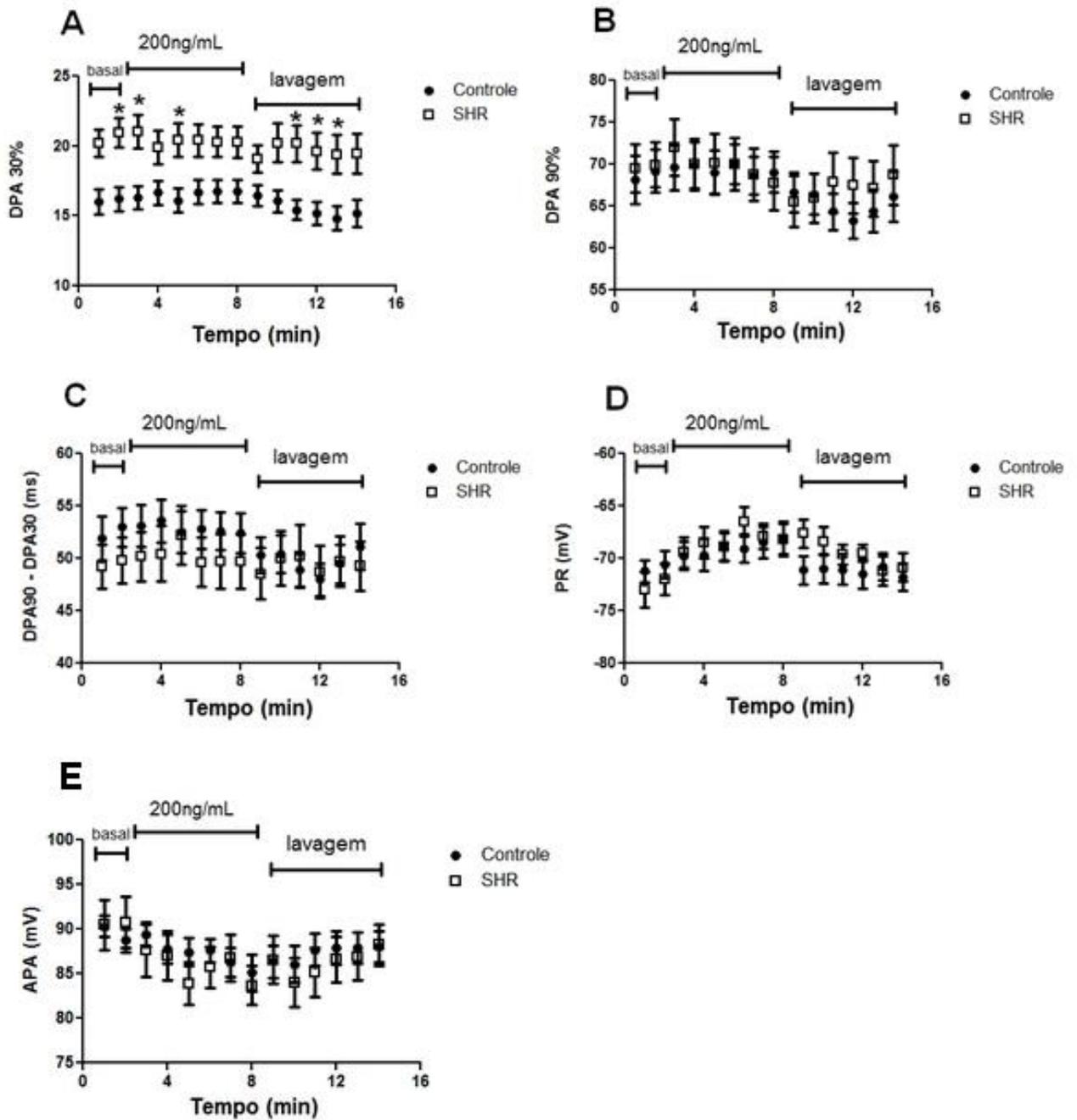


**Figura 14- Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) dos animais SHR na camada endocárdica.**

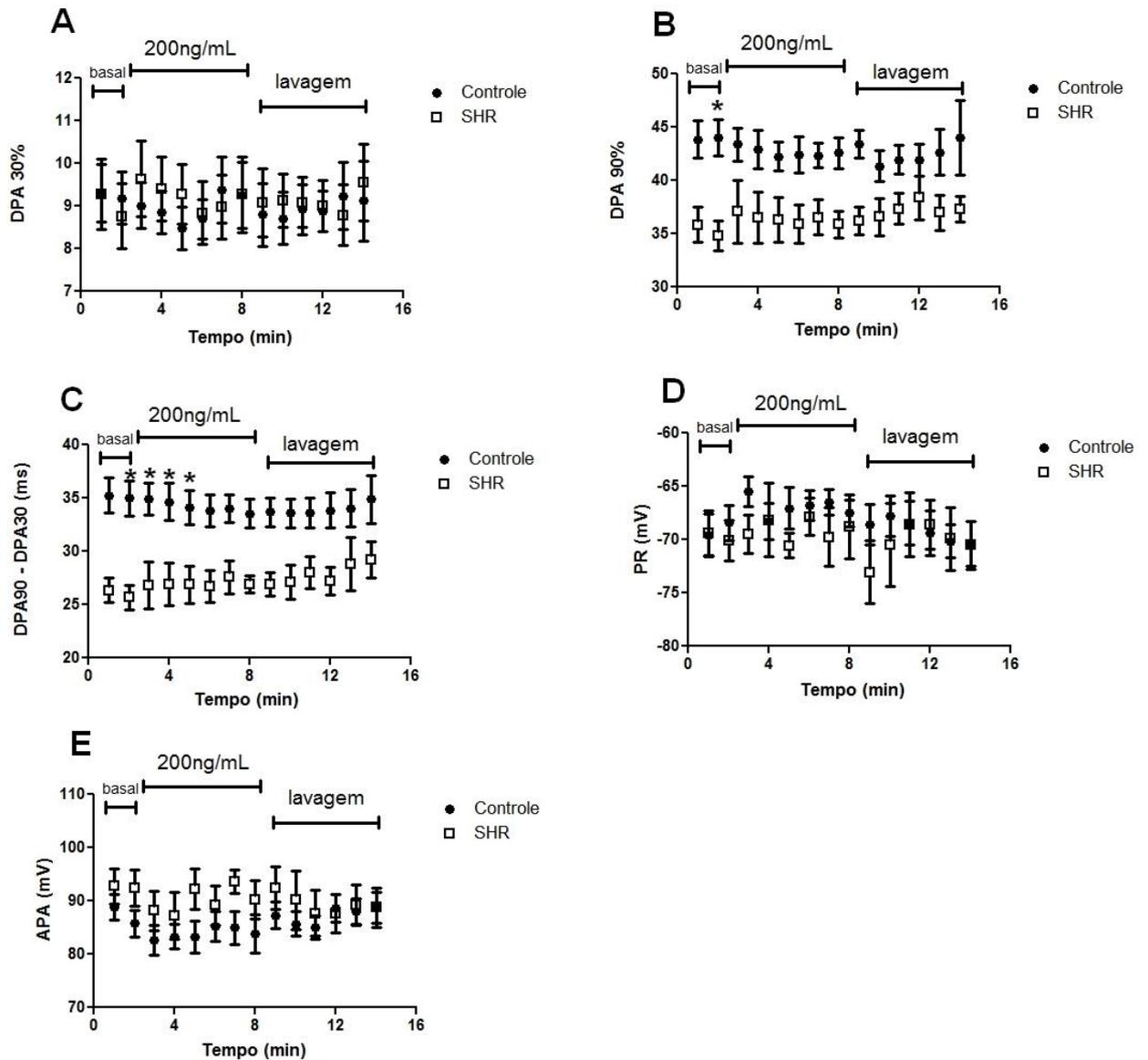
Em A, Triangulação do ventrículo esquerdo. Em B, Potencial de repouso (PR) do ventrículo esquerdo. Em C, a amplitude do potencial de ação (APA) do ventrículo esquerdo. Em D, Triangulação do ventrículo direito. Em E, Potencial de repouso (PR) do ventrículo direito. Em F, a amplitude do potencial de ação (APA) do ventrículo direito. Todos os resultados do grupo SHR. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. \*P < 0,05 em relação ao basal. Análise estatística realizada por two-way ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações.

Com o objetivo de avaliar um possível efeito direto do enalaprilato sobre o potencial de ação, foi realizada perfusão do fármaco na concentração de 200 ng/mL diretamente sobre amostra de endocárdio do ventrículo esquerdo e direito de ratos espontaneamente hipertensos durante o registro de potenciais de ação e de animais controles normotensos ratos Wistar-Kyoto (WKY). Comparando os dois grupos pode-se observar que ocorreu uma redução ( $P < 0,05$ ) na DPA30, durante um minuto de perfusão com enalapril em relação ao período perfusão dos animais WKY. A lavagem do fármaco levou à restituição da DPA 30. Não foi observada diferença estatística entre os grupos para a duração do potencial a 90% DPA 90, para a Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a amplitude do potencial de ação (APA) do ventrículo esquerdo representados na Figura 15.

Foram avaliados os mesmos parâmetros no ventrículo direito onde comparando os grupos experimentais não foi observada diferença estatística entre os grupos para a duração do potencial a 30% DPA 30, Potencial de repouso (PR) e a amplitude do potencial de ação (APA) do ventrículo direito, a duração do potencial a 90% DPA 90 também não foi estatisticamente diferente, entretanto, é possível observar que a DPA 90 é maior no grupo controle, Foi observada uma diferença estatística na triangulação nos primeiros minutos de perfusão com o enalaprilato no ventrículo direito Figura 16.



**Figura 15- Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização, Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) do endocárdio do VE.** Potencial de repouso (PR), amplitude do potencial de ação (APA) e duração do potencial de ação a 30 (DPA30), 90 (DPA90), por cento da repolarização. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. \*P < 0,05 em relação ao grupo WKY. Análise estatística realizada por one-way ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações.



**Figura 16- Duração do potencial de ação a 30 e 90 por cento da repolarização, Triangulação, Potencial de repouso (PR) e a Amplitude do potencial de ação (APA) do endocárdio do VD.**

Potencial de repouso (PR), amplitude do potencial de ação (APA) e duração do potencial de ação a 30 (DPA30), 90 (DPA90), por cento da repolarização. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. \*P < 0,05 em relação ao grupo WKY. Análise estatística realizada por one-way ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações.

## 5. Discussão

Neste trabalho foi utilizado um modelo animal de hipertensão, na literatura estão descritos diversos modelos de hipertensão arterial em animais, como o modelo onde uma cepa de rato desenvolveu sensibilidade a uma dieta hiper-sódica (DAHL, 1963); o modelo de hipertensão arterial espontânea em ratos (SHR) (OKAMOTO, 1963); o modelo de hipertensão neurogênica, por lesão do núcleo do trato solitário ou deafferentação dos barorreceptores aórticos, que em ratos ocasiona uma hipertensão súbita e severa, que leva o animal à morte por edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca (DOBA, 1973).

Dentre os diversos modelos experimentais para HAS, o que mais se assemelha a hipertensão arterial essencial humana é o de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Este é um modelo de cruzamentos fenotípicos seletivos, ou seja, há o cruzamento animais com as características fenotípicas desejadas, neste caso, elevados níveis de pressão arterial sistêmica (FROHLICH, 1986). A sua importância tem sido creditada à similaridade da sua fisiopatogenia com a hipertensão essencial humana, mesmo sabendo-se que as formas de hipertensão encontradas, neste modelo e no homem, dificilmente são expressões idênticas de uma doença hipertensiva determinada geneticamente. Também, por ser um modelo poligênico, multifatorial que recebe influências ambientais (FROHLICH, 1986; LERMAN, 2005).

Tanto no modelo SHR tanto quanto no homem podem se observar um aumento da resistência periférica total, ligado à constrição arteriolar, aumentando os níveis pressóricos e acarretando importantes alterações da arquitetura vascular, com hipertrofia do músculo liso, e ventricular por meio de hipertrofia e remodelamento cardíaco (FROHLICH, 1986).

Foram utilizados neste estudo também, como controles normotensos, ratos Wistar-Kyoto (WKY), pois estes animais são originários da mesma cepa que gerou os animais SHR, com a diferença de não apresentarem alterações da pressão arterial (FAZAN-JR, 2001).

No presente estudo, foi estudado o índice de hipertrofia, que é a razão do peso do coração pelo peso corporal. Embora esses índices não forneçam uma definição completa da hipertrofia cardíaca no que se refere a alterações de ultraestrutura, são indicativos de alterações no volume ou massa total que o coração ocupa no corpo como um todo. São amplamente utilizados como sugestivos de hipertrofia e remodelamento, já que há correlação entre o aumento na massa relativa do coração com o aumento na área de seção transversal do cardiomiócitos ventricular (indicativo de hipertrofia celular) e com o aumento na fração de colágeno ventricular (indicativo de fibrose tecidual), ambos marcadores importantes de remodelamento cardíaco (Camilion de Hurtado, 2002; COHN JN, 2000). No entanto não foi observada diferença nos índices de hipertrofia cardíaca dos animais SHR em relação aos animais controles WKY.

Estudos prévios relataram o aumento na relação HW/BW em diferentes modelos de hipertrofia ventricular, como o rato espontaneamente hipertenso (BALDO, 2011; CERBAI, 2000; GOLTZ, 2007; VAN EICKELS, 2005; YOKOSHIKI, 1997). Assim seria possível inferir que os corações dos animais SHR (hipertensos) não estariam hipertrofiados. A não ocorrência desta hipertrofia pode se dar pela idade dos animais no momento da realização do protocolo experimental (18 semanas). Já está descrito na literatura que os animais SHR começam a apresentar um aumento da pressão arterial espontaneamente, a partir de 5 semanas de nascimento, e por volta da 7ª e a 15ª de vida já são classificados como hipertensos, atingindo o platô entre a 20ª e a 28ª semana, sugerindo assim que nossos animais se encontram no processo de transição não sendo possível detectar a hipertrofia por este índice (FAZAN-JR, 2001). É possível, contudo, que neste momento já exista uma hipertrofia tecidual, com alterações como deposição de colágeno intersticial, aumento no diâmetro dos cardiomiócitos e remodelamento iônico, alterações que só poderiam ser avaliadas com técnicas mais rebuscadas de histologia e eletrofisiologia.

Outro parâmetro avaliado neste estudo foi a Pressão Arterial Sistêmica, nossos resultados indicam que a pressão sistólica é maior nos animais SHR em comparação com os animais WKY, fato que também já foi demonstrado na literatura,

(Rodrigues JR, 2016; Rodrigues JR, 2011). A aferição da pressão arterial foi realizada utilizando-se pletismografia de cauda, uma técnica onde é necessário que os animais sejam previamente submetidos ao procedimento por uma semana visando adaptação à técnica, mas, por indisponibilidade do aparelho não foi possível realizar esta adaptação em nosso protocolo, assim, em situação de estresse os níveis pressóricos dos animais poderiam ser um pouco elevados.

Ao avaliarmos a perfusão do enalaprilato agudamente, verificamos que o mesmo não modifica a duração do potencial de ação no ventrículo esquerdo e direito dos animais WKY e SHR. Todavia, já foi descrito que o enalapril (pró-droga do enalaprilato) reduz o potencial de ação cardíaco do epicárdico do ventrículo esquerdo, agudamente de animais SHR através de um aumento na corrente de  $I_{to}$ . Rodrigues e colaboradores avaliaram o efeito agudo da perfusão de 100 ng/mL (valor aproximado da concentração plasmática atingida pela administração oral) de enalapril durante o registro de potencial de ação no endocárdio do ventrículo esquerdo de ratos SHR e observou uma redução na duração do potencial de ação após quatro minutos de perfusão, efeito reversível após seis minutos de lavagem com solução Tyrode (RODRIGUES JR, 2011). Entretanto, no presente estudo, a perfusão com o enalaprilato não levou a esta redução, o que poderia sugerir que somente o enalapril tenha um efeito direto sobre a corrente de  $I_{to}$  e na duração do potencial de ação cardíaco. Entretanto, Enzhão Liu e colaboradores estabeleceram um modelo canino de taquicardia atrial de duas semanas que leva a redução da densidade de  $I_{to}$  e  $I_{CaL}$  e verificaram que o tratamento com enalapril foi capaz de aumentar a densidade de  $I_{to}$  e a expressão de sua subunidade Kv4.3, mas o enalapril não pode prevenir as alterações na duração do potencial de ação (DPA) e de  $I_{CaL}$  em miócitos atriais (LIU E, 2011).

Ao investigarmos os valores médios do potencial de repouso, amplitude do potencial de ação da região endocárdica nos ventrículos esquerdo e direito e os valores da triangulação, não observamos diferentes valores para os mesmos nos períodos de nosso protocolo experimental, sendo assim a perfusão com o enalaprilato não foi capaz de PR, APA e Triangulação nos grupos experimentais em ambos os ventrículos. No entanto, Liu Bo, e colaboradores demonstraram que o

enalapril é capaz de causar um aumento nos valores médios de potencial de ação em sua amplitude nos músculos papilares de corações de porcos (LIU BO, 1997).

Ao compararmos os animais SHR com WKY verificamos que na DPA 30 dos animais WKY no ventrículo esquerdo é menor do que a duração do potencial de ação cardíaco dos animais SHR no período basal, muitos autores relatam o aumento da duração do potencial de ação em casos de hipertrofia cardíaca (ICHKHAN K, 1997; GALINIER M, 1997). Alguns estudos relatam, inclusive, o aumento na duração do potencial de ação na hipertensão, independente da presença ou não de hipertrofia ventricular esquerda (OZERKAN F, 1999). No entanto a perfusão do fármaco parece igualar a duração do potencial de ação dos animais SHR e WKY. Ao realizar a lavagem do fármaco esta diferença volta a ser evidente, ou seja, os potenciais de ação dos animais SHR voltam a possuir uma duração maior que os animais WKY. Rodrigues Jr e colaboradores avaliaram o tratamento crônico de enalapril e demonstraram em ratos SHR uma maior densidade de  $I_{to}$  no ventrículo direito em comparação ao ventrículo esquerdo, entretanto em nosso estudo não foi evidenciada diferença entre a duração do potencial de ação comparando-se os ventrículos direito e esquerdo tanto nos animais controle normotenso quanto nos hipertensos.

A DPA 90 comparando os grupos SHR e WKY não foi estatisticamente diferente, isso pode contribuir para a interpretação de que os animais SHR deste estudo se encontram em um estágio de transição, pois, já está bem descrito que ratos SHR hipertrofiados apresentam uma diminuição na corrente de  $I_{to}$  com consequente aumento da duração do potencial de ação (RODRIGUES JR, 2011). É possível que no presente estudo os animais SHR apresentem hipertrofia intermediário, o suficiente para ter alterações na DPA 30, como observado no ventrículo esquerdo, mas não apresentando as alterações clássicas definitivas.

Curiosamente, ao comparamos o ventrículo direito de nossos grupos experimentais SHR e WKY, encontramos uma situação contrária do que observamos no ventrículo esquerdo, ou seja, não ocorreu diferença estatística na ADP 30, assim com na ADP 90. No entanto é observado que a duração do potencial de ação basal dos animais WKY é maior que a dos SHR, sugerindo que esses animais possuem

uma diminuição da corrente de  $I_{to}$  no ventrículo esquerdo. No entanto Rodrigues e colaboradores encontraram no ventrículo direito uma corrente de  $I_{to}$  mais larga nos animais SHR do que no ventrículo esquerdo desses animais no tratamento crônico com enalapril, esta diferença entre o ventrículo esquerdo e direito tem sido associada à uma distribuição heterogênea da expressão das subunidades do canal  $I_{to}$  no ventrículo direito e ventrículo esquerdo, (MOLINA ET AL.2016 DI DIEGO ET AL., 1996).

## 6. Conclusão

- a) Os ratos SHR apresentam níveis pressóricos superiores em relação aos animais WKY.
- b) Os animais SHR não apresentaram níveis de Hipertrofia pelo índice HW/BW quando comparados aos ratos normotensos.
- c) A perfusão do enalaprilato agudamente não é capaz de alterar a duração do potencial de ação a 30 e a 90% da repolarização nos ventrículos esquerdo e direito em ratos hipertensos e não hipertensos;

;

## 7. Referências bibliográficas

AKAZAWA, H e KOMURO, I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. **Circ Res**, 92 (10), 1079-1088. 2003.

ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **JAMA**, 288 (23), 2981-2997. 2002.

ANTZELEVITCH, C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 293 (4), H2024-2038. 2007.

ANVERSA P. LERI A. KAJSTURA J, et al. Myocyte growth and cardiac 2002.

APPEL LJ, MOORE TJ, OBARZANEK E, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. Dash Collaborative Research Group. **N Eng J Med** 1997; 336(16):117-124; 1997.

ARONSON, R.S. Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. **Circ Res**, 47 (3), 443-454. 1980.

ARONSON, R.S. Mechanisms of Arrhythmias in Ventricular Hypertrophy. **J Cardiovasc Electrophysiol**, 2 249-261. 1991.

BALDO, M.P., ZANIQUELI, D., FORECHI, L., MACHADO, R.C., RODRIGUES, S.L. e MILL, J.G. Effects of spironolactone in spontaneously hypertensive adult rats subjected to high salt intake. **Clinics (Sao Paulo)**, 66 (3), 477-482. 2011.

BERNE, R. M., LEVY, M. N., KOEPPEN, B. M. & STANTON, B. A. *Fisiologia* (\*), 6ª ed., Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, RJ.2009.

BORGES, H.P.; et al. Associação entre hipertensão arterial e excesso de peso em adultos, Belém, Pará, 2005. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.91, n.2, p.110-18, 2008. Disponível: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2008001400007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2008001400007&script=sci_arttext) Acesso: 02 de julho de 2017.

BRANDÃO AA, POZZAN R, Freitas EV, POZZAN R, MAGALHÃES MEC, BRANDÃO AP. Blood pressure and overweight in adolescence and their association with insulin resistance and metabolic syndrome. **J Hypertens** 2004; 22(Suppl 1):111S; 2004.

BROSNAN, M.J., DEVLIN, A.M., CLARK, J.S., MULLINS, J.J. e DOMINICZAK, A.F. Different effects of antihypertensive agents on cardiac and vascular hypertrophy in the transgenic rat line TGR(mRen2)27. **Am J Hypertens**, 12 (7), 724-731. 1999.

CARVALHO MS, COELI CM, CHOR D, PINHEIROS RS, FONSECA MJ, SÁ CARVALHO LC. The challenge of cardiovascular diseases and diabetes to public health: a study based on qualitative systemic approach. **PLOS ONE**. 2015;10:e0132216; 2015.

CERBAI, E., CRUCITTI, A., SARTIANI, L., DE PAOLI, P., PINO, R., RODRIGUES, M.L., GENSINI, G. e MUGELLI, A. Long-term treatment of spontaneously hypertensive rats with losartan and electrophysiological remodeling of cardiac myocytes. **Cardiovasc Res**, 45 (2), 388-396. 2000.

CESSARINO CB, CIPULLO JP, MARTIN JFV *et al.* Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. **Arq Bras Card** 2008; 91(1):31-35; 2008.

CHENG A, FRISHMAN WH. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretic and calcium channel blockers. **J Clin Pharmacol** 38: 477-91, 1998.

CHEUNG BM, CHEUNG GT, LAUDER IJ, LAU CP, KUMANA CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. **J Hum Hypertens** 2006; 20: 37–43; 2006.

CHIAN, C.E., WANG, T.D., LI, Y.H., LIN, T.H., CHIEN, K.L., YEH, H.I., SHYU, K.G., TSAI, W.C., CHAO, T.H., HWANG, J.J., CHIANG, F.T. e CHEN, J.H. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. **J Formos Med Assoc**, 109 (10), 740-773. 2010.

CHOR D, PINHO RIBEIRO AL, SÁ CARVALHO M, DUCAN BB, ANDRADE LOTUFO P, ARÁUJO NOBRE A, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS ONE**.2015;10:e0127382.4; 2015.

DAHL, L.K., HEINE, M. e TASSINARI, L. Effects of Chronic Excess Salt Ingestion. Role of Genetic Factors in Both Doca-Salt and Renal Hypertension. **J Exp Med**, 118 605-617. 1963.

DAHOF B, DEVEREUX R; KJELDSSEN S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention or endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. **Lancet** 2002; 359: 995–1003; 2002.

DARTSCH, T., FISCHER, R., GAPELYUK, A., WEIERGRAEBER, M., LADAGE, D., SCHNEIDER, T., SCHIRDEWAN, A., REUTER, H., MUELLER-EHMSEN, J. E ZOBEL, C. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. **Int J Cardiol**, 2011.

DE CREE J, VAN NUETEN L, GEUKENS H, VERHAEGEN H. Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12(4): 159–163; 1992.

DI DIEGO JM, SUN ZQ, ANTZELEVITCH C (1996) I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 271:H548–H561;1996.

DOBA, N. e Reis, D.J. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. **Circ Res**, 32 (5), 584-593. 1973.

FÁBRI TF. Exercício físico e pressão arterial. **Rev Educ Física** 2000.

FAZAN-JR, R., SILVA, V.J.D.D. E SALGADO, H.C. Modelos de hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, 8 19-29. 2001.

FROHLICH, E.D. Is the spontaneously hypertensive rat a model for human hypertension? **J Hypertens Suppl**, 4 (3), S15-19. 1986.

GALINIER M, BALANESCU S, FOURCADE J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. **Eur Heart J** 1997;18:1484; 18:1484-491;1997.

GARCIA, José Antônio Dias; INCERPI, Erika Kristina. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrófico do óxido nítrico. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 90, n. 6, p. 443-450, June 2008 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2008000600010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000600010&lng=en&nrm=iso)>. access on 13 Sept. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008000600010>.

GAVRAS I, GAVRAS H. The reninangiotensin system in hypertensive cardiac disease. In: Ulfendahl HR, Aurell M (eds.), Renin-Angiotensin. A Centenary Symposium of the discovery of the renin-angiotensin system. **Portland Press Ltd.**, London, pp. 265-72, 1998.

GIATRA I, LAU J, LEVEY AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. **Ann Intern Med** 1997; 127: 337–345; 1997.

GOLTZ, D., SCHULTZ, J.H., STUCKE, C., WAGNER, M., BASSALAY, P., SCHWOERER, A.P., EHMKE, H. E VOLK, T. Diminished Kv4.2/3 but not KChIP2 levels reduce the cardiac transient outward K<sup>+</sup> current in spontaneously hypertensive rats. **Cardiovasc Res**, 74 (1), 85-95. 2007.

GONZALEZ-JUANATEY JR, GARCIA-ACUNA JM, POSE A, et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. **Am J Cardiol** 1998;81:170; 81:170-74; 1998.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2011.

Hart, G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. **Cardiovasc Res**, 28 (7), 933-946. 1994.

HE FJ, MACGREGOR GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. **J Human Hypertens** 2009; 23:363-384.

HE J, WHELTON PK. Epidemiology and prevention of hypertension. **Med Clin North Am** 1997; 1077-97; 1997.

HILLE, B. Ion channels of excitable membranes. Segunda edição. 82-84. **Sinauer associates INC** - Sunderland, Massachusetts.1992.

HURTADO C, M.C., PORTIANSY, E.L., PEREZ, N.G., REBOLLEDO, O.R. e Cingolani, H.E. Regression of cardiomyocyte hypertrophy in SHR following chronic inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. **Cardiovasc Res**, 53 (4), 862-868. 2002.

ICKKHAN K, MOLNAR J, SOMBERG J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. **Am J Cardiol** 1997;79:508-11; 1997.

JALIL, J.E., JANICKI, J.S., PICK, R. E WEBER, K.T. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension. Response to captopril. **Am J Hypertens**, 4 (1 Pt 1), 51-55. 1991

KANNEL, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. **JAMA**, 275 (20), 1571-1576. 1996.

KARPAROU EA, VYSSOULIS GP, PSICHOGIOS A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. **Am Heart J** 1998;136:765-68; 1998.

KNOLL, R., IACCARINO, G., TARONE, G., HILFIKER-KLEINER, D., BAUERSACHS, J., LEITE-MOREIRA, A.F., SUGDEN, P.H. E BALLIGAND, J.L. Towards a re-definition of 'cardiac hypertrophy' through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group 'Myocardial Function' of the ESC. **Eur J Heart Fail**, 13 (8), 811-819. 2011.

KOHLMANN JR, O.; GUS, M.; RIBEIRO, A. B.; VIANNA, D.; COELHO, E. B.; BARBOSA, E.; ALMEIDA, F. A.; FEITOSA, G.; MORENO, H.; GUIMAR?ES, J. I.; RIBEIRO, J. P.; RAMIREZ, J. A. F.; MARTINS, J. F. V.; SANTOS, R. A. S. dos. Tratamento medicamentoso. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, p. 29–43, set. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010128002010000500008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002010000500008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 29 jun. 2017.

KONES, R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. **Drug Des Devel Ther**, 5 325-380. 2011.

KONSTAM MA, KRONENBERG MW, ROUSSEAU MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD investigators. *Circulation* 1992;86:431; 86:431; 1992.

KONSTAM, M. A.; ABOUD, F. M. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). **Circulation**, v. 135, n. 8, p. 717–719, 2017.

LERMAN, L.O., CHADE, A.R., SICA, V. E NAPOLI, C. Animal models of hypertension: an overview. **J Lab Clin Med**, 146 (3), 160-173. 2005.

LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. **N Engl J Med** 1993; 329: 1456–1462; 1993.

LING, G. E GERARD, R.W. The normal membrane potential of frog sartorius fibers. **J Cell Physiol**, 34 (3), 383-396. 1949.

LIU BO, HU DA-YI, GAO YUAN, LIU XILUAN. Electrophysiology effect of enalapril on guinea pig papillary muscles in vitro. **Act Pharmacologic Sinica**, 333-336; 1997

LIU, E.; XU, Z.; LI, J.; YANG, S.; YANG, W.; LI, G. Enalapril, irbesartan, and angiotensin-(1-7) prevent atrial tachycardia-induced ionic remodeling. **International Journal of Cardiology**, v. 146, n. 3, p. 364–370, 2011.

LORELL, B.H. E CARABELLO, B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, 102 (4), 470-479. 2000.

MAGALHÃESI, MARINA GABRIELLA PEREIRA DE ANDRADA *et al.* Prevalência de pressão arterial elevada em adolescentes brasileiros e qualidade dos procedimentos metodológicos empregados: revisão sistemática. **Rev Bras Epidemiol** v. 16, n. 4, p. 849–59 , 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v16n4/pt\\_1415-790X-rbepid-16-04-00849.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v16n4/pt_1415-790X-rbepid-16-04-00849.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2017.

MARTINEZ MC, LATORRE MRDO. Fatores de Risco para Hipertensão arterial e diabete melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. **Arq Bras Cardiol** 87:471-479; 2006

MCINTOSH MA, COBBE SM, KANE KA, RANKIN AC Action potential prolongation and potassium currents in leftventricular myocytes isolated from hypertrophied rabbit hearts. **J Mol Cell Cardiol**; 30:43–53; 1998

MESSERLI, F.H., VENTURA, H.O., ELIZARDI, D.J., DUNN, F.G. E FROHLICH, E.D. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. **Am J Med**, 77 (1), 18-22. 1984.

MOLINA CE, HEIJMAN J, DOBREV D Differences in left versus right ventricular electrophysiological properties in cardiac dysfunction and arrhythmogenesis. **Arrhythm Electrophysiol Rev** 5:14–19. doi:10.15420/aer.8.2; (2016

MOMTAZ, A., COULOMBE, A., RICHER, P., MERCADIER, J.J. E CORABOEUF, E. Action potential and plateau ionic currents in moderately and severely DOCA-salt hypertrophied rat hearts. **J Mol Cell Cardiol**, 28 (12), 2511-2522. 1996.

MOURA AA, SILVA MAM, FERRAZ MRMT, RIVERA IR. Prevalência de pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Maceió. **J Pediatr** 2004;

NAM G-B, LIM HY, CHOI K-J, et al. Delayed recovery of QT dispersion after maximal exercise in patients with hypertrophic cardiomyopath. *PACE* 1999; 22:6<sup>a</sup>; 1999.

OKAMOTO, K. E AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Jpn Circ J**, 27 282-293. 1963.

ONG, H.T. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers especially useful for cardiovascular protection? **J Am Board Fam Med**, 22 (6), 686-697. 2009.

OZERKAN F, ZOGHI M, GUIRGUN C, et al. QT dispersion in hypertensive patients who had normal coronary angiogram with or without left ventricular hypertrophy. [Abstract]. *Eur Heart J* 1999; 20(suppl):85; 1999.

PEDERSEN ME, COCKCROFT JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(4): 269–277; 2007.

PESCATELLO LS, FRANKLIN BA, FAGARD R, FARQUHAR WB, KELLEY GA, RAY CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc** 36:533-553; 2004.

POTTER,P.A.; PERRY,A.G. Grande tratado de enfermagem prática. São Paulo: Editora Santos livraria, 2001, 3<sup>o</sup>ed, 2001.

REBOLDI G, ANGELI F, CAVALLINI C, GENTILE G, MANCIA G, VERDECCHIA P. COMPARISON between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. **J Hypertens** 2008; 26(7): 1282–1289.

RODRIGUE JR LF et al. Chronic enalapril treatment increases transient outward potassium current in cardiomyocytes isolated from right ventricle of spontaneously hypertensive rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, 2016.

RODRIGUE JR LF. Efeitos do enalapril no remodelamento elétrico cardíaco em ratos hipertensos, 2011

ROSENDORFF, C., BLACK, H.R., CANNON, C.P., GERSH, B.J., GORE, J., IZZO, J.L., JR., KAPLAN, N.M., O'CONNOR, C.M., O'GARA, P.T. E OPARIL, S. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. **Circulation**, 115 (21), 2761-2788. 2007.

RUILOPE, L. M.; CHAGAS, A. C. P.; BRANDÃO, A. A.; GÓMEZ-BERROTERÁN, R.; ALCALÁ, J. J. A.; PARIS, J. V.; CERDA, J. J. O. Hypertension in Latin America: Current perspectives on trends and characteristics | Hipertensión en América Latina: perspectivas actuales de las tendencias y características. **Hipertension y Riesgo Vascular**, v. 34, n. 1, p. 50–56, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2016.11.005>>.

Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole; p. 780-5. 2015.

SHARPE N, MURPHY J, SMITH H, et al. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **Lancet**1:255-259; 1988

SHIPSEY, S.J., BRYANT, S.M. E HART, G. Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in the rat left ventricle: a cellular basis for T-wave inversion? **Circulation**, 96 (6), 2061-2068. 1997.

SICA DA, GEHR TWB. ACE inhibitors: current consideration in their use. **J Clin Hypertens** 1: 218-30, 1999.

SICA DA, RIPLEY E. Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Izzo JL, Black HR (eds.), **Hypertension Primer**, 2nd edition. Baltimore, MD. Lippincott Williams & Wilkins 372-6, 1998.

SMELTZER,S.C.; BARE,B.G. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. Rio de janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006, 10º ed, v.2; 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VII Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 95 (1 supl. 1) 51. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(Suppl IV): 1-14; 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2006; Fev:1-48; 2006.

STRAUSS MH, LONN EM, VERMA S. Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-Inhibitors and ARBs: Insight from meta-analysis and the Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. **Eur Heart J** 26: 2351–2353; 2005.

SWANSON BN, VLASSES PH, FERGUSON PK, et al. Influence of food on the bioavailability of enalapril. **J Pharm Sci** 73: 1655-7, 1984.

SZENTADRASSY, N., BANYASZ, T., BIRO, T., SZABO, G., TOTH, B.I., MAGYAR, J., LAZAR, J., VARRO, A., KOVACS, L. E NANASI, P.P. Apico-basal inhomogeneity in distribution of ion channels in canine and human ventricular myocardium. **Cardiovasc Res**, 65 (4), 851-860. 2005.

THE ONTARGET INVESTIGATORS. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. **N Engl J Med** 358: 1547–1559; 2008.

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens.*;33(7):1321-41. 2015.

TITIER, K., GIRODET, P.O., VERDOUX, H., MOLIMARD, M., BEGAUD, B., HAVERKAMP, W., LADER, M. E MOORE, N. Atypical antipsychotics: from

potassium channels to torsade de pointes and sudden death. **Drug Saf**, 28 (1), 35-51. 2005.

Todd PA, Heel RC. Enalapril: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. **Drugs** 31: 198-248, 1986.

VAN EICKELS, M., SCHRECKENBERG, R., DOEVENDANS, P.A., MEYER, R., GROHE, C. E SCHLUTER, K.D. The influence of oestrogen-deficiency and ACE inhibition on the progression of myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. **Eur J Heart Fail**, 7 (7), 1079-1084. 2005.

WEBER, K.T., SUN, Y., TYAGI, S.C. E CLEUTJENS, J.P. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. **J Mol Cell Cardiol**, 26 (3), 279-292. 1994.

WHELTON PK. Epidemiology of hypertension . **Lancet** 3344:101-06; 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pan American Health Organization. Regional strategy on an integrated approach to the prevention and control of chronic diseases, including diet, physical activity, and health. Washington; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION AND THE FOOD STANDARDS AGENCY. Creating an enabling environment for population-based salt (1)reduction strategies: report of a joint technical meeting held by; Washington DC; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO/NUT/NCD 98.1. Geneva, jun 1997.

YAP YG, YI G, AYTEMIR K, et al. Comprehensive assessment of QT dispersion in various at risk groups including acute myocardial infarction, unstable angina, hypertrophic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and healthy infarction. **PACE** 1999; 22(supplA):38A; 1999.

YOKOSHIKI, H., KOHYA, T., TOMITA, F., TOHSE, N., NAKAYA, H., KANNO, M. E. KITABATAKE, A. Restoration of action potential duration and transient outward current by regression of left ventricular hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol**, 29 (5), 1331-1339. 1997.

YU, M.; ZHENG, Y.; SUN, H.; YU, D. Inhibitory Effects of Enalaprilat on Rat Cardiac Fibroblast Proliferation via ROS/P38MAPK/TGF- $\beta$ 1 Signaling Pathway. p. 2738–2751, 2012.

YUSUF, S., SLEIGHT, P., POGUE, J., BOSCH, J., DAVIES, R. E DAGENAIS, G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med**, 342 (3), 145-153. 2000.